Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 1:42 IRST on Sunday September 24th 2017

دانشور پزشکی

دوماهنامه علمی-پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال بیستم- شماره ۱۰۴
اردیبهشت ۱۳۹۲

اثر عصاره آبی- الکلی بخش‌های هوایی گیاه اسطوخودوس بر اکتساب و بیان تحمل و وابستگی به مورفین در موش کوچک آزمایشگاهی نر

نویسندگان: بتول رحمتی*[1]، محسن خلیلی[2]، مهرداد روغنی[2]، احمد بیک‌خورمیزی[3]، فریبا انصاری[4]

۱. استادیار- مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی و گروه فیزیولوژی ، دانشکده پزشکی ،دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۲. استاد- مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۳. دانش‌آموخته- کارشناسی ارشد گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

٤. کارشناس- گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

* نویسنده مسئول: بتول رحمتی E-mail: batrahmati @yahoo.com

دریافت: ۱۳۹۲/۱/۲۲
آخرین اصلاح‌ها: ۱۳۹۲/۲/۱۸
پذیرش: ۱۳۹۲/۳/۱۲

چکیده

مقدمه و هدف: تحمل و وابستگی دو مشکل عمده مصرف مزمن اوپیوئیدها هستند. مصرف طولانی-مدت اسطوخودوس در بیماری‌های اعصاب مانند صرع و مالیخولیا در طب سنتی ایران توصیه‌شده‌است. با توجه به مفیدبودن داروهای ضدصرع در درمان وابستگی به مورفین و آثار ضدصرعی اسطوخودوس، در مطالعه حاضر، اثر اسطوخودوس بر اکتساب و بیان تحمل و وابستگی به مورفین بررسی و با متادون مقایسه‌شده‌است.

مواد و روش‌ها: مورفین به‌صورت تک دوز یا مزمن به‌صورت پلکانی طی هفت روز، دو بار در هر روز تزریق‌می‌شد به‌غیراز روز هشتم که یک بار در روز تزریق‌شد. به‌صورت حاد یا مزمن با سالین، اسطوخودوس ۲۰۰ ، ۴۰۰ ، متادون ۵ و ترکیب متادون و اسطوخودوس ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ۶۰ دقیقه پیش از تجویز مورفین انجام‌شد. تحمل به مورفین با سنجش زمان پس کشیدن دم از آب داغ قبل و بعد از آخرین دوز مورفین و وابستگی با شمارش تعداد پرش‌ها به‌دنبال تزریق نالوکسان (۵ mg/kg) بررسی‌شد. داروها با حجم ۰/۳ میلی‌لیتر به‌صورت داخل صفاقی تزریق‌شدند.

نتایج: اسطوخودوس و متادون، اکتساب (و نه بیان) وابستگی و تحمل به مورفین را به‌طور معنی‌داری ($P<0/05$) کاهش‌دادند. مصرف مزمن اسطوخودوس و (نه متادون) وابستگی فیزیکی ناشی از مورفین تک دوز را نیز کاهش‌داد ($P<0/05$).

نتیجه‌گیری: به‌نظرمی‌رسد اسطوخودوس بهتر از متادون می‌تواند میزان تحمل و وابستگی را در موش‌ها در شرایط تجویز مزمن کاهش‌دهد.

واژگان کلیدی: اسطوخودوس، وابستگی و تحمل به مورفین، موش کوچک آزمایشگاهی، متادون

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 1:42 IRST on Sunday September 24th 2017

مقدمه

مصرف تکراری اوپیوئیدها ازقبیل مورفین، چه برای بهبود درد و چه برای کسب لذت، باعث می‌شود تا مکانیسم‌های سازشی در مغز وارد عمل شده به تغییرهای کوتا مدت یا طولان مدت در عملکرد نورون‌های حساس به اوپیوئیدها و شبکه های عصبی منجرشوند که تحمل و وابستگی ازجمله پیامدهای این تغییرها به‌شمارمی‌روند (۱و۲). وابستگی به اوپیوئیدها (اعتیاد) مشکلی جهان-شمول است که پیامدهای اقتصادی، فردی، اجتماعی و بهداشتی متعددی را به‌دنبال‌دارد (۳)؛ در این پدیده، ادامه حضور دارو برای حفظ عملکرد طبیعی نورون‌ها ضروری است و در صورت قطع مصرف، علائم ترک مانند «تب، اضطراب، آب‌ریزش بینی، اشک‌ریزش، لرز، خمیازه، تعریق، تاکی کاردی، بی‌قراری، تحریک‌پذیری، دردهای عضلانی، اسهال، استفراغ، میدریاز، پرخاشگری و ...» ظاهر می‌شوند (۱و٤)؛ این علائم سخت و دردناک، یکی از مهم‌ترین علل عدم تمایل معتادان به ترک مواد را تشکیل‌می‌دهند (۵). در پدیده تحمل میزان پاسخ ضددردی و پاداش‌زای ماده به‌تدریج کاهش-می‌یابد به‌طوری‌که برای به‌دست‌آوردن آثار مطلوب، میزان مصرف باید به‌طور پیوسته افزایش‌یابد (۱و٦). بروز تحمل، درمان دردهای مزمن و شدید را به‌خصوص در مراحل پایانی سرطان با مشکل مواجه‌می‌سازد (۷). با توجه به مشکلات موجود در درمان ترک اعتیاد و مسئله تحمل به مورفین و عوارض جانبی داروها، رویکردهای جدید درمانی با کمترین عوارض جانبی الزامی است(۳).

استفاده از گیاه و عصاره گیاهان در درمان بیماری‌ها، نوعی روش درمانی است. طبق اعلام سازمان جهانی بهداشت (WHO)، حدود ٤/۳ مردم دنیا از درمان‌های سنتی به‌خصوص گیاهان برای حفظ سلامتی‌شان استفاده‌می‌کنند (۸). Lavandula officinalis که به‌طور رایج و محلی اسطوخودوس نامیده‌می‌شود برای مدت‌های طولانی در طب سنتی ایران به‌منظور درمان بعضی بیماری‌های عصبی نظیر صرع، بی‌خوابی، بی‌قراری و ... استفاده‌می‌شده(۹و۱۰) و تحقیق‌های جدید نیز این تأثیرها را تأییدکرده‌اند (۱٦-۱۱). ازطرفی، برخی گزارش‌ها از مفیدبودن داروهای ضدصرع در درمان وابستگی به مورفین و سندروم محرومیت حکایت-می‌کنند (۲۰-۱۷). بنابراین، با توجه به آثار ضدصرعی غلظت‌های ۲۰۰ و ٤۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم این گیاه در مطالعه پیشین (۱٦) در این تحقیق به بررسی آزمایشگاهی غلظت‌های یادشده، روی علائم ترک مورفین و میزان تحمل به مورفین در موش کوچک آزمایشگاهی پرداخته، چگونگی اکتساب و بیان تحمل و وابستگی به مورفین، مورد ارزیابی قرارگرفته‌است؛ همچنین این آثار با آثار ناشی از متادون به‌عنوان مؤثرترین عامل فارماکولوژیک که درحال‌حاضر برای درمان اعتیاد استفاده‌می‌شود (۲۱) مقایسه‌شده‌اند.

مواد و روش‌ها

داروهای مورد استفاده عبارت‌بودند از: مورفین سولفات و متادون هیدروکلراید (تماد، ایران)، نالوکسان هیدروکلراید (سیگما، آمریکا) و اسطوخودوس (گونه افیسینالیس) که از یک فروشگاه محلی در تهران تهیه‌شد. همه داروها در نرمال سالین حل و به‌صورت داخل-صفاقی (I.P) تزریق‌شدند و حجم هر تزریق ۰/۳ میلی‌لیتر درنظرگرفته‌شد.

روش عصاره‌گیری

بخش‌های هوایی گیاه اسطوخودوس (با voucher number PMP-314 که پروفسور *امین*، رئیس هرباریم دانشکده داروسازی علوم پزشکی تهران مشخص‌کرد) توسط آسیاب برقی به‌صورت پودر درآمد. با اضافه‌کردن الکل ۷۰ درجه به این پودر به‌نسبت ٤ به ۱، مخلوطی معلق حاصل شد که پس از انکوباسیون ٤۸ ساعته در یک محل تاریک با درجه حرارت اتاق، از صافی‌های متعدد گذرانده‌شد تا تفاله‌ها و ذرات آن جدا شوند. محلول باقی‌مانده در بَن‌ماری با حرارت ۸۰ درجه سانتی‌گراد قرارگرفت که پس از تبخیر آب و الکل، نوعی عصاره عسلی با ویسکوزیته بالا به‌دست‌آمد. غلظت نهایی پودر ناشی از عصاره (yield of extract) ۱۰ درصد بود؛ در مرحله بعد برای تهیه دوزهای لازم،

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 1:42 IRST on Sunday September 24th 2017

مقداری معین از این عصاره در حجمی مشخص از نرمال سالین حل‌شد.

حیوانات مورد مطالعه

در این مطالعه از ۲۶۰ سر موش سوری نر نژاد (NMRI) با محدوده وزنی ۲۵ تا ۳۰ گرم استفاده‌شد. حیوانات پس از خریداری از مؤسسه پاستور، در قفس‌های پنج‌تایی در یک چرخه شبانه‌روزی ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و رطوبت ۳۰ تا ۴۰ درصد نگهداری‌شدند و دمای محیط آزمایشگاه و نیز دمای محل نگهداری آنها ۲±۲۱ درجه سانتی‌گراد تنظیم‌شد؛ همچنین حیوانات در تمامی گروه‌ها بدون هیچ‌گونه محدودیتی به آب و غذای کافی دسترسی‌داشتند. نگهداری و کار با حیوانات، مطابق قوانین (NIH) و مقررات داخل کشور و دانشگاه انجام‌شده‌است.

نحوه گروه‌بندی حیوانات

تعداد ۲۴۰ حیوان به چهار دسته مساوی تقسیم‌شدند که هر دسته براساس نوع پیش‌درمان شامل شش گروه ده‌تایی: نرمال سالین، اسطوخودوس mg/kg ۲۰۰، اسطوخودوس mg/kg۴۰۰، متادون mg/kg ۵، متادون+ اسطوخودوس mg/kg۲۰۰ و متادون+اسطوخودوس mg/kg ۴۰۰ بود؛ در دسته اول (پیش‌درمان حاد، مورفین مزمن)، هر شش گروه طی برنامه‌ای هشت روزه به مورفین وابسته شدند و برای بررسی بیان تحمل و وابستگی، همگی ۱ ساعت پیش از آخرین دوز مورفین در روز هشتم از پیش‌درمان استفاده‌کردند؛ در دسته دوم (پیش‌درمان مزمن، مورفین مزمن)، هر شش گروه، طی برنامه‌ای هشت روزه به مورفین وابسته شدند و برای بررسی اکتساب تحمل و وابستگی، همگی ۱ ساعت پیش از تمام دوزهای مورفین، پیش‌درمان دریافت‌کردند؛ در دسته سوم (پیش‌درمان حاد، مورفین حاد)، تزریق پیش‌درمان و مورفین هر دو به‌صورت تک دوز و با فاصله زمانی ۱ ساعت انجام‌شد؛ در دسته چهارم (پیش‌درمان مزمن، مورفین حاد)، پیش‌درمان به‌صورت برنامه‌ای هشت روزه (همانند دسته دوم) انجام‌شد اما مورفین به‌صورت تک دوز فقط در روز آخر با اختلاف زمانی ۱ ساعت تزریق‌شد. حیوانات گروه نالوکسان، فقط نالوکسان و حیوانات گروه سالم تک دوز مورفین و پس از ۲ ساعت نالوکسان دریافت‌کردند.

نحوه ایجاد وابستگی

برای ایجاد وابستگی، براساس برنامه زیر، مورفین با دوزهای پلکانی طی هفت روز اول روزانه دو نوبت (۸ صبح و ۳ بعدازظهر) و در روز هشتم، یک نوبت (۸ صبح) تزریق‌شد؛ روز اول: ۱۰ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم؛ روز دوم: ۲۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، روز سوم و چهارم: ۴۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم؛ روز پنجم: ۶۰ و ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم؛ روز ششم: ۸۰ و ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم؛ روز هفتم: ۱۰۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و روز هشتم: ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم؛ در موارد حاد نیز مورفین با تک دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تزریق‌شد (۲۲و۲۳).

نحوه بررسی تحمل

برای بررسی پیشرفت تحمل نسبت‌به مورفین، آستانه درد گروه‌های ۲۴ گانه در روز تست در دو مرحله، ۳۰ دقیقه پس از پیش‌درمان و ۳۰ دقیقه پس از مورفین و درخصوص گروه سالم، ۳۰ دقیقه پیش و پس از مورفین به‌وسیله قراردادن دُم آنها در آب داغ (tail immersion test) مورد ارزیابی قرارگرفت. نحوه انجام تست به این صورت بود که ۳ سانتی‌متر انتهای دم موش‌ها پس از علامت‌گذاری، در آب داغ با درجه حرارت ۰/۵±۵۲ درجه سانتی‌گراد غوطه‌ور و زمان تأخیر عقب‌کشیدن دم از آب برحسب دهم ثانیه ثبت‌شد؛ در این آزمایش برای جلوگیری از هرگونه آسیب بافتی، با توجه به دمای آب و طبق رفرنس یک زمان قطع (cut off time) ۲۰ ثانیه‌ای درنظرگرفته‌شد (۲۴)، یعنی اگر حیوانات تا ۲۰ ثانیه هیچ واکنشی نشان‌نمی‌دادند، دم آنها از آب خارج می‌شد؛ این تست با فواصل ۳ دقیقه‌ای در هر مرحله سه بار انجام و میانگین آنها محاسبه‌شد؛ سپس با قراردادن میانگین‌ها در فرمول زیر، حداکثر اثر ممکن (maximal

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 1:42 IRST on Sunday September 24th 2017

possible effect: MPE) برحسب درصد به‌دست‌آمد و داده‌های نهایی به‌منظور انجام آنالیز آماری مورد استفاده قرارگرفت (۲۴و۲۵).

$$MPE\% = \frac{\text{تأخیر پس از پیش درمان- تأخیر پس از درمان}}{\text{تأخیر پس از پیش درمان - زمان قطع}} \times ۱۰۰$$

نحوه القای سندروم ترک

برای ایجاد علائم ترک، ۲ ساعت پس از تزریق آخرین دوز مورفین در روز تست، مقدار ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم نالوکسان به همه گروه‌ها تزریق‌شد (۲۵) و با قراردادن آنها در محفظه‌های شیشه‌ای، تعداد پرش‌ها (که یکی از مهم‌ترین و اختصاصی‌ترین شاخص‌های سندروم ترک است) به‌مدت ۳۰ دقیقه بررسی‌شد (۱۸ تا ۲۰).

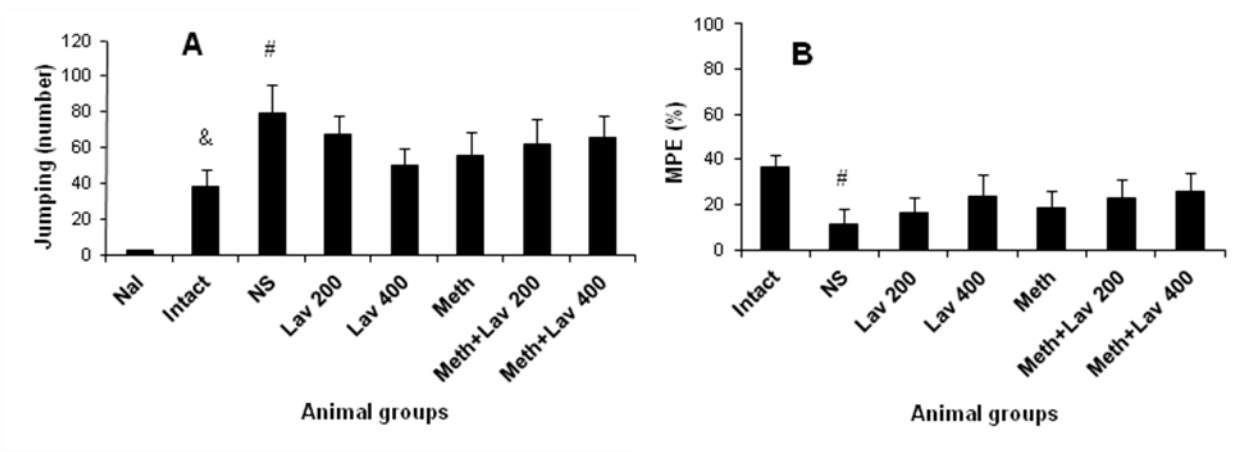
آنالیز آماری

در این مطالعه، برای آنالیز آماری از نرم‌افزار sigma stat نسخه ۳/۵ سال ۲۰۰۶ استفاده‌شد. تمامی نتایج حاصل به‌صورت میانگین و انحراف معیار بیان‌شدند. مقایسه آماری میان گروه‌های آزمایشی با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و پست تست تکمیلی توکی انجام‌گرفت و اختلاف با سطح P< ۰/۰۵ به‌عنوان پاسخ معنی‌دار درنظرگرفته‌شد. آنالیز داده‌های غیر-پارامتریک نیز به‌وسیله آزمون کروسکال- والیس و پست تست مرتبط صورت‌پذیرفت.

نتایج

در شکل۱ (پیش‌درمان حاد، مورفین مزمن): اثر اسطوخودوس با دوزهای ۲۰۰ , ۴۰۰ و متادون با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و نیز ترکیب‌های متادون/ اسطوخودوس، بر بیان تحمل و وابستگی به مورفین نشان‌داده‌شده‌است. همه گروه‌ها به‌جز گروه‌های نالوکسان و سالم طی یک دوره هشت روزه به مورفین وابسته شده‌اند و همان‌طورکه از نام گروه‌ها مشخص می‌شود، تفاوت آنها فقط در نوع پیش‌درمان است. پیش-درمان با دوز واحد پیش از آخرین دوز مورفین در روز هشتم انجام‌شد. گروه نالوکسان، فقط تک دوز نالوکسان و گروه سالم، تک دوز مورفین و پس از ۲ ساعت، نالوکسان دریافت‌کرد. اختلاف معنی‌دار تعداد پرش‌ها میان دو گروه سالم و نرمال سالین در نمودار A ، پدیده وابستگی را در موش‌های وابسته به مورفین مزمن نشان-می‌دهد (P<۰/۰۵). هیچ‌یک از گروه‌ها نسبت‌به گروه نرمال سالین، بیان وابستگی به مورفین را به‌طور معنی‌دار کاهش‌نداده‌اند (اختلاف معنی‌دار تعداد پرش‌ها میان دو گروه سالم و نالوکسان در نمودار A ، پدیده وابستگی فیزیکی ناشی از تک دوز مورفین (morphine-induced single-dose physical dependence را در گروه سالم نشان-می‌دهد)؛ ازطرف‌دیگر اختلاف معنی‌دار پاسخ بی‌دردی میان دو گروه سالم و نرمال سالین در نمودار B ، پدیده تحمل ناشی از مصرف مزمن مورفین را نشان‌می‌دهد (P<۰/۰۵). همه گروه‌ها بیان تحمل به مورفین را تا حدودی کاهش‌داده‌اند ولی نتوانسته‌اند آن را به‌طور معنی‌دار ازبین‌ببرند. کاهش درصد حداکثر اثر ممکن (MPE%) در گروه intact به حدود ۴۰ درصد که مورفین تک دوز با غلظت بالای ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت‌کرده‌اند نیز بیانگر وقوع پدیده تحمل ناشی از مورفین تک دوز است.

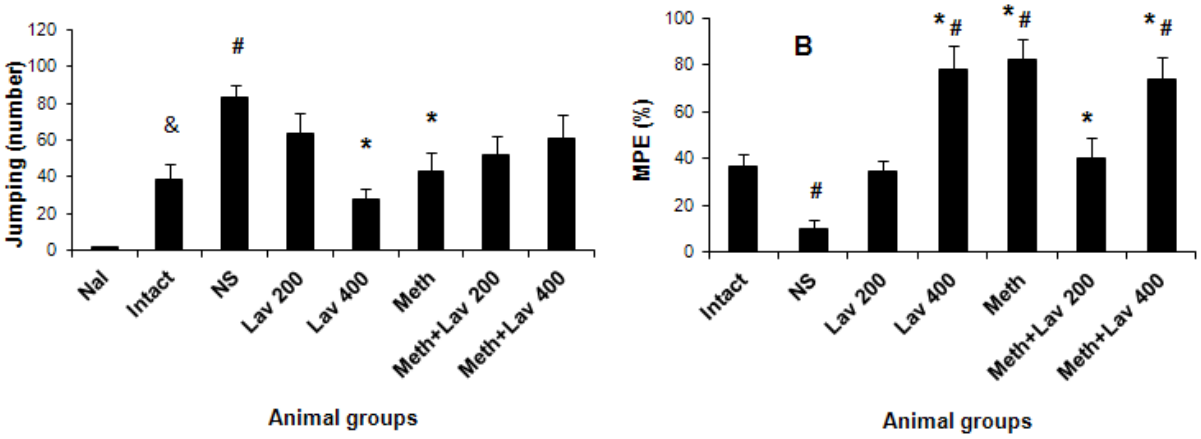
Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 1:42 IRST on Sunday September 24th 2017



شکل ۱ اثر اسطوخودوس، متادون و ترکیب‌های آن دو بر بیان وابستگی (A) و تحمل (B) به مورفین. ستون‌ها نشانه میانگین ± خطای استاندارد برای ۱۰ موش است. علامت‌های & و # به‌ترتیب نشانه تفاوت معنادار با گروه‌های نالوکسان و سالم هستند (P<۰/۰۵). Nal: نالوکسان، Intact: سالم، NS: نرمال سالین، Lav 200,400: اسطوخودوس (۴۰۰ و۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، Meth: متادون

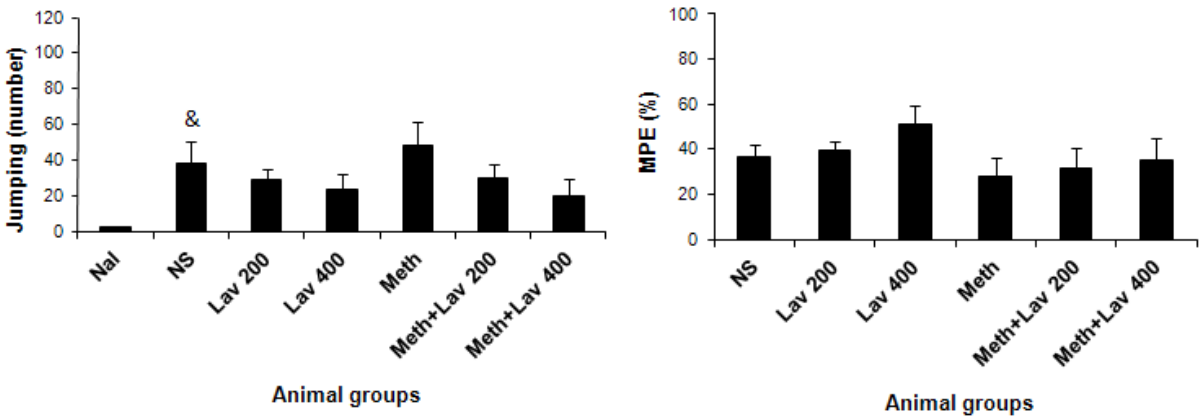
در شکل ۲ (پیش‌درمان مزمن، مورفین مزمن). اثر اسطوخودوس با دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ و متادون با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و نیز ترکیب‌های متادون/ اسطوخودوس بر اکتساب تحمل و وابستگی به مورفین در این شکل نشان‌داده‌شده‌است. همه گروه‌ها به‌جز گروه‌های نالوکسان و سالم طی یک دوره هشت روزه به مورفین وابسته شده‌اند و همان‌طورکه از نام گروه‌ها مشخص می‌شود، تفاوت آنها فقط در نوع پیش‌درمان است. پیش‌درمان ۱ ساعت پیش از تمام دوزهای مورفین انجام‌شد. گروه نالوکسان، فقط تک دوز نالوکسان و گروه سالم، تک دوز مورفین و پس از ۲ ساعت نالوکسان در روز تست دریافت‌کرد. اختلاف معنی‌دار تعداد پرش‌ها میان دو گروه سالم و نرمال سالین در نمودارA، پدیده وابستگی را در موش‌های وابسته به مورفین مزمن نشان‌می‌دهد. اسطوخودوس با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و متادون با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌ترتیب با میانگین (۵/۸۶ ±۲۷/۷۱) و (۹/۶۵±۴۳/۱۲) نسبت‌به گروه نرمال سالین با میانگین (۶/۶۸±۸۲/۹) موجب کاهش معنادار تعداد پرش‌ها شده‌اند (P<۰/۰۵). (اختلاف معنی‌دار تعداد پرش‌ها میان دو گروه سالم و نالوکسان در نمودارA، پدیده وابستگی فیزیکی ناشی از تک دوز مورفین را در گروه سالم نشان‌می‌دهد)؛ ازطرف‌دیگر، اختلاف معنی‌دار پاسخ بی-دردی میان دو گروه سالم و نرمال سالین در نمودار B ، پدیده تحمل ناشی از مصرف مزمن مورفین را نشان-می‌دهد. همه گروه‌ها (به استثنای اسطوخودوس با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در مقایسه با نرمال سالین، به‌طور معنی‌داری، موجب حذف اکتساب تحمل به مورفین شده‌اند (P<۰/۰۵)؛ علاوه‌براین، گروه‌های درمانی اسطوخودوس ۴۰۰، متادون و اسطوخودوس۴۰۰+ متادون به‌طور معناداری بی‌دردی بیشتر از مورفین تک دوز اعمال‌کرده‌اند (P<۰/۰۵). اثر ناشی از اسطوخودوس به غلظت وابسته است. ترکیب متادون و اسطوخودوس ۴۰۰ اثر بی‌دردی ناشی از آن دو را تغییرنداده‌است. کاهش درصد حداکثر اثر ممکن (MPE%) به حدود ۴۰ درصد در گروه intact، که مورفین تک دوز با غلظت بالای ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت‌کرده‌اند نیز بیانگر وقوع پدیده تحمل ناشی از مورفین تک دوز است.

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 1:42 IRST on Sunday September 24th 2017



شکل ۲. اثر اسطوخودوس، متادون و ترکیب‌های آن دو بر اکتساب وابستگی (A) و تحمل (B) به مورفین. ستون‌ها نشانه میانگین ± خطای استاندارد برای ۱۰ موش و علامت‌های * و # و & به‌ترتیب نشانه تفاوت معنادار با گروه‌های نرمال سالین، سالم و نالوکسان هستند (P<۰/۰۵). Nal: نالوکسان، Intact: سالم، NS: نرمال سالین، Lav 200,400: اسطوخودوس (۴۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، Meth: متادون

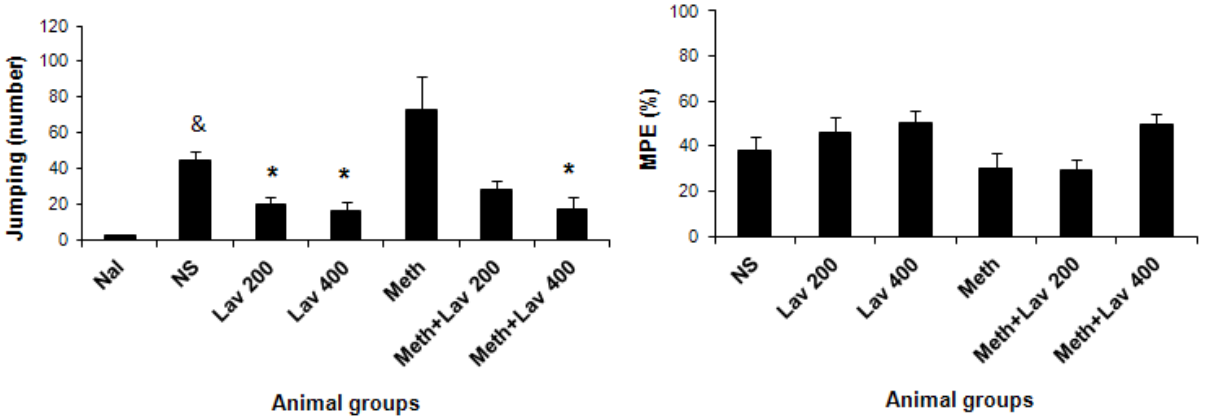
در شکل ۳ (پیش‌درمان حاد، مورفین حاد). اثر تزریق حاد (تک دوز) اسطوخودوس، متادون و ترکیب‌های آن دو بر میزان پاسخ ضددردی و تعداد پرش‌های ناشی از مصرف حاد مورفین در این شکل نشان‌داده‌شده‌است. گروه نالوکسان، فقط تک دوز نالوکسان دریافت‌کرد. اختلاف پرش میان دو گروه نرمال سالین و نالوکسان به‌احتمال، وابستگی فیزیکی ناشی از تزریق تک دوز مورفین را morphine-induced single-dose physical (dependence) بیان‌می‌کند. در اینجا اسطوخودوس در هر دو دوز و نیز ترکیب‌های متادون+اسطوخودوس تا حدودی تعداد دفعات پریدن را کاهش‌داده‌اند؛ هرچند که این کاهش‌ها در مقایسه با گروه نرمال سالین، معنی‌دار نیستند؛ ازطرف‌دیگر، نمودار B نشان‌می‌دهد که همه گروه‌ها بی‌دردی مشابه مورفین تک دوز اعمال‌کرده‌اند؛ به‌عبارت‌دیگر، مصرف حاد پیش‌درمان‌ها به‌تنهایی، بر بی‌دردی ناشی از مورفین تک دوز اثری معنادار نداشته‌است. ترکیب متادون و اسطوخودوس اثر بی‌دردی ناشی از آن دو را تغییرنداده‌است. کاهش درصد حداکثر اثر ممکن (MPE%) به حدود ۴۰ درصد در گروه نرمال سالین که مورفین تک دوز با غلظت بالای ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت‌کرده‌اند نیز بیانگر وقوع پدیده تحمل ناشی از مورفین تک دوز است.



شکل ۳. اثر تزریق تک دوز اسطوخودوس، متادون و ترکیب‌های آن دو بر تعداد پرش‌ها (A) و پاسخ ضددردی (B) ناشی از تجویز حاد مورفین (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم). ستون‌ها نشانه میانگین ± خطای استاندارد برای ۱۰ موش و & نشانه تفاوت معنادار با گروه نالوکسان است (P<۰/۰۵). Nal: نالوکسان، Intact: سالم، NS: نرمال سالین، Lav 200,400: اسطوخودوس (۴۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، Meth: متادون.

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 1:42 IRST on Sunday September 24th 2017

در شکل٤ (پیش‌درمان مزمن، مورفین حاد). اثر مصرف تکراری اسطوخودوس، متادون و ترکیب‌های آن دو بر میزان پاسخ ضددردی و تعداد پرش‌های ناشی از مصرف حاد مورفین در این شکل نشان‌داده‌شده‌است. گروه نالوکسان، فقط تک دوز نالوکسان دریافت‌کرد. اختلاف پرش میان دو گروه نرمال سالین و نالوکسان، وابستگی فیزیکی ناشی از تزریق تک دوز مورفین را بیان‌می‌کند؛ در اینجا نیز اسطوخودوس و ترکیب‌های متادون+اسطوخودوس توانسته‌اند دفعات پریدن را کاهش‌دهند که این آثار درخصوص اسطوخودوس ۲۰۰ و۴۰۰ و ترکیب متادون+ اسطوخودوس۴۰۰ به‌ترتیب با میانگین‌های (۱۹/۵۵±٤/٦۳) و (۱٦/۱٤±۵/۳۸) و (۱۷/۲۰±۵/۹۲) نسبت‌به گروه نرمال سالین با میانگین (۴۳/۴۲±۱۰/۲۸) معنادار بوده‌است (P<۰/۰۵). مصرف تکراری متادون، وابستگی مشابه مورفین تک دوز بلکه بیشتر اعمال‌کرده‌است؛ ازسوی‌دیگر نمودار B نشان‌می‌دهد که همه گروه‌ها بی‌دردی مشابه مورفین تک دوز اعمال‌کرده‌اند؛ درحقیقت، کاهش درصد حداکثر اثر ممکن (MPE%) به حدود ٤۰ درصد در گروه نرمال سالین که مورفین تک دوز با غلظت بالای ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت‌کرده‌اند نیز بیانگر وقوع پدیده تحمل ناشی از مورفین تک دوز است؛ بنابراین مصرف تکراری پیش‌درمان‌ها به‌تنهایی بر تحمل ناشی از مورفین تک دوز، اثری معنادار نداشته‌است.



شکل ٤. اثر مصرف تکراری اسطوخودوس، متادون و ترکیب‌های آن دو طی یک دوره هشت روزه (۱۵ دوز) بر تعداد پرش‌ها (A) و پاسخ ضددردی (B) ناشی از مصرف حاد مورفین (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در این شکل نشان‌داده‌شده‌است. گروه نالوکسان، فقط تک دوز نالوکسان دریافت‌کرد. ستون‌ها نشانه میانگین ± خطای استاندارد برای ۱۰ موش و علامت & و * به‌ترتیب نشانه تفاوت معنادار با گروه نالوکسان و نرمال سالین است(P<۰/۰۵).

بحث

نتایج نشان‌می‌دهند که اسطوخودوس ٤۰۰ و متادون ۵ به‌طور معنی‌داری از اکتساب وابستگی و تحمل به مورفین پیشگیری‌کرده‌اند، اما اثر بارزی بر بیان وابستگی و تحمل به مورفین ندارند؛ همچنین مصرف مزمن اسطوخودوس ۲۰۰ و ٤۰۰ وابستگی ناشی از تک دوز مورفین را به‌طور معنی‌داری کاهش‌داده‌است ولی مصرف مزمن متادون، وابستگی ناشی از تک دوز مورفین را تشدیدکرده‌است؛ همچنین مصرف حاد و مزمن پیش‌درمان‌ها به‌تنهایی، بی‌دردی ناشی از مورفین تک دوز (تحمل ناشی از مورفین تک دوز) را به‌طور معنی‌دار تغییرنداده‌است.

این یافته‌ها مُهر تأییدی بر گفته‌های *ابن‌سینا*ست که بر لزوم مصرف تکراری اسطوخودوس برای درمان اختلال‌های سیستم عصبی تأکیدکرده‌است (۹).

آثار اسطوخودوس با متادون به‌عنوان رایج‌ترین دارو در درمان اعتیاد مقایسه‌شد و نشان‌داده‌شده که اسطوخودوس ٤۰۰، بهتر از متادون، وابستگی ناشی از

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 1:42 IRST on Sunday September 24th 2017

مورفین (مزمن یا تک دوز)را مهارکرده‌است.

تنها مطالعه‌ای که درخصوص اثر اسطوخودوس روی اعتیاد صورت‌گرفته، از ترکیب عصاره چهار گیاه ازجمله اسطوخودوس استفاده‌کرده‌است؛ در این مطالعه، عصاره مخلوط با دوز ٤٠٠ میلی‌گرم بر کیلوگرم، موجب کاهش بیان و به‌خصوص کاهش اکتساب وابستگی به مورفین شده‌است (٢٦)؛ همچنین در مطالعه‌ای دیگر، اثر مهاری لینالول (یکی از اجزای اصلی اسطوخودوس) بر بیان و القای (اکتساب) وابستگی و تحمل به مورفین گزارش-

هرچند مطالعه‌ای دیگر درخصوص اثر اسطوخودوس بر علائم ترک مورفین تاکنون گزارش‌نشده اما مطالعات انجام‌شده درزمینه‌های دیگر، مؤید آثار مفید این گیاه در درمان اختلال‌های متعدد CNS، از طریق ساختارهای مختلف است که امکان‌دارد همین ساختارها در میانجیگری آثار اسطوخودوس در کاهش بروز تحمل و وابستگی به مورفین نیز دخالت‌داشته‌باشند.

یامادا و همکاران مشاهده‌کردند که استنشاق اسانس اسطوخودوس، تشنج‌های ناشی از پنتیلن تترازول، نیکوتین و الکتروشوک را کاهش‌می‌دهد و پیشنهادکردند که این آثار ممکن است به دلیل تقویت اثر گابا روی گیرنده‌های گابا A باشد؛ این کاهش در فعالیت سلول به‌وسیله اسانس لاوندر و لینالول به‌عنوان فعال‌ترین جزءِ گیاه، در سلول‌ها و بافت‌های غیر CNS نیز دیده‌شده‌است که منعکس‌کننده نوعی اثر اسپاسمولیتیک یا آرام‌بخشی عمومی است (٢٨).

در مطالعه‌ای دیگر *اُمزو و همکاران* نشان‌دادند که لینالول به‌عنوان فعال‌ترین جزءِ گیاه می‌تواند با گیرنده‌های گابا A برهم‌کنش‌داشته‌باشد و پاسخ این گیرنده‌ها به گابا را تقویت‌کند. به دلیل اینکه این گیرنده‌ها نقشی مهم در رفتارهای اضطرابی ایفامی‌کنند، این عمل لینالول روی گیرنده‌های گابا A ممکن است در آثار ضداضطرابی آن نقش‌داشته‌باشد (٢٩)؛ ازطرف‌دیگر، مطالعات نشان‌داده‌اند که داروهایی ازقبیل بنزودیازوپین-ها که اثرهایی مشابه روی سیستم گاباارژیک دارند، می-توانند علائم ترک مورفین را کاهش‌دهند (٣٠). باکلوفن، آگونیست رسپتور $GABA_B$، حساس‌شدن رفتاری ناشی از شده‌است (٢٧)؛ تفاوت نتایج تحقیق حاضر با مطالعات یادشده، در عدم مهار بیان وابستگی و تحمل توسط ٢٠٠ و ٤٠٠ میلی‌گرم بر کیلوگرم اسطوخودوس است؛ در این رابطه، این احتمال‌ها به‌نظرمی‌رسند: ١-به دلیل متفاوت-بودن مکانیسم‌های بیان و اکتساب وابستگی و تحمل، اسطوخودوس فقط اکتساب آنها را مهارکرده‌است و ٢-ممکن است غلظت‌هایی بالاتر از اسطوخودوس برای مهار بیان وابستگی و تحمل لازم باشد که بایدتحقیق-شود.

مصرف مزمن مورفین را با کاهش سطح دوپامین در هسته اکومبنس موش صحرایی مهارمی‌کند (٣١)؛ گاباپنتین (آنالوگ گابا) نیز هیپرآلژزیای ناشی از اپیوئیدهایی نظیر مورفین و فنتالین را مهارمی‌کند (٣٢)؛ این گزارش‌ها بیانگر نقش مهم سیستم GABA در وابستگی و تحمل به مورفین هستند.

اپیوئیدها، سیستم پاداش مغز را فعال‌می‌کنند؛ مهم‌ترین اجزای این سیستم، ناحیه تگمنتوم شکمی (VTA)، هسته اَکومبنس، پالیدوم شکمی و قشر جلو پیشانی بوده، مهم‌ترین مسیر عصبی میان آنها مسیر مزوکورتیکولیمبیک است که از ناحیه تگمنتوم شکمی شروع و به بقیه نواحی گسترش‌می‌یابد. نورون‌های این مسیر با آزادکردن میانجی عصبی دوپامین، فعالیت نواحی هدف را تنظیم‌می‌کنند. قوی‌ترین پاسخ سلول‌های دوپامینی به اوپیوئیدها ناشی از مهار اینترنورون‌های گاباارژیک در ناحیه تگمنتوم شکمی بوده که از طریق گیرنده‌های مو باعث مهار آزادشدن گابا شده، درنتیجه، افزایش فعالیت نورون‌های دوپامینی را به‌دنبال‌دارد. مصرف مزمن اوپیوئیدها همچنین باعث تغییرهای مورفولوژیکی در نورون‌های دوپامینی (کاهش اندازه سلول) و شکل‌پذیری سیناپسی در مسیر پاداش مغز می-شود (٢و٤).

با توجه به اینکه اثر مورفین در ایجاد وابستگی از طریق مهار نورون‌های گاباارژیک اعمال‌می‌شود، پیشنهاد می‌شود که اسطوخودوس ممکن است با تقویت سیستم گاباارژیک، قسمتی از آثار تضعیفی مورفین را روی این سیستم خنثی‌کرده و با کاهش شدت تغییرهای

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 1:42 IRST on Sunday September 24th 2017

مورفولوژیکی و جلوگیری از تشکیل آشکال پاتولوژیکی حافظه، موجب کاهش اکتساب وابستگی و درنتیجه، کاهش شدت سندروم ترک شود.

همچنین مدارکی دال بر نقش نیتریک اکسید (NO) و گیرنده‌های NMDA در بروز تحمل و وابستگی وجود-دارند به‌طوری‌که مهار گیرنده NMDA و آنزیم سازنده نیتریک اکسید (NOS) موجب کاهش تحمل و وابستگی به مورفین می‌شود. به‌علاوه نشان‌داده‌شده‌است که ترکیب آنتاگونیست‌های NMDA با اوپیوئیدها اثری امیدوارکننده در بهبود درد داشته‌است. گزارش‌هایی دیگر از آن حکایت‌دارند که تحمل به اوپیوئیدها ممکن است باعث تنظیم افزایشی فعالیت گیرنده‌های NMDA و تنظیم کاهشی عملکرد گیرنده‌های اوپیوئیدی شود (۷، ۳۳و۳٤)؛ ازسوی‌دیگر، مطالعات نشان‌داده‌اند که لینالول به‌عنوان فعال‌ترین جزءِ گیاه، آنتاگونیست رقابتی گیرنده‌های NMDA است و با مهار فعالیت این گیرنده‌ها باعث آثار ضددردی و ضدصرعی می‌شود. برای نمونه *الیزابتسکی و ابوحمزه* در مطالعات جداگانه نشان‌دادند که لینالول، به‌طور رقابتی، گیرنده‌های NMDA را آنتاگونیزه‌کرده، اتصال گلوتامات به سلول‌های قشر مغز و نیز صرع مرتبط با گلوتامات را مهارمی‌کند و ممکن است بدین طریق، سبب ایجاد آثاری آرام‌بخش شود (۳۵و۳٦). گزارش *حسین‌زاده و همکاران* از آثار مهاری لینالول بر بیان و القای (اکتساب) تحمل و وابستگی به مورفین از طریق مهار گیرنده‌های NMDA حکایت‌دارد (۲۷)؛ به‌علاوه *باتیستا و همکاران*، اثرهای ضددردی لینالول را در موش‌ها بررسی و گزارش‌کردند که این اثر لینالول در سطح نخاع و محیط از طریق برهم‌کنش با گیرنده‌های NMDA میانجیگری‌می‌شود (۳۷)؛ ازسوی-دیگر، گزارش‌هایی وجوددارند مبنی‌بر اینکه آثار ضددردی حاد اوپیوئیدها و بیان تحمل به اوپیوئیدها تحت تأثیر آنتاگونیست‌های NMDA قرارنمی‌گیرند (۳۸ و۳۹). از بحث بالا می‌توان‌نتیجه‌گرفت که اسطوخودوس ممکن است از طریق آنتاگونیزه‌کردن گیرنده‌های NMDA در کاهش اکتساب تحمل و وابستگی به مورفین نقش-داشته‌باشد نه بیان تحمل و وابستگی که این با نتایج تحقیق ما همخوانی‌دارند.

اثر بی‌دردی لینالول (۵۰، ۷۵، و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و اسطوخودوس (۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در مدل (tail flick) و فرمالین تست نشان‌داده‌شده‌است (۱۲، ۲۷و٤۰). در مطالعه حاضر، تجویز حاد و تکراری اسطوخودوس و متادون به‌تنهایی، آثار بی‌دردی تاشی از مورفین تک دوز را تغییری‌نداده‌است؛ این اختلاف در نتایج به‌احتمال به نوع تست درد و غلظت مواد و ماده مؤثره می‌تواند ارتباط‌داشته‌باشد، یا اینکه مورفین تک دوز با غلظت بالا (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تحمل به درد ایجادکرده‌است و مصرف تکراری و حاد اسطوخودوس و متادون به‌تنهایی نتوانسته‌است از ایجاد تحمل به مورفین تک دوز جلوگیری‌کند که در ادامه بحث‌خواهدشد.

تحمل و وابستگی فیزیکی ناشی از مصرف حاد مورفین با غلظت بالا گزارش‌شده‌است (٤۱و٤۲). نتایج مطالعه حاضر، مبنی‌بر افزایش تعداد پریدن در موش‌هایی که مورفین تک دوز با غلظت بالا دریافت‌کرده‌اند، بیانگر وابستگی و نیز کاهش MPE% به حدود ٤۰ درصد در همین موش‌ها بیانگر پدیده تحمل ناشی از مصرف حاد مورفین است. مطالعات نشان‌می‌دهند که MPE% در مدل tail immersion و در موش‌های کوچک آزمایشگاهی که فقط ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم مورفین دریافت‌کرده‌اند حدود ۳۰ درصد است (٤۳) و نیز MPE% ۳۰ دقیقه بعد از تجویز مورفین حاد با غلظت ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم حدود ۱۰۰ درصد است (٤٤). نتایج مطالعه حاضر مبنی-بر مهار وابستگی ناشی از مورفین تک دوز توسط مصرف تکراری اسطوخودوس ازیک‌طرف و ناتوانی در پیشگیری از تحمل ناشی از مورفین تک دوز ازطرف-دیگر، به‌احتمال، بیانگر ساختارهای متفاوت آنهاست. ازآنجاکه پدیده وابستگی ۲ ساعت بعد از تجویز مورفین مطالعه‌شده و مطالعه تحمل ۳۰ دقیقه پس از تجویز مورفین انجام‌شده‌است، به‌احتمال، آثار متفاوت اسطوخودوس روی این دو پدیده را بتوان به‌مدت زمان لازم برای درگیرشدن اسطوخودوس با مورفین نسبت‌داد که بایدمطالعه‌شود. قابل‌توجه است که مصرف طولانی-

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 1:42 IRST on Sunday September 24th 2017

مدت اسطوخودوس پیش از مورفین که آن نیز به‌طور تکراری بایدتجویزشود، می‌تواند تحمل ناشی از هر دوی مور فین مزمن و حاد را مهارکند (شکل 2B).

مطالعات نشان‌داده‌اند که نالوکسان آنتاگونیست مورفین می‌تواند وابستگی و تحمل ناشی از مورفین تک دوز را آنتاگونیزه‌کند که بیانگر نقش رسپتورهای اپیوئیدی در ساختار آن است (٤١)؛ بنابراین به‌نظر-می‌رسد اسطوخودوس با ساختاری مشابه، نالوکسان وابستگی ناشی از مورفین تک دوز را مهارکرده‌است. متفاوت عمل‌کردن اسطوخودوس و متادون در وابستگی و تحمل ناشی از مورفین مزمن و مورفین حاد به‌احتمال، ناشی از ساختارهای متفاوت آنهاست.

مطالعه حاضر همچنین بیان‌می‌کند که مصرف مزمن متادون نیز همانند اسطوخودوس به‌طور معنی‌داری از اکتساب وابستگی و تحمل به مورفین پیشگیری‌کرده ولی بر بیان وابستگی و تحمل اثری‌ندارد؛ ازطرف‌دیگر در-حالی‌که مصرف مزمن اسطوخودوس، وابستگی فیزیکی ناشی از مورفین تک دوز را به‌طور معنی‌داری کاهش‌داد، مصرف مزمن متادون، وابستگی فیزیکی مشابه و حتی بیش از مورفین تک دوز را اعمال‌کرد.

متادون موجود در بازار، نوعی مخلوط راسمیک از دو انانتیومر D و L است. L - متادون یک آگونیست کامل اوپیوئیدی است اما D- متادون، آنتاگونیست گیرنده‌های NMDA است به‌طوری‌که می‌تواند هیپرآلژزیای ناشی از مورفین را مهارکند و بی‌دردی را افزایش‌دهد (٤٥و٤٦)؛ همچنین مطالعه‌ای دیگر نشان‌داد که پیش‌درمان با متادون می‌تواند گیرنده‌های مو را غیرحساس‌کرده، پاسخ آنها به مورفین را کاهش‌دهد (٤٧)؛ بنابراین هنگامی که متادون و مورفین به‌صورت مزمن مصرف‌می‌شوند، اثر آنتاگونیستیD-متادون روی گیرنده‌های NMDA و نیز غیرحساس‌شدن گیرنده‌های مو توسط متادون، ممکن است مانع بروز آثار اوپیوئیدی مورفین و بدین طریق، موجب کاهش پیشرفت تحمل و وابستگی به مورفین شود. مصرف مزمن متادون به‌تنهایی، به‌احتمال به شکل یک آگونیست اپیوییدی عمل‌کرده‌است.

مطالعه حاضر نشان‌داد که مصرف اسطوخودوس پیش از مورفین به‌طور تکراری، می‌تواند وابستگی و تحمل ناشی از مورفین مزمن و حاد با غلظت بالا را مهارکند و موجب افزایش پاسخ بی‌دردی ناشی از مورفین بشود. بنابراین پیشنهاد می‌شود برای پیشگیری از ایجاد تحمل به مورفین مزمن و با غلظت بالا در درمان دردهای مزمن از عصاره اسطوخودوس به همراه مورفین استفاده‌شود.

نتیجه‌گیری

به‌طور کلی می‌توان چنین نتیجه‌گرفت که مصرف تکراری عصاره اسطوخودوس به همراه مورفین، می‌تواند به‌صورت وابسته به دوز، وابستگی به مورفین را کاهش‌دهد و از ایجاد تحمل به مورفین پیشگیری‌کرده، موجب افزایش پاسخ بی‌دردی شود؛ این آثار ممکن است از طریق تقویت سیستم گاباارژیک یا از طریق تضعیف سیستم گلوتاماتی یا از طرق دیگر حاصل شود؛ باوجوداین ساختارهای دقیق عمل اسطوخودوس در-زمینه کاهش تحمل و وابستگی، روشن نیست و برای مشخص‌شدن این ساختارها، مطالعات بیشتری مورد نیاز است.

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 1:42 IRST on Sunday September 24th 2017

منابع

1. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 10th ed. San Francisco: Mac Graw- Hill Lange; 2006.
2. Williams JT, Christie MJ, Mazoni O. Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. Physio Rev. 2001; 81(1): 299-330.
3. World Health Organization. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Geneva: WHO press. 2009; 1-111.
4. U.S congress, Office of technology assessment. Biological components of substance abuse and addiction. Washington: Gov Print Office; 1993.
5. Heron DS, Shinitzky M, Samuel D. Alleviation of drug withdrawal symptom by treatment with a potent mixture of Natural lipids. Eur J Pharmacol. 1982; 83(3-4): 253-261.
6. Christie MJ. Cellular neuroadaptations to chronic opioids, withdrawal and addiction. Brit J Pharmacol. 2008; 154: 384-396.
14. Gilani AH, Aziz N, Khan MA, Shaheen F, Jabeen Q, Siddiqui BS, et al. Evaluation of the anti convulsant, sedative and anti spasmodic activities of *Lavandula stoechas*. J Ethnopharmacol. 2000; 71: 161-167.
15. Barocelli E, Calcina F, Chiavarini M, Impicciatore M, Bruni R, Bianchi A, et al. Antinociceptive and gastroprotective effects of inhaled and orally administered *Lavandula hybrida Revercon* "*Grosso*" essential oil. Life Sci. 2004; 76: 213-223.
16. Rahmati B, Khalili M, Roghani M, Ahghari P. Anticonvulsant effect of hydro-alcoholic extract of *Lavandula officinalis* on pentilenetetrazol-induced kindeling model in male mice. Danesh Med. 2012; 98: 1-9. [in Persian]
17. Cousins MS, Roberts DC, de Wit H. GABA(B) receptor agonists for the treatment of drug addiction: a review of recent findings. Drug Alcohol Depend. 2002; 65: 209–220.
18. Gilbert-Rahola J, Maldonado R, Mico JA, Leonsegui I, Saavedra MC. Comparative studies in mice of flunitrazepam vs. diazepam on morphine withdrawal syndrome. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry. 1988; 12: 927– 933.
19. Gray AM. Effect of alprazolam on opiate withdrawal: a combined behavioral and midrodialysis study. Eur J Pharmacol. 1996; 313: 73–77.
20. Suzuki T, Tsuda M, Narita M, Funada M, Mizoguch H, Misawa M. Diazepam pretreatement suppresses morphine withdrawal signs in the mouse. Life Sci. 1996; 4: 349–57.
21. Lobmaier P, Gossop M, Waal H, Bramness J. The pharmacological treatment of opioid addiction – a clinical perspective. Eur j Clin Pharmacol. 2010; 66: 537-545.
22. Li T, Hou Y, Cao W,Yan CX, Chen T, Li SB. Naloxone - precipitated withdrawal enhances ERK phosphorilation in prefrontal association cortex and accumbens of morphine – dependent mice. Neurosci Let. 2010; 468: 348- 352.
23. Tang L, Shukla PK, Wang LX, Wang ZJ. Reversal of morphine antinociceptive tolerance and dependence by the acute supraspinal inhibition of Ca+/calmodulin dependent protein kinase II. J Pharm Exp Ther. 2006; 317(2): 901- 909.
24. Hikida T, Kitabatake Y, Pastan I, Nakanishi S. Acetylcholine enhancement in the nucleus accumbens prevents addictive behaviors of cocaine and morphine. PNAS. 2003; 100(10): 6169-6173.
25. Haghparast A, Shams J, Khatibi A, Alizadeh AM, Kamalinejad M. Effects of the fruit essential oil of Cuminum cyminum linn.(Apiaceae) on acquisition and expression of morphine tolerance and dependence in mice. Neurosci Let. 2008; 440: 134-139.
26. Kerachian N, Alaee H, Gharavi-Naini M, Pilevarian A, Moghimi A. Effects of alcoholic extract of Avena sativa, Hypericum perforatum, Passiflora incarnata and
7. Hsu MM, Wong CS. The roles of pain facilitatory systems in opioid tolerance. ACTA Anaesth Sin. 2000; 38: 155-166.
8. Gilani AH, Rahman A. Trends in ethnopharmacology. J of Ethnopharmacol. 2005; 100: 43-49.
9. Avicenna. Canon of Medicine (Qanun dar Tib), Translated by Sharafkandi AH. Soroosh Publisher, 1991, 5th edition, 66. [in Persian]
10. Zakaria Razi. Alhavie, Translated by Tabatabaie SM. Alhavie Publisher, 1991, 358-359. [in Persian]
11. LaGow B. PDR for herbal medicines. 3rd ed. Montvale: Thomson PDR; 2004.
12. Heidari MR, Zahedi MJ, Rezvani H. Analgesic effect of *lavandula officinalis* and histopathological studies in mice. Danesh Med. 2000- 2001; 8(30): 23-30. [in Persian]
13. Shahriyari H, Beigi FB, Ersali A, Rahmanifard M. Anticonvulsant effect of *Lavandula officinalis* in two animal models of epilepsy. Basic Iranian Medical Journal 2005; 8: 172-178. [in Persian].

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 1:42 IRST on Sunday September 24th 2017

lavandula officinalis on symptoms of morphine withdrawal syndrome in rats. Journal of Physiology and Pharmacology 2007; 10: 313-321.[in Persian]

27. Hosseinzadeh H, Imenshahidi M, Hosseini MR, Razavi BM. Effect of Linalool on morphine tolerance and dependence in mice. Phytother Res. 2012; 26: 1399-1404.
28. Yamada K, Mimaki Y, Sashida Y. Anticonvulsive effects of inhaling lavender oil vapour. Biol Pharm Bull. 1994; 17: 359–360.
29. Umezu T, Nagano K, Ito H, Kosakai K, Sakaniwa M, morita M. Anticonflict effects of lavender oil and identification of its active constituents. Pharm. Biochem Behav. 2006; 85: 713-721.
30. Maldonado R, Mico JA, Valverde O, Saavedra MC, Leonsegui I, Gibert-Rahola J. Influence of different benzodiazepines on the experimental morphine abstinence syndrome. Psychopharmacol. 1991; 105: 197–203.
31. Zhenyu F, Hongfa Y, Yugiang X, Gang Z, Haiyan H. The gamma-aminobutyric acid type B (GABAB) receptor agonist baclofen inhibits morphine sensitization by decreasing the dopamine level in rat nucleus accumbens. Behav Brain Funct. 2012; 8: 20.
32. Xin W, Wei W. Role of gabapentin in preventing fentanyl- and morphine withdrawal-induced hyperalgesia in rats. J Anesth. 2012; 26: 236-241.
33. International association for the study of pain. Analgesic tolerance to opioids. Pain. 2001; 9(5): 1-9.
34. Pasternak GW, When it comes to opiates, just say NO. J Clin Invest. 2007; 117: 3185–3187.
35. Elisabetsky E, Marschner J, Souza D O. Effects of lialool on glutamatergic system in the rat cerebral cortex. Neurochem Res. 1995; 20: 461–465.
36. Abuhamdah S, Chazot PL. Lemon balm and lavender herbal essential oils: old and new ways to treat emotional disorders. Cur Anaesth&Crit Care. 2008; 19: 221-226.
37. Batista PA, Werner MFP, Oliveira EC, Burgos L, Pereira P, Silva-Brum LF, Santos ARS: Evidence for the involvement of ionotropic glutamatergic receptors on the antinociceptive effect of (-)-linalool in mice. Neurosc Lett. 2008: 440: 299-303.
38. Mao J, Sung B, Ji RR, Lim G. Chronic morphine induces down regulation of spinal glutamate transporters: implications in morphine tolerance and abnormal Pain Sensitivity. J Neurosci. 2002; 22(18): 8312–8323.
39. Trujillo KA, Akil H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. Science. 1991; 251: 85-87.
40. Peana AT, D,Aquila PS, Chessa ML, Moretti MD, Serra G, Pippia P. (-)-Linalool produces antinociception in two experimental models of pain. Eur J Pharmacol. 2003; 460: 37-41.
41. Ichiro Y, Hitoo N, Tadashi M. Antagonism by naloxone of tolerance and dependence in mice given a single dose of morphine. Japan J Pharmacol. 1976; 29: 357-366.
42. Kest B, Palmese CA, Hopkins E, Adler M, Juni A. Assessment of acute and chronic morphine dependence in male and female mice. Pharmacol Biochem and Behav. 2001; 70: 149-156.
43. Arslan R, Bektas N, Ozturk Y. Antinociceptive activity of methanol extract of fruits of Capparis ovate in mice. J of Ethnopharmacol. 2010; 131: 28-32.
44. Trang T, Kodlic P, Kawaja M, Jhamandas K. Attenuation of opioid analgesic tolerance in P75 neurotrophin receptor null mutant mice. Neurosci Lett. 2009; 451: 69-73.
45. Davis AM, Inturrisi CE. D-methadone blocks morphine tolerance and NMDA-induced hyperalgesia. J Pharmacol Exp Therap.1999; 289: 1048-1053.
46. Holtman JR, Wala EP. Characterization of the antinociceptive and pronociceptive effects of methadone in rats. Anesthesiol. 2007; 106: 563-71.
47. Blake AD, Bot G, Freeman JC, Reisine T. Differential Opioid Agonist Regulation of theMouse μ Opioid Receptor. J. Biol Chem. 1997; 272 (2): 782-790.

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 1:42 IRST on Sunday September 24th 2017

Daneshvar

Medicine

Scientific-Research Journal of Shahed University Twenteeth Year, No.104 April- May, 2013

The effect of hydro-alcoholic extract of *Lavandula officinalis* aerial part on acquisition and expression of morphine tolerance and dependence in male mice

Batoul Rahmati[1*], Ahmad Baik Khormaizi[2], Mohsen Khalili[3], Mehrdad Roghani[3], Fariba Ansari[4]

1. Assistant Professor - Neurophysiology Research Center and Department of Physiology, Shahed University, Tehran, Iran.
2. M. Sc. student of Physiology - Department of Physiology, Shahed University, Tehran, Iran.
3. Professor– Neurophysiology Research Center, Shahed University, Tehran, Iran.
4. B. Sc. - Department of Physiology, Shahed University, Tehran, Iran.

E-mail: batrahmati@yahoo.com

Received: 2013/4/11

Last revised: 2013/5/8

Accepted: 2013/6/2

Abstract

Background and Objective: Tolerance and dependence are two major problems of chronic opioids use. Repeated application of *Lavandula officinalis* has been recommended for a long time in Iranian traditional medicine for some of nervous disorders like epilepsy and dementia. Since anti-convulsant drugs are beneficial in treatment of morphine dependence and with regard to anti-convulsant effects of *Lavandula officinalis*, the effects of *Lavandula officinalis* extract (LOE) was studied on acquisition and expression of morphine tolerance and dependence and it was compared with methadone.

Materials and Methods: Morphine was injected either acutely (100 mg/kg) or chronically, with gradually increasing doses twice daily for 7 days, except in 8th day in which morphine was administrated at a single dose (100 mg/kg). In either acutely or chronically with saline, LOE 200 mg/kg, LOE 400 mg/kg, methadone 5 mg/kg, methadone + LOE 200, methadone + LOE 400 was administrated 60 min prior to morphine injection. Morphine tolerance was measured by tail immersion test, before and after administration of morphine in test day. Morphine dependence was also evaluated by counting the number of jumps after injection of naloxone (5 mg/kg) in test day. All drugs were given at a volume of 0.3 ml intraperitoneally.

Results: LOE and methadone significantly decreased acquisition (but not expression) of morphine tolerance and dependence ($p<0.05$). Chronic administration of LOE but not methadone reduced physical dependence induced by single dose of morphine ($p<0.05$).

Conclusion: Chronic administration of *Lavandula officinalis* inhibits morphine tolerance and dependence in mice better than methadone.

Key words: *Lavandula officinalis*, Morphine tolerance and dependence, Mice, Methadone.