

تأثیر عصاره هیدروالکلی آوندول *Smyrniium cordifolium* Boiss. بر سندرم

## ترک اعتیاد در موش سوری در مقایسه با کلونیدین

پری نظری<sup>۱\*</sup>، پریچهره یغمایی<sup>۱</sup>، علی رضا رنگین<sup>۲</sup>، ناصر عباسی<sup>۳</sup>

۱) گروه زیست شناسی، واحد علوم تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲) گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ایلام، ایلام، ایران

۳) گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۶/۶

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۳/۵

## چکیده

**مقدمه:** گیاه آوندول *Smyrniium cordifolium* در پزشکی سنتی برای درمان اضطراب، درد، بی خوابی و عوارض سندرم ترک اعتیاد که یکی از نگرانی های هر جامعه ای است استفاده می شود. مصرف داروهای اویپوئیدی به صورت مکرر سبب ایجاد وابستگی جسمی و تحمل می شود. وابستگی را می توان توسط علائم ناشی از قطع مصرف ناگهانی دارو و با تجویز یک آنتاگونیست دارو و یا هر دو ارزیابی کرد. هدف از این مطالعه بررسی اثرات مهاری عصاره هیدروالکلی این گیاه بر اختلالات ناشی از سندرم ترک اعتیاد در مقایسه با کلونیدین است.

**مواد و روش ها:** در این پژوهش تجربی از ۴۸ موش سوری با وزن تقریبی ۳۰-۲۵ استفاده شد و به ۶ گروه ۸ تایی تقسیم و به مدت هفت روز با دریافت مورفین دوبار در روز معتاد شدند. در روزهای اول و دوم دوز مورفین ۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن بود و این دوز در روزهای پس از آن دو برابر شد تا در روز ششم به میزان کل ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم رسید. در روز هفتم حیوانات آخرین تزریق مورفین ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم را به صورت زیرجلدی دریافت کردند. گروه اول (سالین): این گروه غیر وابسته به مورفین بودند و با دوز معادل، نرمال سالین دریافت کردند. گروه های دوم، سوم، چهارم تحت درمان با دوزهای مختلف عصاره هیدروالکلی آوندول: این گروه ها مورفین و عصاره هیدروالکلی آوندول (SCE) با دوزهای (۱۰۰، ۲۰۰، ۳۰۰ mg/kg) را به صورت گاوژ دریافت کردند. گروه پنجم کلونیدین: این گروه از موش ها هم زمان مورفین و کلونیدین با دوز ۰/۲ mg/kg دریافت کردند. گروه ششم کنترل: این گروه از موش ها فقط مورفین دریافت کردند. در تمام گروه ها در روز هفتم ۳۰ دقیقه بعد از تزریق نالوکسان، علائم سندرم محرومیت آن ها ثبت گردید. تجزیه و تحلیل نتایج از طریق آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه و مقایسه گروه ها از طریق آزمون توکی در سطح معنی داری  $P < 0.05$  انجام گرفت.

**یافته های پژوهش:** نتایج نشان داد که اثر عصاره هیدروالکلی آوندول بر تعداد پرش در گروه های SCE100 نسبت به گروه کلونیدین کاهش معنی دار در سطح ( $P < 0.05$ ) و SCE200 کاهش معنی دار در سطح ( $P < 0.01$ ) پیدا کرد. در گروه SCE300 نیز کاهش معنی دار در سطح ( $P < 0.001$ ) نسبت به گروه کلونیدین مشاهده شد. هم چنین اثر عصاره هیدروالکلی آوندول بر میانگین تعداد ایستادن روی دویا در گروه SCE200 بی تاثیر و SCE200 در مقایسه با گروه کلونیدین کاهش معنی دار ( $P < 0.05$ ) پیدا کرد. در گروه SCE300 نیز کاهش معنی دار نسبت به گروه کلونیدین در سطح ( $P < 0.01$ ) داشت. اثر عصاره هیدروالکلی آوندول بر میانگین تعداد دندان قروچه در گروه های SCE100 نسبت به گروه کلونیدین کاهش معنی دار در سطح ( $P < 0.05$ ) و SCE200 کاهش معنی دار در سطح ( $P < 0.01$ ) پیدا کرد. در گروه SCE300 نیز کاهش معنی دار در سطح ( $P < 0.001$ ) نسبت به گروه کلونیدین مشاهده شد.

**بحث و نتیجه گیری:** با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه عصاره هیدروالکلی آوندول موجب کاهش علائم سندرم ترک اعتیاد در موش های وابسته به مورفین شد. احتمالاً، تعدیل علائم سندرم ترک توسط فعال نمودن مسیرهای اپیوئیدی، گاباژیک و سروتونینرژیک باشد. البته جهت تعیین مکانیسم دقیق اثر عصاره آوندول نیاز به مطالعات بیشتری است.

واژه های کلیدی: آوندول، سندرم ترک اعتیاد، مورفین، موش سوری

\*نویسنده مسئول: گروه زیست شناسی، واحد علوم تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

Email: Nazp14st@gmail.com

Copyright © 2018 Journal of Ilam University of Medical Science. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution international 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits copy and redistribute the material, in any medium or format, provided the original work is properly cited.

## مقدمه

سوء استفاده و وابستگی به مواد مخدر هم چنان تهدیدی جدی برای سلامت عمومی است. امروزه اعتیاد به مواد مخدر یکی از مهم ترین مشکلات بزرگ اقتصادی و اجتماعی در اغلب کشورهای دنیا و ایران است به طوری که مصرف طولانی مدت مواد مخدر باعث وابستگی و تحمل نسبت به آن ها شده و از طرفی به دنبال قطع مصرف ناگهانی و یا تجویز آنتاگونیست های اپیوئیدی مانند نالوکسان سبب بروز علائم قطع مصرف می شود از جمله علائم مهم قطع مصرف ناشی از مواد اپیوئیدی تشنج، اسهال، دردهای عضلانی، بی خوابی، اضطراب و افسردگی شدید است که اغلب این علائم، رنج آور بوده و افراد وابسته به مواد مخدر به سختی آن ها را تحمل می کنند؛ لذا سبب گرایش بیشتر فرد به مصرف دوباره مواد مخدر می شوند (۱).

در حال حاضر کنترل عوارض سندرم ترک اعتیاد با داروهای شیمیایی انجام می گیرد که مصرف اکثر آن ها مضر و عوارض جانبی متعددی به همراه دارند؛ بنا بر این تحقیق در راستای به دست آوردن ترکیبات کاهنده عوارض سندرم ترک اعتیاد ضروری به نظر می رسد. لذا با توجه به اهمیت طب سنتی به خصوص گیاه درمانی به خاطر اثر نامطلوب جانبی کمتر، فراوان و ارزانی آن ها، طب جدید در بیشتر کشورها از جمله ایران بر آن شده است که استفاده از گیاهان دارویی را جایگزین داروهای شیمیایی نماید. در پژوهش های جدید گیاهان فراوانی به عنوان گیاهان ضد درد و آرام بخش معرفی شده است. از این گیاهان می توان به مریم گلی *Salvia limbata*، اسطوخودوس *Valeriana officinalis*، سنبل الطیب *Passiflora incarnata* و گل ساعتی *Coriandrum sativum* که اثر توهم زا، ضد دردی دارند اشاره کرد (۳).

جنس *Smyrniun* متعلق به خانواده چتریان است که در ایران فقط گونه *Smyrniun cordifolium* Boiss. تاکنون شناسایی شده است که در ارتفاعات زاگرس در غرب و جنوب غربی ایران می روید. این گیاه دارای استفاده های غذایی و دارویی زیادی است (۴). در

استان ایلام ساقه های جوان و ترد این گیاه در اوایل فصل بهار در بازارچه های محلی به فروش می رسد و به عنوان یکی از سبزی های محلی مورد استفاده قرار می گیرد.

بررسی های فیتوشیمیایی صورت گرفته اولوبلن و همکاران بر روی *S.cordifolium* منجر به شناسایی و تعیین ساختار چند سزکوئی ترین در این گیاه شده است (۵۶). ترکیبات شناسایی شده موجود در اسانس گیاه حاوی مقدار زیادی هیدروکربن و ترکیبات سزکوئی ترین، مونوترپن، آلفا-پینن و بتا-پینن، لاکتون، فلاونوئیدها، اسیدفولیک که به صورت ترکیبات عمده اسانس هستند (۷). در تحقیق *Tirillini* و همکاران بر روی گونه *S.perfoliatum* ترکیبات  $\alpha$ -santalene،  $\gamma$ -murolene،  $\alpha$ -pinene در این گیاه یافت شده است (۸).

هم چنین مطالعات *Molleken* و همکاران بر روی گونه *S.perfoliatum* سزکوئی ترین لاکتون  $\beta$ -pinene، *D-Germacrene*، *sopimarol*، *Germacrene* و ترکیبات مونوترپنی  $\beta$ -pinene در این گیاه یافت شده است (۹). در بررسی دیگر *Flippo* و همکاران در سال ۲۰۱۴ بر روی گونه *S.ulusatrum* ترکیبات حساس به دمای  $\alpha$ -pinene،  $\beta$ -pinene، *D-Germacrene*، *Curzerene*، *Isofuranogermacrene*، *Isofura-* *nodiene*، *Phyllocladanal* و ترکیبات مونوترپنی  $\beta$ -pinene و  $\alpha$ -pinene در این گیاه یافت شده است (۱۰).

گزارش های محدودی در ارتباط با آنالیز عصاره گیاه *S.cordifolium* وجود دارد. در یک بررسی فیتوشیمیایی گیاه *S.cordifolium* چند فورانوسزکوئی ترین های اکسیژنه به ویژه *Curzerenone* و *Curzerene* و ترکیبات مونوترپنی  $\beta$ -pinene،  $\alpha$ -pinene و *D-Germacrene* شناسایی شده است که بیشترین مقدار را در اسانس آن داشته است (۱۱). از ویژگی های این گیاه در طب سنتی می توان به اثرات مدر، مقوی و دافع سنگ کلیه اشاره کرد به طوری که عصاره الکلی ریشه گیاه آوندول در پیشگیری از تشکیل سنگ کلیه اگرالات کلسیم ناشی از اتیلن گلیکول در موش صحرایی موثر است (۱۲). هم چنین این گیاه

دارای خواص آنتی اکسیدانی و ضد میکروبی بر روی باکتری های گرم مثبت و منفی را دارد (۱۳).

بررسی های کروماتوگرافی گازی-اسپکترومتر جرمی GC-MS از اسانس *S. cordifolium* منجر به شناسایی ۱۶ ترکیب شده است که *Curzerene* و  $\delta$ -Cadinene، ۶۵/۲۶ درصد، ۱۴/۳۹ درصد و  $\gamma$ -elemene ۵/۱۵ درصد جزء اصلی گیاه بودند (۱۴).

گیاه آوندول در پزشکی سنتی ایران برای درمان اضطراب، درد، بی خوابی و عوارض سندرم ترک اعتیاد که یکی از نگرانی های هر جامعه ای است استفاده می شود. با توجه به این که تاکنون پژوهشی در مورد اثرات عصاره بخش های هوایی گیاه *S. cordifolium* بر سندروم ترک اعتیاد انجام نگردیده است و هم چنین روش های موجود برای ترک اعتیاد به طور کامل مناسب نبوده و از طرفی مواد شیمیایی مانند داروهای ضد درد و مخدر دارای اثرات نامطلوب بر بدن، به ویژه بر سیستم عصبی مرکزی هستند، ضرورت تحقیق بیشتر در زمینه اثرات درمانی گیاهان دارویی به ویژه گیاه آوندول لازم است؛ لذا تحقیق حاضر باهدف بررسی عصاره بخش های هوایی گیاه آوندول بر سندرم ترک اعتیاد و خواص آرام بخشی در موش سوری در مقایسه با داروی کلونیدین انجام گردید.

### مواد و روش ها

**عصاره گیری:** گیاه *S. cordifolium* در بهار ۱۳۹۶ از کوه قلاجه استان ایلام جمع آوری شد سپس توسط دکتر فریده عطار از دانشگاه تهران شناسایی گردید، یک نمونه آن در هرباریوم دانشگاه علوم تحقیقات تهران با شماره ۱۵۸ نگهداری گردید. بخش های هوایی گیاه جمع آوری شده به مدت یک هفته در سایه و در معرض جریان هوا در دمای اتاق خشک گردید و با آسیاب برقی پودر شد، از پودر حاصل برای تهیه عصاره به روش سوکسله استفاده شد. عصاره هیدروالکلی توسط دستگاه تقطیر در خلاء چرخان، تحت فشار منفی در دمای ۵۰ درجه سانتی گراد تغلیظ گردید. عصاره در انکوباتور با دمای ۶۰ درجه سانتی گراد قرار داده تا حلال به طور کامل از عصاره جدا شود و به صورت پودر درآمد. پودر نهایی تا زمان

آزمایش ها، در فریزر در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد نگهداری شد (۱۵).

**روش/اعتیاد به مورفین در موش سوری:** موش ها تحت شرایط محیطی دما  $22 \pm 2$  درجه سانتی گراد و ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با دسترسی آزاد به غذا و آب نگهداری شدند، سپس برای ایجاد وابستگی در موش های با وزن تقریبی بین ۲۵-۳۰ گرم به صورت زیر جلدی طی هفت روز متوالی و در هرروز دو بار (در ساعت ۸ صبح و ۴ بعدازظهر) مورفین تزریق شد. دوز مورفین ۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روزهای اول و دوم و این دوز در روزهای پس از آن دو برابر شد تا روز ششم به میزان کل ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم رسید. در روز هفتم حیوانات آخرین تزریق مورفین ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم را دریافت کردند. مطالعات قبلی نشان داده اند که این روش می تواند به طور مطلوبی موش ها را معتاد نماید (۱۶).

**روش بررسی علائم اعتیاد به مورفین در موش سوری با نالوکسان:** حیوانات هر گروه در روز هفتم (دو ساعت پس از آخرین تزریق صبحگاهی مورفین)، نالوکسان با دوز ۳ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. بلافاصله پس از تزریق نالوکسان، هر حیوان به مدت ۳۰ دقیقه به داخل استوانه ای شیشه ای با قطر ۲۵ سانتی متر و ارتفاع ۴۵ سانتی متر منتقل شدند و علائم سندروم ترک اعتیاد شامل پرش (Jumping)، روی دوپا ایستادن (Rearing)، دندان قروچه (Teeth chattering)، ارزیابی گردید. برای اطمینان از پروتکل به کار رفته در ایجاد وابستگی، در یک گروه ۸ تایی از موش ها (گروه سالین)، به جای مورفین از محلول نرمال سالین با مقدار معادل استفاده شد (۱۶).

**اثر هم زمان مورفین و عصاره آوندول در غلظت های مختلف بر سندرم ترک اعتیاد در موش سوری:** گروه های دو، سه و چهار تحت درمان با دوزهای مختلف عصاره هیدروالکلی آوندول: این گروه از موش ها هم زمان مورفین به صورت زیرجلدی و عصاره هیدروالکلی آوندول (۱۰۰، ۲۰۰، ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) به صورت گاوژ دریافت کردند. با توجه به مطالعه آزمایشی اولیه دوز کمتر از ۱۰۰ تقریباً

## یافته های پژوهش

در این پژوهش از هر ۱۰۰ گرم پودر آسیاب شده خشک گیاه آوندول ۱۷/۵۵ گرم عصاره هیدروالکلی استخراج شد. استخراج با روش های معمول، در ۴۸ ساعت انجام گردید که بعد از صاف کردن و خارج کردن حلال آن با تبخیر کردن در خلاء، عصاره هیدروالکلی گیاه حاصل شد. در نمودارها مقایسه انحراف معیار  $\pm$  میانگین (Mean $\pm$ SE) علائم سندروم ترک اعتیاد شامل پرش (Jumping)، روی دوپا ایستادن (Rearing)، دندان قروچه (Teeth chattering)، در گروه های دریافت کننده دوزهای مختلف از عصاره هیدروالکلی آوندول با دوزهای (۱۰۰، ۲۰۰، ۳۰۰ mg/kg) در مقایسه با سالین، کنترل و کلونیدین (۰/۲ mg/kg) نشان داده شده است.

بی اثر و دوز بالاتر از ۳۰۰ کشندگی شدید داشت لذا دوزهای (۱۰۰، ۲۰۰، ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) انتخاب گردید. گروه پنجم کلونیدین: این گروه از موش ها هم زمان مورفین و کلونیدین با دوز ۰/۲ mg/kg به صورت گاوژ دریافت کردند. گروه ششم کنترل: این گروه از موش ها فقط مورفین دریافت کردند (۱۶).

آنالیز آماری داده ها: جهت آنالیز داده ها از نرم افزارهای SPSS vol.19 و Exell vol.2017 استفاده شد. داده های تعداد پرش، دندان قروچه و روی دوپا ایستادن به صورت میانگین  $\pm$  خطای معیار (Mean $\pm$ SEM) بیان گردید. تجزیه و تحلیل داده ها از طریق آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه (one way ANOVA) و مقایسه دو به دو گروه ها از طریق آزمون توکی در سطح معنی داری  $P < 0.05$  انجام گرفت.

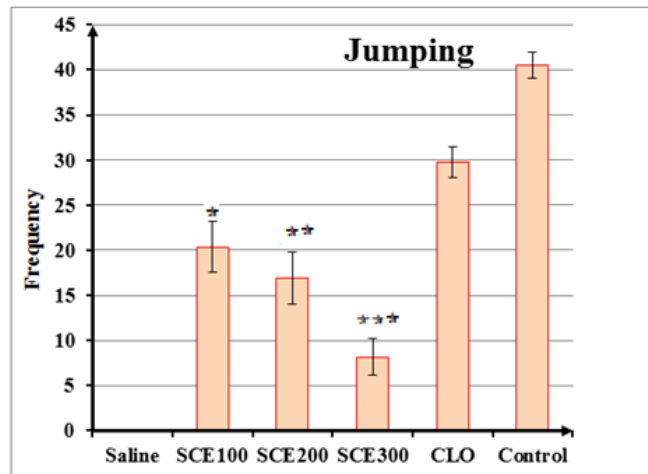
جدول شماره ۱. اثر دوزهای مختلف عصاره آوندول بر میانگین تعداد پرش، روی دوپا ایستادن و دندان قروچه در موش وابسته به مورفین در گروه های SCE100، SCE200، SCE300، دریافت کننده مورفین و عصاره به ترتیب با دوزهای (100, 200, 300 mg/kg)، CLO، گروه دریافت کننده کلونیدین (0.2 mg/kg) و مورفین، Control گروه دریافت کننده

مورفین. داده ها به صورت (Mean $\pm$  SE) بیان شده اند.

نام گروه	SCE100	SCE200	SCE300	CLO	Control
پرش	20.38 $\pm$ 2.7	16.88 $\pm$ 2.9	8.13 $\pm$ 2.03	30.13 $\pm$ 1.8	40.5 $\pm$ 1.4
ایستادن روی دوپا	26.38 $\pm$ 2.9	19.13 $\pm$ 1.7	16.88 $\pm$ 2.75	28.25 $\pm$ 2.2	65.75 $\pm$ 3.6
دندان قروچه	17 $\pm$ 3.3	12.75 $\pm$ 1.9	7.38 $\pm$ 2.07	24.63 $\pm$ 2.5	45.5 $\pm$ 3.1

هیدروالکلی آوندول میانگین پرش ۱۶/۸۸ نسبت به گروه کلونیدین با میانگین ۳۰/۱۳ دریافت کننده مورفین، کاهش معنی دار در سطح ( $P < 0.01$ ) پیدا کرد. در گروه SCE300 دریافت کننده دوز (۳۰۰ mg/kg) عصاره هیدروالکلی آوندول میانگین پرش ۸/۱۳ نیز کاهش معنی دار ( $P < 0.001$ ) نسبت به گروه کلونیدین مشاهده شد.

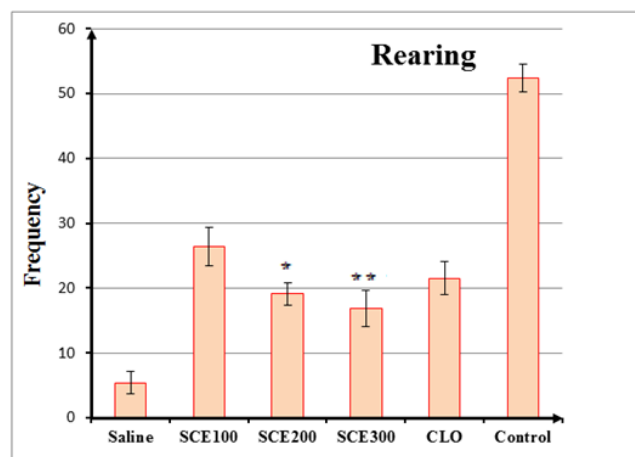
اثر گاوژ عصاره هیدروالکلی آوندول بر تعداد پرش (نمودار شماره ۱ و جدول شماره ۱) در هنگام قطع مصرف مورفین در گروه های SCE100 دریافت کننده دوز (۱۰۰ mg/kg) عصاره هیدروالکلی *S. cordifolium*، میانگین پرش ۲۰/۳۸ کاهش معنی دار نسبت به گروه کلونیدین در سطح ( $P < 0.05$ ) و SCE200 دریافت کننده دوز (۲۰۰ mg/kg) عصاره



نمودار شماره ۱. مقایسه میانگین تعداد پرش SCE100 گروه دریافت کننده عصاره *S. cordifolium* با غلظت 100 mg/kg و مورفین، SCE200 گروه دریافت کننده عصاره آوندول با غلظت 200 mg/kg و مورفین، SCE300 گروه دریافت کننده عصاره آوندول با غلظت 300 mg/kg و مورفین، CLO گروه دریافت کننده Clonidine با غلظت 0/2 mg/kg و مورفین، Saline دریافت کننده نرمال سالین، Control گروه دریافت کننده فقط مورفین. تفاوت آماری تعداد پرش در گروه SCE300 نسبت به گروه کلونیدین به شکل (\*\*\*P<0.001) و با گروه SCE200 (\*\*\*P<0.01) و SCE100 (★P<0.05) نشان داده شده است.

میانگین ۲۸/۲۵ کاهش معنی دار در سطح (P<0.05) پیدا کرد؛ اما در گروه SCE300 دریافت کننده دوز (300 mg/kg) عصاره هیدروالکلی آوندول میانگین ایستادن روی دوپا ۱۶/۸۸ نیز کاهش معنی دار (P<0.01) نسبت به گروه کلونیدین مشاهده شد.

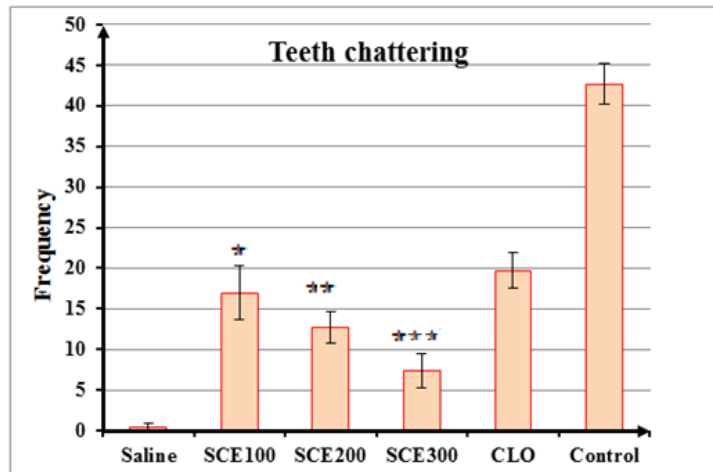
هم چنین اثر گاوآژ عصاره هیدروالکلی آوندول بر تعداد ایستادن روی دوپا در نمودار شماره ۲ و جدول شماره ۱ هنگام قطع مصرف مورفین در گروه های SCE100 با میانگین ۲۶/۳۸ بی تاثیر بود و SCE200 با میانگین ۱۹/۱۳ در مقایسه با گروه کلونیدین



نمودار شماره ۲. میانگین تعداد ایستادن روی دوپا در گروه SCE100 دریافت کننده عصاره آوندول با غلظت 100 mg/kg و مورفین، SCE200 گروه دریافت کننده عصاره آوندول با غلظت 200 mg/kg و مورفین، SCE300 گروه دریافت کننده عصاره آوندول با غلظت 300 mg/kg و مورفین، CLO گروه دریافت کننده Clonidine با غلظت 0/2 mg/kg و مورفین، Saline گروه دریافت کننده نرمال سالین، Control گروه دریافت کننده فقط مورفین. تفاوت آماری تعداد روی دوپا ایستادن در گروه SCE300 نسبت به گروه کلونیدین به شکل (\*\*\*P<0.001) و در گروه SCE200 (★P<0.05) نشان داده شده است.

دندان قروچه ۱۲/۷۵ نسبت به گروه کلونیدین کاهش معنی دار در سطح ( $P < 0.01$ ) داشت. در صورتی که در گروه SCE300 دریافت کننده دوز (۳۰۰ mg/kg) با میانگین دندان قروچه ۷/۳۸ کاهش معنی دار در سطح ( $P < 0.001$ ) نسبت به گروه کلونیدین مشاهده شد.

در نمودار شماره ۳ اثر گاوژ عصاره هیدروالکلی آوندول بر گروه های SCE100 دریافت کننده عصاره آوندول با دوز (۱۰۰ mg/kg) و میانگین دندان قروچه ۱۷ کاهش معنی دار در سطح ( $P < 0.05$ ) و SCE200 دریافت کننده دوز (۲۰۰ mg/kg) با میانگین



نمودار شماره ۳. میانگین تعداد دندان قروچه SCE100 گروه دریافت کننده عصاره آوندول با غلظت 100 mg/kg و مورفین، SCE200 گروه دریافت کننده عصاره آوندول با غلظت 200 mg/kg و مورفین، SCE300 گروه دریافت کننده عصاره آوندول با غلظت 300 mg/kg و مورفین، CLO گروه دریافت کننده Clonidine با غلظت 0/2 mg/kg و مورفین، Saline گروه دریافت کننده نرمال سالین، Control گروه دریافت کننده فقط مورفین. تفاوت آماری تعداد دندان قروچه در گروه SCE300 نسبت به گروه کلونیدین به شکل (\*\*\*  $P < 0.001$ ) و با گروه SCE200 (\*\*\*  $P < 0.001$ ) و SCE100 (\*\*\*  $P < 0.05$ ) نشان داده شده است.

### بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر تأثیر عصاره هیدروالکلی *S. cordifolium* بر علائم قطع مورفین شامل پرش، ایستادن روی دوپا و دندان قروچه در موش های سوری وابسته به مورفین مورد بررسی قرار گرفت. این پژوهش نشان داد که عصاره هیدروالکلی این گیاه می تواند در کاهش علائم ناشی از سندرم ترک اعتیاد مفید باشد. نتایج این پژوهش نشان داد که تجویز مزمن مورفین به مدت هفت روز باعث بروز تحمل به اثرات بی دردی این ماده می شود. از طرف دیگر به دنبال قطع مصرف مورفین، علائم سندرم ترک که نشان دهنده وابستگی به این اویپوئیدها است، ظاهر گردید. این یافته ها با نتایج دیگر پژوهشگران در زمینه تزریق مزمن مورفین مطابقت دارد و تاییدی برای ادامه پژوهش های این مطالعه است. وابستگی جسمی به

مواد مخدر قبلاً توسط مطالعات مختلفی نشان داده شده است (۱۷، ۱۸).

در حال حاضر کنترل عوارض سندرم ترک اعتیاد مانند درد، اضطراب و تشنج با داروهای شیمیایی انجام می گیرد که مصرف اکثر آن ها مضر و عوارض جانبی متعددی به همراه دارند. با توجه به گزارش حضور ترکیبات مونوترپنی  $\alpha$ -pinene،  $\beta$ -pinene و Germacrene-D و ترپنوئیدهای مختلف از جمله Curzerenone و Curzerene در گیاه آوندول که بیشترین مقدار را در این گیاه داشته است (۱۱، ۱۴)، می توان چنین بیان کرد که بخشی از اثرات کاهنده علائم سندرم ترک اعتیاد مربوط به این ترکیبات باشد. ترپنوئیدها و گیاهان حاوی این ترکیبات فعالیت ضدردی، ضد اضطرابی و آرام بخشی از خود نشان می دهند؛ بنا بر این، ترکیبات موجود در عصاره

هیدروالکلی این گیاه ممکن است بخشی از عمل ضد دردی و کاهنده عوارض سندرم ترک اعتیاد را از طریق سازوکارهای مختلف مانند مکانیسم های اپیوئیدرژیک، گابارژیک و سروتونینرژیک انجام دهند.

فعالیت سیستم اپیوئیدی از طریق پپتیدهای اپیوئیدی اندوژن اعمال می شود. تحقیقات نشان می دهد که تزریق نالوکسان به عنوان آنتاگونیست گیرنده های  $\mu$  اپیوئیدی باعث کاهش اثرات ضد دردی عصاره می شود (۱۹) و احتمالاً بخشی از اثرات ضد دردی عصاره ناشی از اعمال اثری مشابه سیستم اپیوئیدی باشد. لذا با توجه به این که در طی تزریق مزمن مورفین، اپیوئیدهای درون زا از جمله مت انکفالین ها کاهش می یابند و این کاهش در هنگام قطع مصرف با تزریق نالوکسان به صورت پردردی ظاهر می شود (۱۸). ترکیبات ترپنوئیدی از بروز علائم سندرم ترک اعتیاد جلوگیری می کند (۲۰). لذا می توان با احتمال زیاد مطرح کرد که برخی از ترکیبات عصاره هیدروالکلی *S.cordifolium* مانند ترپنوئیدها با داشتن خواص شبه اپیوئیدی توانسته جایگزین اپیوئیدهای درون زا شده و مانع از بروز درد شود و بدین طریق باعث کاهش علائم قطع مصرف مورفین می گردد.

در مطالعات پیشین مکانیسم های دیگری مانند فعل و انفعال با رسپتورهای اپیوئیدی، رسپتورهای آدنوزینی  $A_1$  و  $A_2$ ، رسپتورهای موسکارینی نوع  $M_2$  و کانال های یونی وابسته به پتاسیم و مهار نیتریک اکساید نیز برای اثرات ضدالتهاپی مونتترین ها پیشنهاد شده است (۲۱).

آنتاگونیست های اپیوئید، از طریق اتصال به گیرنده های خاص که به پروتئین های  $G$  متصل می شوند، باعث کاهش درد ناگهانی می شوند. این گیرنده ها بیشتر در قسمت های مختلف مغز و نخاع وجود دارند. از پنج گروه عمده گیرنده های اپیوئیدی سه گروه  $\mu$ ،  $K$  و  $\delta$  با انتقال درد مرتبط هستند. گیرنده های اپیوئیدی یک گروه پروتئینی در سطح مولکولی تشکیل می دهند که به  $G$ -پروتئین متصل می شوند و روی باز کردن کانال های یونی، نقل و انتقالات درون سلولی و فسفوریلاسیون پروتئین اثر دارند. آنتاگونیست عمومی این گیرنده ها یعنی

نالوکسان، قادر به مهار اثرات ضد دردی ناشی از گیرنده های اپیوئیدی است و از ایجاد بی دردی پیشگیری می نماید. نالوکسان مانع اثر داروهای ضد دردی مانند مورفین می شود این دارو تمایل زیادی به گیرنده های  $\mu$  اپیوئیدی در دستگاه عصبی مرکزی دارد و به گیرنده های اپیوئیدی  $K$  و  $\delta$  تمایل کمتری دارد (۲۲).

مصرف مواد مخدر در درازمدت باعث تغییراتی در سیستم عصبی مرکزی می شود که سرانجام منجر به وابستگی، تحمل و سندروم ترک اعتیاد می شود. با وجود گزارش های متعدد درباره چگونگی ایجاد وابستگی مانند تغییر در میزان آدنوزین منوفسفات حلقوی، فاکتورهای نسخه برداری و کاهش تعداد گیرنده های اپیوئیدی (۲۳) ارائه شده است اما تا به حال سازوکار دقیق آن شناسایی نگردیده است.

سیستم دوپامینی بدن، مرکز اصلی اثر ترکیبات اعتیادآور است و این ترکیبات بر این سیستم عمل تحریکی دارند. مصرف مواد مخدر باعث آسیب به عملکرد عادی پاداش در قشر مغز می شود و منجر به انحراف در کارکرد سیستم پاداش در مغز می گردد لذا سیستم دوپامینی را تحریک می نماید. اثرات پاداشی در ناحیه تگمنتال شکمی و هسته اکومینوس نقش مهمی دارند و تحمل می تواند در اثر کاهش غلظت موثر آگونیست در جایگاه فعال، تعداد گیرنده ها و یا کاهش فعالیت دوباره آن ها به وجود آید (۲۴).

داروهایی که با گیرنده های اپیوئیدی برهم کنش دارند و به صورت آگونیست (مانند مورفین) و آنتاگونیست (مثل نالوکسان) به عنوان مهارکننده های گیرنده اپیوئیدی عمل می کنند (۲۵). به نظر می رسد که عصاره هیدروالکلی آوندول با تاثیر بر دستگاه عصبی مرکزی و محیطی می تواند اثرات درمانی سندرم ترک اعتیادی خود را اعمال کند.

ترپنوئیدها سبب مهار سنتز آنزیم القایی نیتریک اکساید و سنتز سیکلواکسیژناز ۲ می گردند (۲۶). بنا بر این می توان بیان کرد که عصاره هیدروالکلی آوندول حداقل بخشی از اثر ضد دردی خود را با مهار نیتریک اکساید و نیز مهار سنتز سیکلواکسیژناز ۲ بر جای گذاشته است.

احتمال ترکیبات موثره عصاره هیدروالکلی آوندول توانایی تحریک سیستم سروتونرژیک را دارند. لذا با توجه به نتایج حاصله می توان چنین توجیه کرد که عصاره احتمالاً با آزادسازی سروتونین، علائم قطع مصرف را کاهش داده است.

تحقیقات نشان می دهند که ترپنوئیدها از طریق تداخل با سیستم اپیوئیدی اثرات ضد دردی دارند(۳۲). این ترکیبات به عنوان فعال کننده دستگاه عصبی مرکزی، با تحریک سیستم مداخله کننده در اضطراب، اثر خود را در سطح گیرنده گابا اعمال کرده و اثرات شبه بنزودیازپینی از خود بروز داده و دارای اثر آرام بخشی است که با مطالعات اسدی و همکاران هم سویی دارد(۳۳). لذا احتمالاً عصاره آوندول با وجود ترکیبات استخراج شده در مطالعات قبلی، می تواند در هنگام قطع مصرف مواد مخدر با کاهش درد و ایجاد آرامش منجر به کاهش علائم قطع مصرف شود.

هم چنین فلاونوئیدهای گیاه نظیر کوئرستین دارای خواص ضد اضطرابی هستند و به عنوان فعال کننده دستگاه عصبی مرکزی، با تحریک سیستم مداخله کننده در اضطراب، اثر خود اعمال کرده و اثرات شبه GABA<sub>A</sub> را در سطح گیرنده بنزودیازپینی از خود بروز داده و دارای اثر آرام بخشی است(۳۳).

به طور کلی با توجه به نتایج این مطالعه و مطالعات سایر محققان می توان گفت که ترکیبات موجود در عصاره هیدروالکلی آوندول موجب افزایش پاسخ ضد دردی مورفین و در نتیجه کاهش علائم سندرم ترک اعتیاد شده است. ایجاد وابستگی سریع، مفید بودن مورفین را در درمان طولانی مدت محدود می کند. تصور می گردد که عصاره آوندول احتمالاً می توانند آگونیست مناسبی برای جایگزینی مورفین باشد.

در سندرم محرومیت میزان cAMP افزایش یافته و به دنبال آن فعالیت پروتئین کیناز A وابسته به cAMP نیز افزایش می یابد(۲۷). در نتیجه، شاید ترکیبات موجود در عصاره آوندول با مهار انتخابی و قوی این آنزیم بتوانند در تعدیل سندرم محرومیت موثر باشند. هم سو با یافته های پژوهش حاضر نشان داده شده است که رولیپرام (ضد افسردگی و مهارکننده فسفوکیناز) به صورت وابسته به دوز سبب مهار دو رفتار تعداد پرش و روی دویا ایستادن در موش های وابسته به مورفین می شود(۲۸).

اعصاب سروتونرژیک مرکزی یکی از سامانه های عصبی درگیر در وابستگی به اپیوئیدها است(۲۹). اعصاب سروتونرژیک ناحیه هسته های راف با اعصاب اپیوئیدرژیک از طریق اعصاب گابانرژیک و لوتامترژیک مرتبط می باشند. مورفین در مصرف حاد باعث افزایش آزادسازی سروتونین و در مصرف طولانی مدت سبب کاهش سطح سروتونین مغز می شود، هم چنین در حیوانات وابسته به مورفین، با قطع مصرف مورفین و یا تجویز نالوکسان سطح سروتونین به مقادیر پایین تر از سطح پایه کاهش می یابد(۳۰).

بررسی ها نشان می دهند قطع مصرف مورفین باعث کاهش شدید سروتونین در چندین ناحیه CNS از جمله هسته های رافه پستی می شود و هم چنین تحریک الکتریکی هسته رافه پستی، آزادسازی سروتونین را افزایش می دهد. سروتونین در هیپوتالاموس منجر به تحریک آزادسازی انکفالین ها شده و علائم قطع مصرف کاهش می یابد. بنا بر این به نظر می رسد که سروتونین یکی از فاکتورهایی است که در تغییرات فیزیولوژیک و رفتارهای ایجاد شده در مراحل ترک مصرف اپیوئیدها دخالت دارد(۳۱). به

#### References

- 1.Kest B, Palmese CA, Hopkins E, Adler M, Juni A. Assessment of acute and chronic morphine dependence in male and female Mice. *Pharm Biochem Behav* 2001; 70: 149-56. doi.org/10.1016/S0091-3057(01)00600-1
- 2.Abbasimaleki S. Effect of ethanolic extract of Safflower on naloxone induced

- morphine withdrawal signs in Mice. *Adv Herb Med*. 2015; 1:9-15.
- 3.Saghaei SH, Abbasimaleki S. [Evaluation of the effect of *Coriandrum sativum* L. essential oil on naloxone induced jumping in morphine dependent Mice]. *J Fasa Uni Med Sci* 2018; 7:28-35. (Persian)
- 4.Zargari, A. Iranian medicinal plants. *Tehran Uni J* 1997; 1: 558-65.



5. Ulubelen A, Oksuz S, Tanker N. Furano sesquiterpenes from fruits of *Smyrniun cordifolium*. *Phytochemistry* 1984; 23:1793-4.
6. Ulubelen A, Goren N, Bohlmann F, Jakupovic J, Granz M, Tanker N. Sesquiterpene lactons from *Smyrniun cordifolium*. *Phytochemistry* 1985; 24:1305-8.
7. Esmaeili A, Amiri A. The study of quantitative and qualitative changes of essential oil from *Smyrniun cordifolium* Boiss. in Lorestan province. *J Med Plants* 2006; 5: 36-41.
8. Tirillini BB, Maria A, Stoppini AM, Pellegrino RR. Essential oil component in the epigeous and hypogenous part of *Smyrniun perfoliatum* L. *J Ess Oil Res* 1996; 8: 611-4.
9. Molleken U, Sinnwell V, Kubeczka KH. The essential oil composition of fruits from *Smyrniun perfoliatum*. *Phytochemistry* 1998; 47:1079-83. doi.org/10.1016/S0031-9422(98)80076-9
10. Flippo A. Essential oil chemotypification and secretory structures of the neglected vegetable *Smyrniun olusatrum* L. *Grow Cent Italy* 2014; 28-34. doi.org/10.1002/ffj.3221
11. Amiri H, Khavarinejad RA, Rustaiyan A. [Chemical composition of essential oil and study of secretory anatomy from *Smyrniun cordifolium* Boiss]. *Pajouhesh Sazandegi J* 2007; 20: 11-6. (Persian)
12. Adhamian M, Rouhi L, Azizi SH. The effect of alcoholic extract of *Smyrniun cordifolium* Boiss. root on prevention of ethylene glycol- induced kidney calculi in Rats. *J IUMS* 2015; 24:130-8.
13. Khanahmadi M, Rezazadeh SH, Taran M. In vitro antimicrobial and antioxidant properties of *Smyrniun cordifolium* Boiss extract. *Asian J Plant Sci* 2010; 2:99-103 doi:10.3923/ajps.2010.99.103
14. Abbasi N, Mohammadpour S, Karimi E, Aidy A, Karimi P, Azizi M, Asadollahi K. Protective effects of *Smyrniun cordifolium* Boiss essential oil on pentylenetetrazol-induced seizures in mice: involvement of benzodiazepine and opioid antagonists. *J Biological Reg Hom Age* 2017; 31:683-9
15. Romandini S, Cervo L, Samanin R. Evidence that drugs increasing 5-hydroxytryptamine transmission block jumping but not dog shakes in morphine-abstinent Rats a comparison with clonidine. *J Pharm Pharmacol* 1984; 36: 68-70. doi.org/10.1111/j.2042-7158.1984.tb02995.x
16. Feily A, Abbasi N. The Inhibitory Effect of hypericum perforatum extract on morphine withdrawal syndrome in rat and comparison with clonidine. *Phytotherap Res* 2009; 23: 1549-1552. doi:10.1002/ptr.2807
17. Zarrindast MR, Bahreini T, Adl M. Effect of imipramine on the expression and acquisition of morphine induced conditioned place preference in Mice. *Pharmacol Biochem Behavior* 2002; 73:941-9. doi.org/10.1016/S0091-3057(02)00951-6
18. Gerrits MA, Lesscher HB, Vanree JM. Drug dependence and the endogenous opioid system. *European Neuropharmacol* 2003; 13: 424-34. doi.org/10.1016
19. Sbhan F, Khan M, Ibrar M, Islam N, Gilani A, Khan A. Effect of aqueous ethanol extract of *Hypericum perforatum* on naloxane-precipitated opium withdrawal syndrome. *Iranian J Pharm Res* 2004; 3:42-43.
20. Quillian N, Lau E, Virk M, Zastrow MV, Williams J. Recovery from Mu-opioid receptor desensitization following chronic treatment with morphine and methadone. *J Neurosci* 2011; 23:4434-43. doi:10.1523
21. Guimarães AG, Xavier MA, De Santana MT. Carvacrol attenuates mechanical hypernociception and inflammatory response. *Naunyn Schm Arch Pharmacol* 2012; 385: 253-63. doi:10.1007/s00210-011-0715-x
22. Lutz PE, Ayranci G, Chusinchung P, Matifas A, Koebel P, Filliol D, et al. Distinct mu delta and kappa opioid receptor mechanisms underlie low sociability and depressive like behaviors during heroin abstinence. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39:2694-705 doi:10.1038/npp.2014.126
23. Alhasani R, Michael R. Bruchas molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. *Anesthesiology*. 2011; 115: 1363-81. doi:10.1097/aln.0b013e318238bba6
24. Zarrindast MR, Malekzadeh A, Rezaayat M, Ghazikhansari M. Effects of cholecystokinin receptor agonist and antagonists on morphine dependence in Mice. *Pharmacol Toxicol* 1995; 77: 360-4.

- doi.org/10.1111/j.1600-0773.1995.tb01042.x
25. Fu W, Lemaitre E, Fabre V, Bernard JF, David XZ, Hokfelt T. Chemical neuroanatomy of the dorsal raphe nucleus and adjacent structures of the mouse brain. *J Comp Neurol* 2010; 518: 3464-94. doi:10.1002/cne.22407
26. Suh N, Honda T, Finlay HJ, Barchowsky A, Williams C, Benoit NE, et al. Novel triterpenoids suppress inducible nitric oxide synthase iNOS and inducible cyclooxygenase Cox2 in Mouse macrophages. *Cancer Res* 1998; 58:717-23.
27. Fan P, Jiang Z, Diamond I, Yao L. Up regulation of *ags3* during morphine withdrawal promotes camp superactivation via adenylyl cyclase 5 and 7 in rat nucleus accumbens striatal neurons. *Mol Pharmacol* 2009; 76:526-33. doi:10.1124/mol.109.057802
28. Mamiya T, Noda Y, Ren X, Hamdy M, Furukawa SH, Kameyama T, et al. Involvement of cyclic AMP systems in morphine physical dependence in Mice prevention of development of morphine dependence by rolipram a phosphodiesterase4 inhibitor. *Br J Pharmacol* 2001; 132,1-7. doi:0.1038/sj.bjp.0703912
29. Akaoka H, Astonjones G. Indirect serotonergic agonists attenuate neuronal opiate withdrawal. *Neurosciences* 1993; 54:561-5. doi.org/10.1016/0306-4522(93)90227-7
30. Tao R, Auerbach S.B. Influence of inhibitory and excitatory inputs on serotonin efflux differs in the dorsal and median raphe. *Nucl Brain Res* 2003, 961: 109-20. doi.org/10.1016/S0006-8993(02)03851-9
31. Fereidoni M, Etemadi L. [Involvement of opioidergic and serotonergic systems in the anti-nociceptive effect of *Tanacetum parthenium*]. *Physiol Pharmacol* 2008; 12:115-20. (Persian)
32. Law PY, Loh HH, Wei LN. Insights into the receptor transcription and signaling: implications in opioid tolerance and dependency. *Neuropharmacology* 2004; 47:300-11. doi.org/10.1016
33. Assadi A, Zarrindast MR, Jouyban A, Samini M. Comparing of the effects of hypericin and synthetic antidepressants on the expression of morphine-induced conditioned place preference Services. *Iranian J Pharmaceut Res* 2011; 10: 619-26.

## The Effect of *Smyrniun cordifolium* Boiss. Hydroalcoholic Extract on Addiction Withdrawal Syndrome in Mice in Comparison with Clonidine

Nazari P<sup>1\*</sup>, Yaghmaei P<sup>1</sup>, Rangin A<sup>2</sup>, Abbasi N<sup>3</sup>

(Received: May 26, 2018)

Accepted: August 28, 2018)

### Abstract

**Introduction:** *Smyrniun cordifolium* is used in traditional medicine to treat anxiety, pain, insomnia and complications of drug addiction syndrome, which is one of the concerns of every community. The use of opioid drugs repeatedly causes physical dependence and tolerance. Dependence can be assessed by the symptoms of sudden withdrawal of the drug by administering a drug antagonist or both. The purpose of this study was to investigate the inhibitory effects of hydroalcoholic extract of this plant on the disorders caused by the addiction withdrawal syndrome in comparison with clonidine.

**Materials & Methods:** In this experimental study, 48 mice (25-30 gr) were used and divided into 6 groups of 8 and were addicted during seven days. Saline group: this group was nonmorphine-dependent and received normal saline with the equivalent dosage. Groups 2, 3 and 4 treated with *S. cordifolium* hydroalcoholic extract (SCE): these groups received morphine and SCE (100,200,300 mg/kg) as gavage. Group 5 (clonidine): This group of mice received morphine and clonidine (0.2 mg/kg). Group 6 (control): this group of mice received just morphine. In all the groups, signs of withdrawal syndrome were recorded on the seventh day 30 minute after naloxone injection. The results were analyzed by one-way ANOVA and Tukey's test at a significant level of  $P < 0.05$ .

**Findings:** The results of this study showed that the effect of extract on the number of jumping in the SCE100 compared to the clonidine group decreased significantly ( $P < 0.05$ ) and SCE200 decreased significantly ( $P < 0.01$ ). In the SCE300 group, there was a significant decrease in this regard ( $P < 0.001$ ) compared to the clonidine group. Also, the effect of SCE on the mean number of rearing was ineffective in the SCE100 group, and SCE200 decreased significantly ( $P < 0.05$ ). In the SCE300 group, there was a significant decrease in this respect ( $P < 0.01$ ) compared to the clonidine group. The effect of extract on the number of teeth chattering in the SCE100 group decreased significantly compared to the clonidine group ( $P < 0.05$ ) and SCE200 decreased significantly ( $P < 0.01$ ). In the SCE300 group, there was a significant decrease in this level ( $P < 0.001$ ) compared to the clonidine group.

**Discussion & Conclusions:** Regarding the results of this study, SCE was capable of reducing the signs of opiate withdrawal in morphine-dependent mice. It is likely to modify the symptoms of the syndrome by activating opioid, gabanergic and serotonergic pathways. However, further studies are needed to determine the exact mechanism of the effect of SCE.

**Keywords:** Mouse, Morphine, *Smyrniun cordifolium*, Withdrawal syndrome

1. Dept of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2. Dept of Biology, Ilam Branch, Islamic Azad University, Ilam, Iran

3. Dept of Pharmacology, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

\*Corresponding author Email: Nazp14st@gmail.com