

## تأثیر عصاره هیدروالکلی جو دوسر بر علایم سندرم محرومیت مورفین در موش سوری نر

فرید عباسی ملکی<sup>۱</sup>، سعید عباسی ملکی<sup>۲</sup>، سیده زهرا موسوی<sup>۳</sup>، میرهادی خیاطنوری<sup>۴</sup>، قادر نجفی<sup>۵</sup>

<sup>۱</sup> دانشجوی داروسازی، دانشکده داروسازی، واحد علوم دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

<sup>۲</sup> استادیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده دامپزشکی، واحد ارومیه، دانشگاه آزاد اسلامی، ارومیه، ایران

<sup>۳</sup> استادیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، واحد علوم دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

<sup>۴</sup> استادیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده دامپزشکی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران

<sup>۵</sup> مربی، گروه فیزیولوژی، دانشکده دامپزشکی، واحد ارومیه، دانشگاه آزاد اسلامی، ارومیه

نشانی نویسنده مسؤول: ارومیه، جاده سلماس، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارومیه، دانشکده دامپزشکی، گروه فارماکولوژی، دکتر سعید عباسی ملکی

Email: dr.s.a.maleki@gmail.com

وصول: ۹۲/۳/۱، اصلاح: ۹۲/۴/۲۰، پذیرش: ۹۲/۶/۱۸

### چکیده

**زمینه و هدف:** مطالعات نشان دادند که برخی از داروهای ضد افسردگی سبب کاهش علایم سندرم محرومیت اوپیوئیدها می‌شوند. از طرفی مطالعات انجام شده حاکی از خواص ضد افسردگی و آرام‌بخشی جو دوسر می‌باشند. هدف مطالعه حاضر بررسی تأثیر عصاره هیدروالکلی جو دوسر بر علایم سندرم محرومیت مورفین در موش سوری نر بوده است.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی، ۴۰ سر موش سوری نر نژاد NMRI (۲۰ الی ۳۰ گرم) به‌طور تصادفی به ۵ گروه ۸ تایی تقسیم شدند: گروه کنترل مورفین و نرمال سالین (۱۰ ml/kg) و بقیه گروه‌ها اتانول (۳ درصد) و دوزهای مختلف عصاره هیدروالکلی جو دوسر (۲۰۰ mg/kg و ۱۰۰ و ۵۰) را دریافت کردند. وابستگی به مورفین توسط برنامه ۴ روزه و به ترتیب با دوزهای ۵۰، ۵۰، ۵۰، ۷۵ و ۵۰ mg/kg الفاء‌گردید. در روز چهارم ۲ ساعت بعد تک دوز مورفین؛ نالوکسان (۵ mg/kg) تزریق و علایم سندرم محرومیت در طی ۳۰ دقیقه به شکل تعداد پرش و علایمی چون اسهال، خود تیماری، دندان قروچه، سگ خیس، بالا رفتن، روی دوبا ایستادن و دل پیچه از شدت صفر تا ۳ ثبت گردید. نتایج با استفاده از آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه برای داده‌های کمی و آزمون من ویتنی یو (Mann-Whitney U) برای داده‌های کیفی و نرم‌افزار SPSS 15 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و مقادیر  $P < 0.05$  در هر مورد معنادار تلقی گردید.

**یافته‌ها:** نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تمامی دوزهای عصاره هیدروالکلی جو دوسر به صورت وابسته به دوز و به‌طور معناداری، تعداد پرش (به‌ترتیب برابر  $56/12 \pm 6/46$ ،  $40/0 \pm 5/33$  و  $31/5 \pm 2/5$ ) را در موش‌های وابسته به مورفین در مقایسه با گروه کنترل ( $113/62 \pm 16/21$ ) کاهش دادند (به‌ترتیب برابر  $P < 0.05$  و  $P < 0.01$ ). خود تیماری و دندان قروچه توسط تمام دوزهای این عصاره با  $P < 0.05$  و سگ خیس، بالا رفتن، دل پیچه و روی دو پا ایستادن تنها با دوز زیاد عصاره (۲۰۰ mg/kg) و همچنین اسهال نیز توسط دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg عصاره به‌طور معناداری کاهش یافتند ( $P < 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که عصاره هیدروالکلی جو دوسر سبب کاهش علایم سندرم محرومیت مورفین می‌شود اما جهت تعیین مکانیسم دقیق به تحقیقات گسترده‌تری نیاز دارد.

**واژه‌های کلیدی:** جو دوسر، عصاره هیدروالکلی، مورفین، سندرم محرومیت، موش سوری.

## مقدمه

به‌طور معمول از متادون (آگونیست گیرنده مو (μ)) اویپوئیدی) جهت کاهش علائم سندرم محرومیت استفاده می‌شود. ولی با این حال متادون خود به تنهایی دارای عوارض جانبی بوده و سبب سندرم محرومیت بعد از قطع آن می‌شود (۷). برخی داروهای ضد افسردگی و سایر داروهای غیر اویپوئیدی نیز جهت کمک به پیشگیری از سندرم محرومیت به کار می‌روند. مثلاً داروهای ضد افسردگی کلاسیک (مثل فلووکسامین یا سرتالین) سبب کاهش علائم سندرم محرومیت می‌شوند (۸)، بنابراین با توجه به اثر ضد افسردگی و آرام‌بخشی عصاره دانه جودوسر و از طرفی با توجه به این که مطالعات قبلی اثر عصاره جو دوسر را به شکل توام با سایر عصاره‌های گیاهی بر روی تعدادی از علائم سندرم محرومیت بررسی نموده‌اند (۹) و بر روی سایر علائم مهم سندرم محرومیت از جمله تعداد پرش و یا اسهال مطالعه‌ای صورت نگرفته است، بنابراین هدف مطالعه حاضر بررسی تأثیر عصاره هیدروالکلی جو دوسر به تنهایی و بر روی سایر علائم سندرم محرومیت مورفین در موش سوری نر می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

### حیوانات مورد آزمایش

در این مطالعه تجربی که در دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی تهران انجام شد؛ از ۴۰ سر موش سوری نر نژاد NMRI در محدوده وزنی ۲۰ الی ۳۰ گرم استفاده گردید. حیوانات در قفس‌های جداگانه (۵ گروه ۸ تایی) در دمای  $23 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد و دوره منظم روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. در این مدت آب و غذای کافی در اختیار آنها قرار داده شده و از هر حیوان یک بار استفاده گردید و تمام آزمایش‌ها در طی دوره روشنایی و در محدوده ساعت ۸ الی ۱۶ صورت گرفتند. در بررسی حاضر، اصول اخلاقی مطابق قوانین حمایت و نگهداری از حیوانات آزمایشگاهی و بیانیه‌های دانشگاه علوم پزشکی تهران رعایت گردیدند.

جو دوسر یا یولاف (*Avena sativa L.*) با نام عمومی Oats؛ از خانواده گندمیان (Gramineae) بوده که گیاهی علفی و دارای ساقه‌ای به ارتفاع ۵۰ تا ۷۰ سانتی‌متر و حتی یک متر بوده که دارای میوه‌هایی شبیه به جو و منتهی به دو نوک باریک می‌باشد. برگ‌های این گیاه باریک، بلند و نوک تیز بوده و دارای ساقه نسبتاً نازک بوده و قسمت مورد استفاده این گیاه دانه آن می‌باشد. جوی دوسر از علف‌های خودرو بوده و به علت سازگاری با انواع آب و هوا در نقاط مختلفی از دنیا و حتی ایران کشت می‌گردد (۱،۲).

از جمله ترکیبات موجود در گیاه خشک شده جو دوسر می‌توان به سیلیس، آهن، روی، منگنز و ترکیباتی چون فلاونوئیدها، کارتونوئیدها و مشتقات کلروفیل اشاره نمود. از عصاره نوعی جو دوسر در طب سنتی آیوردا جهت ترک اعتیاد به تریاک استفاده می‌شد. از سوئی در مطالعه-ای هم عصاره هیدرو الکلی جو دوسر سبب کاهش میل به سیگار شده است. در طب سنتی از این گیاه به عنوان ضد التهاب، ضد پروستاگلندین‌ها، ضد ویروس، مقوی قلب، کاهنده کلسترول، کاهنده اسید اوریک، مسکن و محافظ استخوان استفاده می‌شود که از بهترین اثرات گزارش شده این گیاه می‌توان به اثرات آرام‌بخشی و ضد افسردگی آن اشاره نمود (۱).

اعتیاد به مواد اویپوئیدی (مثل مورفین) از جمله مشکلات جدی در تمام نقاط دنیا از جمله ایران می‌باشد. مصرف مزمن مواد اویپوئیدی سبب وابستگی و تولرانس نسبت به آنها شده و از سوئی قطع نا به هنگام آنها سبب بروز علائم سندرم محرومیت می‌شود (۳) که با علائمی چون دردهای عضلانی، اضطراب، اسهال، تحریک‌پذیری شدید عصبی و تشنج مشخص می‌شود (۴). مطالعات نشان داده-اند که سیستم‌های دوپامینرژیک و نورآدرنرژیک نقش مهمی در بروز وابستگی و علائم سندرم محرومیت مورفین ایفاء می‌کنند (۵،۶).

## داروهای مورد استفاده

در این بررسی از سولفات مورفین (شرکت تماد، ایران) و نالوکسان هیدروکلراید (شرکت داروسازی تولید دارو، ایران) استفاده گردید. هر دو دارو در نرمال سالین ۰/۹ درصد حل شده و تمام تزریقات به شکل داخل صفاقی و در حجم معین (۱۰ ml/kg) صورت گرفتند.

## روش تهیه عصاره هیدروالکلی جو دوسر

پس از شناسایی جو دوسر توسط گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی تهران، عصاره هیدروالکلی آن توسط دستگاه سوکسله تهیه گردید. بدین منظور به ۵۰ گرم از دانه جو دوسر مقدار ۲۵۰ میلی‌لیتر اتانول ۷۰ درصد اضافه شد. سپس این مخلوط به مدت دو ساعت و در دمای ۳۰ الی ۴۰ درجه سانتیگراد با حداقل چهار سیفون حرارت داده شده و عصاره با صافی جدا شد. بعداً الکل اضافی در دمای اتاق تبخیر و تلغیظ گردید. تفاله باقی‌مانده موجود در صافی توسط دستگاه آن کاملاً خشک شده و به شکل پودر جهت تهیه دوزهای مختلف عصاره هیدروالکلی جو دوسر آماده گردید.

## روش القای اعتیاد (تزریق مورفین)

جهت القاء وابستگی به مورفین از روش ۴ روزه متوالی و به شکل زیر استفاده شد: در روز اول تا سوم حیوانات به ترتیب دوزهای ۵۰، ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم مورفین را در طی برنامه منظم و ساعات ۸، ۱۱ و ۱۵ هر روز دریافت نمودند. در روز چهارم موش‌ها تنها تک دوز مورفین را در ساعت ۸ و با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت نموده و ۲ ساعت بعد، نالوکسان به شکل داخل صفاقی و با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به آنها تزریق شد (۱۰).

## گروه‌بندی و مطالعات رفتاری

بررسی حاضر در ۵ گروه ۸ تایی و مطابق گروه بندی زیر انجام گرفت:

۱- گروه کنترل منفی: در این گروه بعد از معتادسازی،

موش‌ها در روز چهارم ۲ ساعت بعد از اولین تزریق مورفین، نالوکسان را دریافت نموده و علائم سندرم محرومیت آنها ثبت گردید.

۲- گروه کنترل مثبت یا گروه اتانول: این گروه از موش‌ها بعد از معتادسازی و در روز چهارم، ۳۰ دقیقه قبل از تزریق، نالوکسان اتانول (۳ درصد حجمی - حجمی، با حجم تزریق ۱۰ ml/kg) را دریافت نموده و علائم سندرم محرومیت آنها ثبت گردید.

۳- گروه تحت درمان با دوزهای مختلف عصاره هیدروالکلی جو دوسر: این گروه از موش‌ها بعد از معتادسازی و در روز چهارم، ۳۰ دقیقه قبل از تزریق نالوکسان دوزهای مختلف عصاره هیدروالکلی جو دوسر (۲۰۰، ۱۰۰ و ۵۰ mg/kg) را دریافت نموده و علائم سندرم محرومیت آنها نیز ثبت گردید.

سپس حیوانات سریعاً به داخل استوانه‌ای شیشه‌ای با قطر ۲۵ سانتی‌متر و ارتفاع ۴۰ سانتی‌متر منتقل شده و علائم سندرم محرومیت مورفین در طی ۳۰ دقیقه بر اساس تعداد پرش و بقیه علائم شامل بالا رفتن (Climbing)، روی دو پا ایستادن (Rearing) خودتیماری (Grooming)، سگ‌خیزی (Wet dog shakes)، اسهال (Diarrhea)، دل‌پیچه (Writing) و دندان قروچه (Teeth chattering) با درجه‌بندی صفر (عدم وجود علامت)، یک (وجود علامت با شدت کم)، دو (وجود علامت با شدت متوسط) و سه (وجود علامت با شدت زیاد) ثبت گردیدند (۱۱).

## روش تجزیه و تحلیل آماری

در این مطالعه داده‌های کمی (تعداد پرش) به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار (Mean  $\pm$  SEM) و داده‌های کیفی (خودتیماری، دندان قروچه، دل‌پیچه، اسهال، بالارفتن، دوپا ایستادن، سگ‌خیزی و دل‌پیچه) به صورت میانه  $\pm$  (۷۵ درصد - ۲۵ درصد) بیان شده و جهت تجزیه و تحلیل داده‌های کمی از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و به دنبال آن تست توکی (Tukey) و جهت آنالیز داده‌های کیفی از آزمون من ویتنی یو (Mann-

به‌طور معناداری کاهش نداد ( $P > 0.05$ ) (جدول ۱).

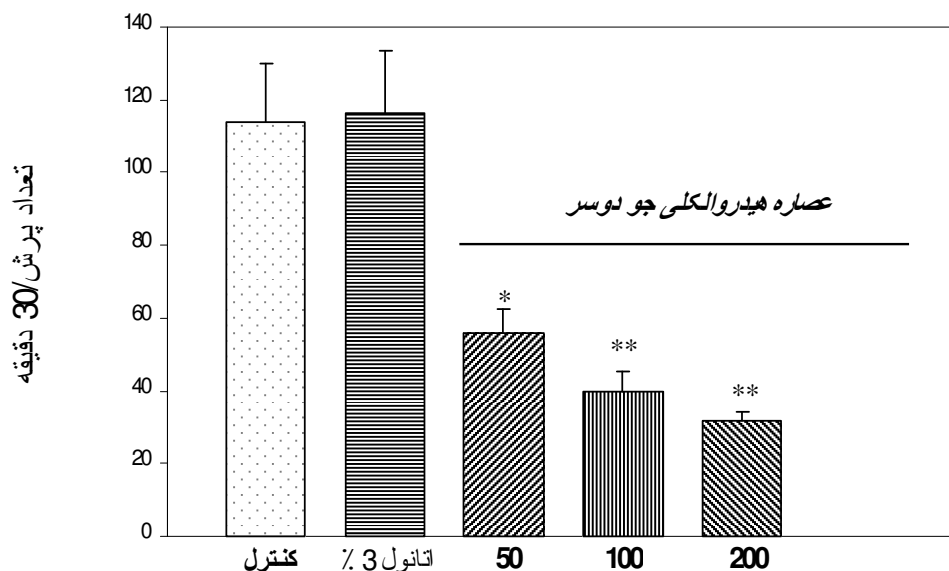
Whitney U) در سطح معناداری ( $P < 0.05$ ) استفاده گردید (۱۲).

## بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که عصاره هیدروالکلی جودوسر به‌صورت وابسته به دوز سبب کاهش تعداد پرش در موش‌های وابسته به مورفین می‌شود. تعداد پرش یکی از مهم‌ترین علایم جهت تعیین شدت علایم سندرم محرومیت می‌باشد (۱۳). هم‌سو با یافته‌های این مطالعه کراچیان و همکاران نیز نشان دادند که مخلوط عصاره جو دوسر به همراه عصاره‌های اسطوخودوس، علف چای و گل ساعتی سبب کاهش دفعات پریدن در موش‌های صحرایی وابسته به مورفین می‌گردد (۹). اسهال نیز از جمله سایر علایم مهم سندرم محرومیت مورفین محسوب می‌شود. دوزهای مختلف عصاره به‌صورت وابسته به دوز سبب کنترل رفتار اسهال در موش‌های وابسته به مورفین می‌شود. هم‌سو با یافته‌های مطالعه حاضر سایر مطالعات نیز نشان داده‌اند که جو

## یافته‌ها

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که دوزهای مختلف عصاره هیدروالکلی جو دوسر (۲۰۰، ۱۰۰ و ۵۰ mg/kg) به‌صورت وابسته به دوز در موش‌های وابسته به مورفین در مقایسه با گروه کنترل در سطح معناداری  $P < 0.05$  و  $P < 0.01$  سبب کاهش رفتار پرش (Number of jumping) می‌شود (به‌ترتیب برابر  $67.46 \pm 12.56$ ،  $33.5 \pm 5.4$  و  $5 \pm 3.3$ ) (شکل ۱). هر سه دوز عصاره سبب کاهش بروز رفتارهای خود تیماری و دندان قروچه می‌شوند (جدول ۱). سگ‌خیزی، روی دویا ایستادن، بالا رفتن و دل پیچه تنها با دوز بالای (۲۰۰ mg/kg) عصاره و اسهال توسط دوزهای ۲۰۰ و ۱۰۰ عصاره به‌طور معناداری کاهش یافت. گروه اتانول ۳ درصد نیز در مقایسه با گروه کنترل هیچ‌کدام از علایم را



## میلی گرم بر کیلوگرم و غلظت

شکل ۱: اثر عصاره هیدروالکلی جو دوسر بر پرش‌های ناشی از نالوکسان در موش‌های وابسته به مورفین (در مقایسه با گروه کنترل). نتایج به‌صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار برای ۸ سر موش سوری بیان شده است. \*  $P < 0.05$  و \*\*  $P < 0.01$

جدول ۱- اثر عصاره هیدروالکلی جو دوسر بر رفتار های خود تیماری، دندان قروچه، بالا رفتن، دوپا ایستادن، سگ خیزی، دل پیچه و اسهال ناشی از نالوکسان در موش های وابسته به مورفین. داده های کیفی به صورت میانه  $\pm$  (٪۲۵ - ٪۷۵) بیان شده و جهت تجزیه و تحلیل آنها از آزمون من ویتنی یو (Mann-Whitney U) در سطح معنی داری  $p < 0/05$  استفاده گردید.

پارامتر گروه	خود تیماری	دندان قروچه	بالا رفتن	دو پا ایستادن	سگ خیزی	دل پیچه	اسهال
کنترل	۲/۵±(۲-۳)	۲±(۲-۲/۷۵)	۲±(۱/۲۵-۲)	۱/۵±(۱-۳)	۲±(۱-۲/۷۵)	۱/۵±(۱-۲)	۳±(۲-۳)
اتانول ۳ درصد	۲±(۱/۲۵-۳)	۲±(۲-۳)	۲±(۱/۲۵-۲)	۲±(۲-۳)	۲±(۱/۲۵-۳)	۲±(۱-۳)	۳±(۲/۲۵-۳)
جو دوسر ۵۰ mg/kg	*۱±(۱-۲)	*۱±(۱-۱/۷۵)	۱±(۱-۱)	۱±(۱-۱/۷۵)	۲±(۱/۲۵-۲)	۲±(۱/۲۵-۲)	۲/۵±(۲-۳)
جو دوسر ۱۰۰ mg/kg	۱±(۰-۱/۷۵)	*۱±(۰/۲۵-۱/۷۵)	۱±(۱-۱)	۱±(۱-۱/۷۵)	۱±(۱-۱/۷۵)	۱±(۰-۱/۷۵)	*۲±(۰/۲۵-۲)
جو دوسر ۲۰۰ mg/kg	*۱±(۱-۱)	*۱±(۰/۲۵-۱/۷۵)	*۰/۵±(۰-۱)	*۰/۵±(۰/۵-۱)	*۱±(۱-۱)	*۰/۵±(۰-۱)	*۱±(۰/۲۵-۱/۷۵)

آمینو اکسیداز B ( Monoamine oxidase inhibitors ) و فسفو دی استراز ۴ (PDE-) (B:MAO-B) را در مکانیسم ضدافسردگی Phosphodiesterase-4.4) را در مکانیسم ضدافسردگی جو دوسر دخیل می‌دانند (۲۰). دو ایزو فرم از مهار کننده-های MAO به نام‌های MAO-A و MAO-B در دسترس می‌باشند. مهار MAO-A سبب کاهش تجزیه سروتونین، نور اپی نفرین (نورآدرنالین) و دوپامین شده ولی مهار MAO-B باعث کاهش تجزیه دوپامین و فنتیل آمین می‌شود. داروهای این دسته سبب ممانعت از دامینه شدن ثانویه کاتکول آمین‌ها در طی بازجذب آنها به انتهای پیش سیناپسی می‌شوند، بنابراین کاتکول آمین‌های (مثل دوپامین) بیشتری دروزیکول‌های پیش سیناپسی تجمع می‌کند (۲۱).

جو دوسر PDE-4 را نیز مهار می‌کند. PDE سبب کاهش مقدار آدنوزین مونو فسفات حلقوی (Cyclic AMP: adenosine monophosphate: c-AMP) با تبدیل c-AMP به آدنوزین مونوفسفات (Adenosine monophosphate: AMP) می‌شود، بنابراین مهار PDE سبب افزایش مقادیر داخل سلولی c-AMP می‌شود (۲۰). از سویی مطالعات نشان داده‌اند که داروهایی که مقادیر داخل سلولی c-AMP را (در مغز) افزایش می‌دهند، باعث کاهش وابستگی به مورفین و اصلاح بسیاری از علائم وابستگی می‌شوند (۲۲). در تأیید این مسأله و موافق با یافته‌های مطالعه حاضر نشان داده‌اند که رولی پرام (ضد

دوسر در درمان اسهال کاربرد دارد (۱۸). سایر رفتارها از جمله خود تیماری، دندان‌قروچه، بالا رفتن، روی دوپا ایستادن، سگ‌خیزی و دل‌پیچه نیز توسط دوزهای مختلف عصاره جو دوسر کاهش یافتند. تمام این یافته‌ها دال بر این مسأله است که عصاره هیدروالکلی جو دوسر دارای ترکیباتی است که سبب کنترل علائم سندرم محرومیت مورفین در موش‌های وابسته به مورفین می‌گردد.

تحقیقات مختلف نشان داده‌اند که جو دوسر از اثر آرام‌بخشی و ضد افسردگی قابل توجهی برخوردار بوده و از آن در موارد وابستگی به مورفین بدون ایجاد عوارض خطرناک استفاده شده است (۱۶-۹، ۱۴). از سویی مطالعات نشان داده‌اند که دوپامین در افسردگی نقش مهمی داشته و ضد افسردگی‌هایی هم که سیستم دوپامینی را متأثر می‌کنند به موازات آن سیستم انگیزشی (Motivation) را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهند (۱۷، ۱۸)؛ البته در بررسی تأثیر داروهای ضد افسردگی بر روی استعداد سوء مصرف اویپوئیدها (از جمله مورفین) نکته مهم انتخاب ضد افسردگی‌هایی است که از نظر انگیزشی طبیعی بوده و به‌عنوان یک عامل کمکی در اویپوئیدتراپی مفید می‌باشند. در این بین جو دوسر برخلاف سایر داروهای ضد افسردگی (از جمله علف چای) که نمی‌توان آنها را به همراه سایر داروهای ضد افسردگی به‌کار برد، به‌عنوان گیاهی کمکی و سالم به کار می‌رود (۱۹). مطالعات *in vitro* و *in vivo* مکانیسم مهار آنزیم مونو

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که عصاره هیدروالکلی جودوسر سبب کاهش علایم سندرم محرومیت مورفین می‌شود، اما جهت تعیین مکانیسم دقیق آن نیاز به تحقیقات گسترده‌تری می‌باشد.

### تقدیر و تشکر

این مطالعه بخشی از پایان‌نامه دوره دکتری حرفه-ای داروسازی به شماره پایان‌نامه ۲۲۵۱۰۳۰۳۸۸۲۰۰۳ بوده که در دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی تهران به انجام رسیده است. نویسندگان این مقاله از سرکار خانم دکتر ژینوس عسگر پناه به‌خاطر راهنمایی‌های ارزنده در تهیه عصاره جو دوسر کمال تشکر و قدردانی را دارند.

افسردگی و مهارکننده (PDE-4) به‌صورت وابسته به دوز سبب مهار دو رفتار تعداد پرش و روی دویا ایستادن در موش‌های وابسته به مورفین می‌شود (۲۳). وجود گزارشات حاکی از آن است که رولی پرام همچون بعضی از داروهای ضد افسردگی سبب افزایش فعالیت سیستم اویپوئیدی و افزایش رسپتورهای آن (اویپوئیدی) می‌شود. این تأثیر رولی پرام ممکن است ناشی از اثر تحریکی روی انتقال عصبی نورآدرنژیک با دو اثر افزایش باز گردش (Turnover) پیش سیناپسی نورآدرنژیک و مهار تجزیه c-AMP در بخش پس سیناپسی باشد (۲۴). به-عبارت دیگر نقش سیستم نورآدرنژیک در پاداش و آزادسازی دوپامین ناشی از مورفین در هسته آکومبسن (Nucleus accumbens: NAc) ضروری می‌باشد (۲۵).

### References

1. Zargari A. Medicinal Plants. Volume 4. 7<sup>th</sup> ed. University of Tehran Press; 2011. (Persian)
2. Salehi Surmaghi MH. Medicinal Plants and Phytotherapy. Volume 1. 3<sup>rd</sup> ed. Doniaie Taghzieh Publications: 2010. (Persian)
3. Ouyang H, Liu SH, Zeng W, Levitt RC, Candiotti KA, Hao SH. An Emerging New Paradigm in Opioid Withdrawal: A Critical Role for Glia-Neuron Signaling in the Periaqueductal Gray. *The Sci World J*. 2012(2012):1-9.
4. Roohbakhsh A, Esmaeeli H, Asami Z, Shamsizade A. The effect of CCK-8 and CCK2 receptor antagonists on naloxone induced jumping in morphine dependent. *J Rafsanjan Univ Med Sci*. 2010; 9(4):305-14. (Persian)
5. George O, Moal ML, Koob GF. Allostasis and addiction: Role of the dopamine and corticotropin-releasing factor systems. *Physiol Behav*. 2012; 106: 58-64.
6. Sinha R. Chronic stress, drug use, and vulnerability to addiction. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1141: 105-130.
7. Beswick T, Best D, Rees S, Bearn J, Gossop M, Strang J. Major disruptions of sleep during treatment of the opiate withdrawal syndrome: differences between methadone and lofexidine detoxification treatments. *Addict Biol*. 2003; 8:49.
8. Gray AM. The effects of fluvoxamine and sertraline on the Opioid withdrawal syndrome: a combined in vivo cerebral microdialysis and behavioral study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2002; 12:245.
9. Kerachian N, Alaei H, Gharavi-Naini M, Pilevarian A, Moghimi A. Effects of alcoholic extract of *Avena sativa*, *Hypericum perforatum*, *Passiflora incarnata* and *Lavandula officinalis* on symptoms of morphine withdrawal syndrome in rats. *Physiol Pharmacol*. 2007; 10:313-22. (Persian)
10. Hosseinzade H, Jafarzadeh SH, Lari P. Effects of Aqueous and Ethanolic Leaf Extracts of *Mentha Longifolia* on Morphine Dependence in Mice. *Pharmacologyonline*. 2011; 1:904-9.
11. Rabbani M, Jafarian A, Sobhanian M. Comparison between Acute and Long-Term Effects of Verapamil on Naloxone Induced Morphine Withdrawal in Mice. *J Res Med Sci*. 2004; 1: 26-33.
12. Hajhashemi V, Minaiyan M, Seyedabadi M. Effect of Tizanidine, Rilmenidine, and Yohimbine on Naloxone-Induced Morphine Withdrawal Syndrome in Mice. *Iran J Pharmaceut Res*. 2007; 6 (2): 115-21.
13. Broseta I, Rodríguez-Arias M, Stinus L, Miñarro J. Ethological analysis of morphine withdrawal with different dependence programs in male mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002; 26:335-47.
14. Wichtl M, editor. *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*. Boca Raton: CRC press; 2004.
15. Arraeiy H. Comparison of the antidepressant effect of hydroalcoholic extract of *avena sativa* with fluoxetine in forced swim test in mice. [dissertation]. SA Maleki (MPharm) Tehran: Islamic Azad University of

- Pharmaceutical Branch., 2012. (Persian)
16. BarShalom R, Soileau J, editors. *Addiction Withdrawal*. [Internet]. San Francisco: Natural Health Beaverton Press; 1999. [cited 2013 Feb 22]. Available from: <http://manumissio.wikispaces.com/Addiction+Withdrawal/>.
  17. Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64: 327–37.
  18. Nestler EJ, Carlezon JrWA. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biol Psychiatry*. 2006; 59: 1151–9.
  19. Avena sativa [Internet]. 2012 [cited 2013 Feb 18] Available from: <http://www.herbwisdom.com/herb-avena-sativa.html/>.
  20. Schellekens C, Perrinjaquet-Mocchetti T, Wullschleger C, Heyne A. An extract from wild green oat improves rat behaviour. *Phytother Res*. 2009;23(10):1371-7.
  21. Williams FM, Turner TJ. Principles of pharmacology. In: Golan DE et al, editors. *Adrenergic Pharmacology*. First ed. Philadelphia. Lippincott Williams and wilkins Press; 2005. pp:114.
  22. 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.
  23. 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 phosphodiesterase 4 inhibitor. *Br J Pharmacol*. 2001; 132, 1111 – 7.
  24. González-Cuello A, Sánchez L, Hernández J, Vargas ML, Milanés MV, Laorden ML. Phosphodiesterase 4 inhibitors, rolipram and diazepam block the adaptive changes observed during morphine withdrawal in the heart. *Eur J Pharmacol*. 2009; 620: 1–3: 1–8.
  25. Ventura R, Alcaro A, Puglisi-Allegra S. Prefrontal Cortical Norepinephrine Release Is Critical for Morphine-induced Reward, Reinstatement and Dopamine Release in the Nucleus Accumbens. *Cerebral Cortex*. 2005; 15:1877-86.

# Effect of hydroalcoholic extract of *Avena sativa* L. on morphine withdrawal signs in male mice

*Abbasi Maleki, F.*

Student of Pharmacology, Faculty of Pharmacology, Unit of Pharmaceutical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

*Abbasi Maleki, S.*

Assistant Professor, Department of Pharmacology, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia Branch, Islamic Azad University, Urmia, Iran

*Mousavi, SZ.*

Assistant Professor, Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Pharmaceutical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

*Khayatnouri, MH*

Assistant Professor, Department of Pharmacology, Faculty of Veterinary Medicine, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran

*Najafi, Gh*

Instructor, Department of Physiology, School of Veterinary Medicine, Urmia Branch, Islamic Azad University, Urmia, Iran

Received:22/05/2013, Revised:11/07/2013, Accepted:09/09/2013

## Correspondence author:

Dr. Saeid Abbasi Maleki,  
Department of Pharmacology,  
School of Veterinary Medicine,  
Urmia Branch, Islamic Azad  
University, Salmas Road, Urmia,  
Iran  
Email: dr.s.a.maleki@gmail.com

## Abstract

**Background and Purpose:** It showed that antidepressants may reduce the abuse potential of opioid. In other hand, studies showed *avena sativa* has antidepressant and sedative properties. So the aim of this study was to investigate the effect of ethanolic extract of *Avena sativa* on morphine withdrawal signs in male mice.

**Material and Methods:** In this experimental study forty male NMRI mice (20-30 g) were randomly divided into 5 groups of 8: control groups received morphine and normal saline (10ml/kg) and other groups received ethanol (3%) and different doses of ethanolic extract of *Avena sativa* (50,100 and 200mg/kg).Morphine dependency was induced using a four- day schedule method with 50, 50, 75 and 50 mg/kg dosing respectively. In fourth day 2 hours after single dose of morphine, naloxone was injected (5 mg /kg) and withdrawal signs were recorded with number of jumping and diarrhea, grooming, wet dog shake, teeth chattering, writing, climbing as scores of 0 to 3 during 30min.The data were expressed with one-way ANOVA for quantities and Mann-Whitney U test for qualities data's and they were analyzed with SPSS 15 and P values less than 0.05 were considered significant.

**Results:** The present study findings showed that all doses of ethanolic extract of *Avena sativa* compared to control group, significantly and dose- dependently decrease the number of jumping in morphine dependent mice (56.12±6.46, 40.0±5.33 and 31.5±2.5 respectively)) P<0.05 and P<0.01 respectively).Grooming and teeth chattering also decreased with all doses of extract (P<0.05).Wet dog shakes, climbing and rearing significantly decreased only by high doses (200mg/kg) of extract. Diarrhea also decreased with 100 and 200 mg/kg of extract (P<0.05).

**Conclusion:** Findings of present study showed that hydroalcoholic extract of *avena sativa* attenuate morphine withdrawal signs .But, Further studies need to be carried out to better understanding of their mechanism.

**Key words:** *Avena sativa* L., Hydroalcoholic extract, Morphine, Withdrawal syndrome, Mice