

The effects of Ajwain (*Trachyspermum copticum* L.) in Opioid Withdrawal Syndrome: A Narrative Review

Mahsa Tashakori-Miyanroudi¹
 Maryam Sefidgarnia Amiri²
 Armita Alaedini Shourmasti³
 Kamaledin Alaedini Shourmasti⁴

¹ Ph.D. in Physiology, Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Addiction Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Assistant Professor, Department of Psychiatry, School of Medicine, Sari Zare Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Pharmacy Student, School of Pharmacy, Istanbul Medipol University, Istanbul, Turkey

⁴ Assistant Professor of Addiction Studies, Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Addiction Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received March 2, 2024; Accepted July 31, 2024)

Abstract

Background and purpose: Addiction and dependence on substances in modern societies is a common phenomenon and one of the main causes of people's disability and also reducing their quality of life. In the past years, researchers have proposed different treatment methods for the treatment of opioid use disorders, the most important of which are treatment with agonist drugs such as methadone, buprenorphine, and opium tincture (opium syrup). Stopping the use of these drugs is associated with symptoms called opioid withdrawal syndrome, which can include things like diarrhea, pain in the limbs, sweating, heart palpitations, anxiety, stress, runny nose, and restlessness. Research has shown that some medicinal plants can be somewhat effective in reducing the mentioned symptoms. Among these, the Ajwain plant has received much attention due to its frequent consumption in Iran and its significant effects in reducing the symptoms mentioned above in other diseases. Ajwain is a one-year plant whose most important compounds include thymol, carone, limonene, and dilapiol, and among these phenolic compounds are the main components of this plant, which are responsible for its bioactive properties. Therefore, we tried to introduce its effectiveness in this review study, emphasizing the capabilities of this plant in the treatment of opioid withdrawal syndrome.

Materials and methods: This study is a research of the narrative review type in which the information sources used were selected and included in the survey from Scopus, PubMed, Google Scholar, and Science Direct databases - during the last 23 years. Keywords Ajwain, addiction, morphine, naloxone, methadone, and withdrawal syndrome were searched in the mentioned databases. Finally, the selected articles have been evaluated and the results have been summarized and reported in tabulated format.

Results: The results of this study have shown that the use of herbal medicine can be effective in reducing dependence and also in reducing the symptoms of opioid withdrawal syndrome. In addition, several studies have shown that plants that have a high percentage of thymol in their composition can significantly reduce the symptoms of opioid withdrawal syndrome by affecting the serotonergic, cholinergic, GABAergic, and adrenergic systems. The mechanism of the thymol effect in Ajwain can be attributed to sodium channel inhibition chloride channel stimulation and increased expression of GABA A receptors.

Conclusion: Since the opioid withdrawal syndrome is considered a determining factor for the continued use of opioids and relapse, it seems that less dangerous solutions should be sought to treat the complications caused by the opioid withdrawal syndrome. The results of the current review study have also shown the effective role of herbal medicine in controlling the symptoms of opioid withdrawal syndrome. Therefore, due to the importance of the topic, its wide application, easy access in the geography of Iran, and the cost-effectiveness of this medicinal plant, it is suggested to conduct further studies in this field.

Keywords: Ajwain, herbal medicine, opioid, withdrawal syndrome, Addiction, opioid substances

J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 34 (236): 177-189 (Persian).

Corresponding Author: Kamaledin Alaedini Shourmasti - Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Addiction Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: K.Alaedini@yahoo.com)

اثرات گیاه زنیان در سندرم ترک اویپوئیدها: مروری روایتی

مهسا تشکری میانرودی^۱

مریم سفیدگر نیا امیری^۲

آرمیتا علاءالدینی^۳

کمال الدین علاءالدینی شورمستی^۴

چکیده

سابقه و هدف: اعتیاد و وابستگی به مواد در جوامع مدرن، پدیده‌ای رایج و یکی از عوامل اصلی ناتوانی افراد و نیز کاهش کیفیت زندگی آن‌ها است. در سال‌های گذشته، محققان روش‌های درمانی متفاوتی برای درمان اختلالات مصرف اویپوئیدها پیشنهاد کرده‌اند که از مهم‌ترین آنها می‌توان به درمان با داروهای آگونیستی مانند متادون، بوپره نورفین و تننور اوپیوم (شربت تریاک) اشاره کرد. کنارگذاری مصرف همین داروها نیز با علایمی تحت عنوان سندرم ترک اویپوئیدها همراه است که می‌تواند شامل مواردی مانند اسهال، درد اندام‌ها، تعریق، دل پیچه، تپش قلب، اضطراب، استرس، آبریزش بینی و بیقراری باشد. تحقیقات نشان داده است که برخی از گیاهان دارویی می‌توانند تا حدودی در کاهش علایم یاد شده موثر باشند. از این میان گیاه زنیان به دلیل فراوانی مصرف آن در ایران و نیز اثرات چشمگیر آن در کاهش علایم پیش گفت در دیگر بیماری‌ها، به میزان زیادی مورد توجه قرار گرفته است. زنیان گیاهی است یک ساله که از مهم‌ترین ترکیبات آن می‌توان به تیمول، کارون، لیمونن و دیلاپیول اشاره کرد و از این میان ترکیبات فنی جزء اصلی تشکیل‌دهنده این گیاه محسوب می‌شود که مسئول خواص زیست فعال آن هستند. بنابراین سعی کردیم در این مطالعه مروری، با تاکید بر قابلیت‌های این گیاه در درمان سندرم ترک اویپوئیدها، به معرفی اثربخشی آن بپردازیم.

مواد و روش‌ها: این مطالعه پژوهشی از نوع مرور روایتی می‌باشد که منابع اطلاعاتی مورد استفاده در آن از پایگاه‌های داده Science Direct، Google scholar، PubMed، Scopus، طی ۲۳ سال گذشته گزینش و وارد مطالعه شده است. کلید واژه‌های زنیان، اعتیاد، مورفین، نالوکسان، متادون، سندرم ترک در پایگاه‌های داده یاد شده مورد جستجو قرار گرفت. در نهایت مقالات انتخاب شده مورد ارزیابی قرار گرفته و نتایج به دست آمده در قالب جدول خلاصه و گزارش شده است.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان داده است که مصرف گیاه زنیان می‌تواند در کاهش وابستگی و همچنین کاهش علایم سندرم ترک اویپوئیدها مؤثر باشد. علاوه بر این، براساس تحقیقات متعدد گیاهانی که درصد بالایی از تیمول را در ترکیب خود دارند، با اثر بر سیستم‌های سروتونرژیک، کولینرژیک، گابارژیک و آدرنرژیک می‌توانند علائم مربوط به سندرم ترک اویپوئیدها را به میزان قابل توجهی کاهش دهند. لذا مکانیسم اثر تیمول موجود در زنیان را می‌توان به مهار کانال سدیمی و تحریک کانال کلری و افزایش بیان گیرنده‌های گابا A نسبت داد.

استنتاج: از آنجایی که سندرم ترک اویپوئیدها عامل تعیین‌کننده‌ای برای ادامه مصرف اویپوئیدها و عود محسوب می‌شود، به نظر می‌رسد که برای درمان عوارض ناشی از سندرم ترک مواد اویپوئیدی باید به دنبال راه‌حل‌های کم‌خطرتری بود. نتایج مطالعه مروری حاضر نیز بیانگر نقش موثر گیاه زنیان در کنترل علائم سندرم ترک مواد اویپوئیدی بوده است. از این رو با توجه به اهمیت موضوع، کاربرد فراوان، دسترسی آسان در جغرافیای کشور ایران و مقرون به صرفه بودن این گیاه دارویی، پیشنهاد می‌شود مطالعات بیش‌تری در این زمینه صورت پذیرد.

واژه‌های کلیدی: زنیان، داروی گیاهی، اویپوئید، سندرم ترک، اعتیاد، مواد افیونی

E-mail: K.Alaedini@yahoo.com

مؤلف مسئول: کمال الدین علاءالدینی - ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، پژوهشکده اعتیاد

۱. دکتری تخصصی فیزیولوژی، مرکز تحقیقات روان پزشکی و علوم رفتاری، پژوهشکده اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استادیار، گروه روان پزشکی، دانشکده پزشکی، بیمارستان زارع ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. دانشجوی داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه مدیپول استانبول، استانبول، ترکیه

۴. استادیار، مرکز تحقیقات روان پزشکی و علوم رفتاری، پژوهشکده اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران^{*}

* تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۲/۱۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۳/۱/۸ تاریخ تصویب: ۱۴۰۳/۵/۱۰

مقدمه

جهان هنوز با اپیدمی اختلال مصرف اویوئیدها مواجه است. تقریباً ۱۶ میلیون نفر در سراسر جهان دچار اختلال مصرف اویوئیدها هستند و یا از آن رنج می‌برند (۱). مصرف بیش از حد مواد یکی از پیامدهای اصلی سوء مصرف و علل مرگ و میر در افراد دچار اختلال مصرف اویوئیدها است (۲). سالانه بیش از ۱۲۰۰۰۰ مرگ در سراسر جهان به مواد افیونی نسبت داده می‌شود (۳). ترک اویوئیدها حالتی آزاردهنده است که باعث تداوم رفتارهای جستجوگرانه مواد و در نهایت عود می‌شود. به این ترتیب، درک مکانیسم‌های عصبی زیست‌شناختی زیربنای ترک مواد بسیار مهم است زیرا محققان به دنبال توسعه درمان‌های جدید هستند (۴). از علائم اصلی سندرم ترک می‌توان به علائم فیزیکی مانند تهوع، تعریق، میدریازیس، تاکی کاردی، درد شکم، دردهای مفصلی و عضلانی، کاهش اشتها و علائم روانی مانند درد، بی‌خوابی، اضطراب، استرس، افسردگی، تحریک پذیری اشاره کرد (۵).

در سال‌های گذشته از روش‌های درمانی گوناگونی برای درمان افراد دچار اختلال مصرف اویوئیدها استفاده شده است که درمان‌های نگهدارنده با داروهای آگونیست رایج‌ترین و مؤثرترین درمان‌های موجود می‌باشند. از میان آن‌ها درمان نگهدارنده با متادون و بوپره نورفین به شکل وسیع‌تری مورد استفاده قرار گرفته است (۶). متادون یکی از محبوب‌ترین مواد افیونی مصنوعی در جهان می‌باشد که دارای برخی خواص مطلوب است که هم در درمان دردهای متوسط تا شدید و هم در درمان اختلال مصرف اویوئیدها مفید است. افزایش استفاده از متادون منجر به افزایش شیوع مسمومیت با آن شده است که یکی از جنبه‌های آن مسمومیت قلبی است (۲). سندرم قطع مصرف اویوئیدها ممکن است به دلیل پرهیز عمدی یا اجباری از هر یک از اویوئیدها رخ دهد (۷)، برای مثال سندرم ترک متادون که یکی از انواع اویوئیدهای کلاسیک محسوب می‌شود به‌صورت علائمی مانند

بی‌قراری، گشاد شدن مردمک چشم، تعریق، بی‌خوابی، تحریک‌پذیری، عطسه، تهوع، استفراغ و اسهال ظاهر می‌شود (۸). مطالعات بسیاری نشان داده‌اند زمانی که افراد سعی می‌کنند درمان با آگونیست مواد افیونی را ترک کنند، اکثراً قادر به قطع این مواد نخواهند بود و قطع متادون و یا بوپره نورفین با عود و یا مصرف بیش از حد و مرگ و میر همراه است (۹).

داروهای گیاهی به دلیل عوارض جانبی کم‌تر، ایمن‌تر از داروهای شیمیایی هستند. درمان مبتنی بر گیاهان دارویی سریع، حساس، خاص، مقرون به صرفه و در دسترس همگان است. طبق گزارش سازمان جهانی بهداشت، حدود ۴ میلیارد نفر به‌طور منظم از گیاهان دارویی برای درمان بیماری‌های گوناگون استفاده می‌کنند (۱۰). در کاهش علایم سندرم ترک از گیاهان دارویی متعددی استفاده می‌شود که یکی از آن‌ها زنیان است. *Trachyspermum ammi* L. که در زبان فارسی به زنیان یا نانخان معروف است از خانواده *Apiaceae* است. آثار دارویی متعددی برای زنیان در پژوهش‌های متفاوت به‌دست آمده که از مهم‌ترین اثرات آن می‌توان به محرک بودن، آنتی اکسیدانی، ضد سرفه، ضد فشار خون، ضد میکروبی، ضد باکتریایی، ضد نفخ بودن، ادرارآوری، نماتد کشی و کاهندگی چربی خون اشاره داشت (۱۱). با توجه به فراوانی اختلال مصرف اویوئیدها و اهمیت تسهیل روند ترک آن‌ها، هدف از این مطالعه مروری، بررسی اثرات درمانی زنیان در کاهش علایم سندرم ترک مواد با در نظر گرفتن مکانیسم‌های دخیل در آن است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مروری روایتی که در سال ۱۴۰۲ به نگارش درآمد، مقالات چاپ شده از ابتدای سال ۲۰۰۰ تا انتهای سال ۲۰۲۳ به زبان فارسی و انگلیسی با کلید واژه‌های فارسی نظیر "زنیان"، "اعتیاد"، "مورفین"، "نالوکسان"، "متادون"، "سندرم ترک" و کلید

واژگان انگلیسی مانند *Carum copticum*, *ajowan*, *Morphine*, *Trachyspermum copticum* L, *opium*، *Withdrawal Syndrome* و *naloxone* و *methadone* در پایگاه‌های *Google scholar*، *PubMed*، *Scopus*، *ScienceDirect* مورد بررسی قرار گرفت. در ادامه توضیحاتی در خصوص خواص دارویی گیاه زنیان، اعتیاد و شیوع آن، هسته مشبک پاراژینگانتوسلولاریس، سندرم ترک اعتیاد و برخی از مکانیسم‌های دخیل در علائم ترک مواد، مورد بحث قرار گرفت و در پایان، پیشنهادهایی برای انجام مطالعات در آینده ارائه شده است. امید است که این مطالب برای علاقه‌مندان مفید و کاربردی باشد.

اعتیاد

روان‌شناسان و روان‌پزشکان، اعتیاد را اختلالی عصبی و روان‌پزشکی تعریف کرده‌اند که با تمایل مکرر به ادامه مصرف مواد به رغم پیامدهای مضر آن مشخص می‌شود. معیارهای تشخیصی برای اعتیاد به مواد در راهنمای تشخیصی و آماری اختلالات روانی (DSM-5TR)، یا طبقه‌بندی بین‌المللی بیماری‌ها و مشکلات سلامت مرتبط (ICD-10) تنظیم شده است (۱۲). اعتیاد نوعی ارتباط تسکین‌دهنده با یک ماده روانگردان یا تأثیرگذار بر ذهن و یا رفتاری است که فرد را در برابر میل بیش از حد، ناتوان می‌کند. اعتیاد حالتی است که در آن بدن برای انجام فعالیت‌های عادی خود به ماده‌ای یا رفتاری ویژه وابسته می‌شود (۱۳). از اعتیادهای رفتاری می‌توان به قمار بیمارگونه، اعتیاد به غذا، اعتیاد به اینترنت و اعتیاد به تلفن همراه اشاره کرد (۱۲، ۱۴). اختلالات مصرف مواد، به ویژه زمانی که درمان نشوند، خطر مرگ و میر افراد جامعه را افزایش می‌دهند و می‌توانند منجر به رنجی چشمگیر، اختلال در عملکرد فردی، خانوادگی، اجتماعی، آموزشی، شغلی یا دیگر زمینه‌های مهم شود. اختلالات مصرف مواد دلیل از دست دادن بهره‌وری، مرگ و میر زودرس، افزایش هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی و هزینه‌های مربوط به

عدالت کیفری، رفاه اجتماعی و سایر پیامدهای اجتماعی، هزینه‌های بسیار زیادی برای جامعه به همراه دارد. حدود ۲۷۰ میلیون نفر (۵/۵ درصد از جمعیت ۱۵ تا ۶۴ ساله جهان) در سال گذشته از داروهای روانگردان استفاده کرده بودند و تخمین زده می‌شود که حدود ۳۵ میلیون نفر تحت تأثیر اختلالات مصرف مواد (الگوی مضر مصرف مواد یا وابستگی به مواد) قرار داشته باشند. تخمین زده می‌شود که سالانه حدود نیم میلیون مرگ ناشی از مصرف مواد مخدر با حدود ۳۵۰۰۰۰ مرد و ۱۵۰۰۰۰ زن وجود داشته باشد. هم‌چنین، تخمین زده می‌شود که در سراسر جهان تقریباً ۱۱ میلیون نفر مواد تزریق می‌کنند که از این تعداد ۱/۴ میلیون نفر مبتلا به HIV اند و ۵/۶ میلیون نفر با هپاتیت C زندگی می‌کنند (۱۵). براساس بررسی‌های شیوع در ایران، ۸/۲ درصد از جمعیت ۱۵ تا ۶۴ ساله کشور وابسته به مواد مخدر هستند (۷). اختلال مصرف اوپیوئیدها یک موضوع عمده بهداشتی و اجتماعی در بیش تر جوامع است، اما دسترسی و نگرش‌های فرهنگی بر الگوهای مصرف اوپیوئیدها در کشورهای متفاوت تأثیر می‌گذارد. از تریاک برای لذت، تسکین درد، خواب‌آوری و درمان زود انزالی استفاده می‌شود. در کشورهای تولیدکننده تریاک و بعضی از همسایگان آن‌ها، مصرف تریاک از مصرف دیگر مواد افیونی رایج تر است. این امر به ویژه در افغانستان، لائوس، میانمار و ایران صادق است. در بعضی از این کشورها، مانند ایران، تریاک همواره پر مصرف‌ترین ماده مخدر غیرقانونی بوده است. تریاک مسکن بوده و اثرات ضد درد و آرام بخش آن عمدتاً به دلیل مورفین آن است. با این حال، تریاک در مقایسه با مورفین با سرعت کمتری عمل می‌کند، زیرا به نظر می‌رسد تریاک کندتر جذب می‌شود. آلكالوئیدهای تریاک مکانیسم اثر خاص خود را دارند (۱۶).

مکانیسم‌های دخیل در بروز علائم ترک مواد

مکانیسم‌های متعددی برای بروز علائم ترک

مواد افیونی پیشنهاد شده است. یکی از مهم‌ترین این مکانیسم‌ها، تحریک و افزایش فعالیت هسته لوکوس سرولئوس (LC) است که بزرگ‌ترین خوشه نورون‌های آدرنژیک در ساقه مغز (کف بطن چهارم) و سرشار از گیرنده‌های مو است (۱۷). این هسته نقش کلیدی در وابستگی و سندرم ترک اوپیئیدها دارد. افزایش شلیک نورون‌های لوکوس سرولئوس با بسیاری از علائم و نشانه‌های سندرم ترک به شدت مرتبط است (۱۸).

هسته مشبک پارازیگانتوسلولاریس (PGi) که بخش وسیعی از تشکیلات پل بصل‌النخاع شکمی را دربرمی‌گیرد به هسته لوکوس سرولئوس ختم می‌شود. ۸۰ درصد از این نورون‌ها حاوی اسید آمینه تحریکی گلوتامین و ۲۰ درصد از این نورون‌ها حاوی اسید آمینه آدرنالین می‌باشد. بررسی الکتروفیزیولوژیک مشخص کرده است که این هسته در اعتیاد نقش مهمی بازی می‌کند (۱۹). PGi منبع اصلی گلوتامات را برای (LC) فراهم می‌کند که در آن افزایش انتشار گلوتامات از PGi موجب بیش‌فعالی نورون‌های نورآدرنژیک LC و شعله‌ور شدن علائم سندرم ترک اوپیئیدها می‌شود (۲۰). هسته پارازیگانتوسلولار جانبی (LPGi) واقع در بصل‌النخاع شکمی، در رفتارهای ترک مواد افیونی نقش اساسی بازی می‌کند. مشخص شده است که ضایعه LPGi در موش‌ها منجر به کاهش علائم ترک مورفین می‌شود و هم‌چنین نشان داده شده است که رفتارهای شبه ترک مواد افیونی را می‌توان با تحریک الکتریکی مستقیم LPGi القا کرد (۲۱). LPGi منبع اصلی نورون‌های آوران گلوتاماترژیک تحریک‌کننده به (LC) است که در وابستگی به مواد افیونی و ترک آن‌ها از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۲۲).

سندرم ترک اعتیاد و علائم آن

سندرم ترک شامل علائم رفتاری و فیزیولوژیکی است که بعد از کاهش میزان یا قطع مصرف ناگهانی اوپیئیدها و یا بعد از مصرف آنتاگونیست گیرنده‌های

اوپیئیدی در افراد دچار اختلال مصرف مواد ظاهر می‌شود (۲۳). سندرم ترک مواد می‌تواند با طیف وسیعی از مواد از جمله اتانول و بسیاری از داروهای غیرقانونی و داروهای تجویزی رخ دهد. همچنین علائم و نشانه‌های ترک بسته به ماده قطع شده متفاوت است (۲۴). علائم ترک شامل خمیازه کشیدن، گشادی مردمک‌ها، اشک ریزش، آبریزش بینی، عطسه، ترمور عضلانی، ضعف، تعریق، بی‌قراری، بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ، اسهال، دهیدراتاسیون، اختلال خواب، لکوسیتوز، درد استخوانی، کرامپ شکمی، اختلال وازوموتور، افزایش نبض و فشار خون و دفعات تنفس و درجه حرارت است. علائمی مانند دردهای عضلانی، تحریک‌پذیری شدید عصبی، اضطراب، اسهال، خصومت و تشنج می‌تواند فرآیند ترک را دشوار سازد؛ مصرف داروهای غیرمخدر در دوران ترک سریع می‌تواند از شدت علائم ترک بکاهد (۲۵، ۲۶). مطالعات متفاوتی در زمینه مواد و داروها و عواملی که بتواند تحمل و وابستگی را کاهش دهد صورت گرفته و همگی بیان‌کننده این هستند که برای کاهش این علائم شناخت مکانیسم‌های دخیل در وابستگی ضروری است (۲۷). شایان ذکر است که عود هنوز یک چالش بزرگ در درمان دارویی است (۲۸).

درمان‌های موجود در ایران و جهان

در حال حاضر در بسیاری از کشورهای جهان، رایج‌ترین درمان‌های اختلال مصرف مواد اوپیئیدی، درمان جایگزین با متادون و بوپرنورفین است. متادون (آگونیست کامل گیرنده مو) و بوپرنورفین (آگونیست نسبی و طولانی اثر گیرنده مو و آنتاگونیست کاپا)، به‌طور گسترده‌ای برای درمان اختلال مصرف اوپیئیدها استفاده می‌شود. متادون و بوپرنورفین بیش‌ترین کاربرد را در درمان‌های دارویی سو مصرف مواد با کاهش علائم ترک اوپیئیدها و نیز کاهش میل به مصرف اوپیئیدها دارند (۲۹). در ایران، افراد دچار اختلال مصرف اوپیئیدها، معمولاً به یکی از سه روش زیر درمان می‌شوند یعنی علاوه بر

متادون و بوپره نورفین، از تنتور اپیوم نیز برای درمان گروهی از بیماران استفاده می‌شود. تنتور اپیوم بر اساس سیاست‌های کاهش آسیب وزارت بهداشت مبنی بر کنترل وابستگی به تریاک و شیریه که بیشترین ماده مخدر مصرفی در ایران است، شکل گرفت (۳۰).

متادون

متادون که با نام‌های تجاری دولوفین و متادوز فروخته می‌شود، برای درمان دردهای مزمن و همچنین اختلالات مصرف اپیوئیدها استفاده می‌شود (۳۱). متادون آگونیست گیرنده مو و ضد دردی است که در مقایسه با تریاک و مشتقات آن، قدرت چسبندگی بیش‌تری به گیرنده‌های اپیوئیدی دارد (۳۰). بیش از ۵۰ سال شواهد بالینی نشان داده است که متادون می‌تواند به‌طور چشمگیری خطر مصرف بیش از حد مصرف مواد غیرقانونی، خطر عفونت HIV و HCV و مرگ و میر را کاهش دهد (۳۲). یکی از نکات اصلی مصرف متادون که در برنامه‌های درمانی ترک اپیوئیدها- با توجه به تحمل بیمار به مواد افیونی و در نظر گرفتن خواص دارویی آن باید در نظر داشت، تجویز دوز صحیح مصرف متادون است. متادون برای افرادی که تحمل فیزیکی به مواد افیونی ندارند بسیار سمی است؛ در واقع بیشتر موارد مسمومیت با متادون در افرادی رخ می‌دهد که در برنامه‌های نگهداری درمان گنجانده نشده‌اند (۳۳).

بوپره نورفین

بوپره نورفین یکی از شایع‌ترین داروهایی است که برای سم‌زدایی افراد دچار اختلال مصرف اپیوئیدها استفاده می‌شود (۳۰). این دارو مولکول چربی دوست پیچیده‌ای است که از تبائین خشخاش *Papaver somniferum* (یکی از آلکالوئیدهای تریاک) مشتق شده و از چندین مرکز کایرال، یک اسکلت مورفین و یک گروه سیکلوپروپیل متیل منحصر به فرد تشکیل شده است (۳۴). این دارو به صورت تزریقی و زیرزبانی وجود دارد و وابستگی فیزیولوژیک به تریاک را به خوبی کاهش

می‌دهد (۳۵). بوپرنورفین به سرعت در حال تبدیل شدن به یک گزینه خط مقدم درمانی در بسیاری از کشورها- به‌ویژه در کشورهایی که به مراکز درمان سوء مصرف مواد دسترسی ندارند- است (۳۶، ۳۷).

بوپره نورفین به دلیل میل ترکیبی زیاد به گیرنده مو در رقابت با اپیوئیدهای دیگر، موجب جدا شدن سایر اپیوئیدها (متادون، تریاک و مورفین) از گیرنده‌های مو و توقف اثر آن‌ها می‌شود. آهسته جدا شدن بوپرنورفین از گیرنده مو، مسئول اثر طولانی مدت آن، ایمن بودن در مصرف مقادیر زیاد و وابستگی فیزیکی کم آن است. متابولیسم بوپره نورفین از طریق کبد است و شروع اثر آرام و نیمه عمر طولانی ۲۴ تا ۶۰ ساعت دارد و از طریق کلیه و ادرار دفع می‌شود (۳۸).

تنتور اپیوم یا شربت تریاک

تنتور اپیوم یا شربت تریاک، یکی از داروهای گیاهی ساخته شده الکلی است که شامل حدود ۱۰ درصد پودر تریاک، معادل ۱ درصد مورفین است که به عنوان جایگزینی ارزان‌تر در درمان افراد مبتلا به اختلال مصرف اپیوئیدها پیشنهاد می‌شود (۳۹). تنتور اپیوم دارویی سنتی در برخی از مناطق جنوب شرقی آسیا است و بنابراین به نظر می‌رسد در برخی از مناطق در سم‌زدایی مواد افیونی و تسکین علائم ترک اپیوئیدها، جایگزین قابل قبولی برای داروهایی مانند متادون باشد. در سال‌های اخیر، درمان نگهدارنده با تنتور اپیوم به عنوان راهبردی جدید برای درمان مشکلات مصرف مواد افیونی در بین معتادان تزریقی در ایران معرفی شده است (۴۰).

گیاه زنیان

در طب سنتی ایرانی، گیاه زنیان از هزاران سال پیش به خوبی شناخته شده است. پزشکان ایرانی معمولاً از دانه‌های گیاه زنیان به عنوان مفیدترین قسمت این گیاه استفاده می‌کردند. گیاه زنیان از لحاظ طب سنتی ایرانی دارای طبعی گرم و خشک است (۴۱). زنیان ادویه محسوب می‌شود و گیاهی معطر از خانواده Apiaceae است که در

هند، ایران و مصر می‌روید. میوه‌های رسیده این گیاه حاوی ۲ تا ۴ درصد essential oil است که سرشار از مونوترپن‌هایی مانند تیمول است و عمدتاً به عنوان عاملی ضد عفونی کننده و هم چنین جزء دارویی در پزشکی استفاده می‌شود (۴۲). دانه‌های زنیان حاوی اسانس با حدود ۵۰ درصد تیمول است که میکروب کش قوی، ضد اسپاسم و قارچ کش است. کارواکرول، γ -ترپنین و p-cymene اجزای اصلی گیاه زنیان ایرانی و آفریقایی هستند، در حالی که تیمول جزء اصلی زنیان جنوب هند است (۴۳). این گیاه به طور گسترده در مناطق خشک و نیمه خشک که در آن خاک حاوی مقادیر زیادی نمک است، رشد می‌کند (۴۴). دامنه انتشار و محل رویش این گیاه در ایران، استان‌های سیستان و بلوچستان، آذربایجان، اصفهان، خوزستان، یزد، فارس، کرمان و خراسان است (۴۵). این گیاه در نواحی متفاوت اروپای مرکزی، هندوستان و مصر نیز می‌روید (۴۶) و معمولاً در مهر یا آبان کاشته شده و در اردیبهشت یا خرداد برداشت می‌شود (۴۷). این گیاه محرک و ضد گرفتگی عضلات

است و به طور سنتی به عنوان یک داروی مهم برای درمان نفخ، سوء هاضمه آتونیک، اسهال، تومورهای شکمی، دردهای شکمی، توده‌ها و مشکلات برونش، بی‌اشتهایی، آسم و آمنوره استفاده می‌شود. از نظر دارویی، ثابت شده است که این گیاه، فعالیت‌های دارویی متفاوت مانند ضد قارچی، آنتی اکسیدانی، ضد میکروبی، ضد دردی، سیتوتوکسیک، کاهندگی چربی و فشارخون، پیشگیری از گرفتگی عضلانی، گشادکنندگی برونش، پیشگیری از ایجاد سنگ کلیه، ادرار آوری، سقط جنین و ضد سرفه دارد. علاوه بر این، مطالعات جدید نشان می‌دهد که این گیاه دارای ترکیبات فیتوشیمیایی متنوع شامل کربوهیدرات‌ها، گلیکوزیدها، ساپونین‌ها، ترکیبات فنلی، روغن فرار (تیمول، γ -ترپنین، پاراسیمن، α - و β -پینن)، پروتئین، چربی، فیبر، کلسیم، فسفر، آهن و اسید نیکوتین است (۴۴). پژوهش‌ها نشان داده‌اند تیمول و کارواکرول که جزء ترپنوئیدهای اصلی زنیان هستند، قادرند فعالیت آنزیم استیل کولین استراز را کاهش دهند (۴۸) (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: مطالعات شناسایی شده برای بررسی اثرات گیاه زنیان در سندرم ترک مواد

هدف مطالعه	مکانیسم اثر	نوع مطالعه	دوز	یافته ها
اثرات تریپنیک گیاه زنیان بر هسته PGI بر روی علامت کیفی سندرم ترک در موش صحرایی نر (۴۹)	اثر بر روی گیرنده های اختصاصی PGI	تجربی	غلظت ۱۰، ۱۰۰ و ۱۰۰۰ برابر رقیق شده	عصاره زنیان سبب کاهش میزان اسپاراتات و گلوکاتامات موجود در هسته PGI و به دنبال آن مهار آوران های تحریکی گلوکاتامیزیک در هسته لوکوس سرولوس می شود.
مقایسه تأثیر افتره بائونه، افتره زنیان و کلونیدین بر سندرم ترک اعتیاد معادان خودیار (۵۰)	کاهش علامت سندرم ترک بر اساس پرسشنامه COWS	کارآزمایی بالینی	۸۰ گرم اسانس شرکت بارچ با اتانول ۹۶ درصد به حجم ۲ لیتر رسانده، ۳ بار در روز در هر بار ۳۰۰	کاهش علامت سندرم ترک اعتیاد در مصرف کننده کلونیدین بیشتر است، اما این سه گروه تفاوت آماری معناداری مشاهده نشد.
بررسی تأثیر گیاه زنیان بر سرکوب علامت ترک مورفین ناشی از نالوکسان (۵۱)	کاهش پتوز	تجربی	۲، ۱۰، ۵۰ گرم/کیلوگرم	کاهش پرش لرزش، هیپوتنسیون، بلند شدن موهای بدن، پتوز و اسهال
تأثیرات عصاره آبی الکلی زنیان بر علامت ترک اعتیاد در موش صحرایی بالغ معاد شده با مورفین (۵۲)	آنالیزه کردن سیستم کولیزیک مرکزی	تجربی	۲۰، ۱۵، ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم	غلظت های ۱۰ و ۲۰ درصد عصاره آبی الکلی زنیان می تواند همانند متادون در کاهش علامت محرومیت از مورفین مؤثر باشند.
تأثیر عصاره آبی زنیان در درمان وابستگی به مورفین (۵۳)	از طریق سیستم های سروتونرژیک، کولیزیک و گابازیک	تجربی	۲۰ و ۳۰ درصد	عصاره آبی میوه گیاه زنیان همانند متادون سبب کاهش نشانه های پرش و اسهال می گردد.
توزیع میکرونی عصاره گیاه زنیان در هسته مشبک پارالیمبیکولولایس بر روی علامت ناشی از سندرم ترک در موش های صحرایی نر معاد به مورفین (۱۹)	کاهش میزان اسپاراتات و گلوکاتامات موجود در هسته PGI	تجربی	غلظت ۱۰، ۱۰۰ و ۱۰۰۰ برابر رقیق شده	توزیع میکرونی عصاره زنیان در هسته PGI یک کاهش وابسته به دوز (کاهش بیشتر در رقت کمتر) در بیشتر علامت کمی (مثل ایستادن روی دو پا، پرش، صعود کردن، انقباضات شکمی) سندرم ترک را نشان داد.
اثر تریپنیک درون صفاتی عصاره هیدروالکلی گیاه زنیان بر اضطراب در موش صحرایی نر (۵۴)	فعال کردن گیرنده های گابا	تجربی	۱۵، ۲۵ و ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم	عصاره هیدرو الکلی زنیان در دوز پایین اثرات ضداضطرابی دارد.
ارزیابی اثربخشی آجوبین ۱۰ درصد موضعی در پیمانان نوروپاتییک از طریق یک کارآزمایی تصادفی، دوسو کور، کنترل شده با دارونما (۵۵)	انسداد کانال های سدیمی	کارآزمایی تصادفی کنترل شده	پماد موضعی ۱۰ درصد زنیان	کاهش درد و سوزش پا در بیماران درد نوروپاتییک
بررسی علمی اثربخشی جوشانده برگ های گیاه زنیان به عنوان یک ضد درد خوراکی (۵۶)	از طریق انسداد گیرنده دوپامینی	تجربی	۱ میلی لیتر (از ۲۵۰، ۵۰۰، ۱۰۰۰، ۲۰۰۰ میلی گرم) بر کیلوگرم عصاره آبی خشک شده پخ زده	عصاره الکلی گیاه زنیان هنگامی که به صورت خوراکی (در دوزهای قابل قبول در مدل های موش صحرایی) داده می شود سبب کاهش درد می گردد

بحث

گرچه متادون، بوپره نورفین و شربت اپیوم جزء بهترین داروهای شناخته شده در سندرم ترک هستند، اما کنار گذاشتن هر یک از این مواد عوارض خاص خودشان را دارد. با توجه به مطالعاتی که بر روی گیاه زنیان صورت گرفت مشخص شد این گیاه قادر است علائم سندرم ترک را به میزان قابل توجهی کاهش دهد. با توجه به این که تیمول بیشترین ماده موجود در گیاه *Trachyspermum ammi* است، احتمالاً خاصیت درمانی آن مربوط به این ماده است. این گیاه با تأثیر بر سیستم‌های سروتونرژیک، کولینرژیک، گابا A و آلفا ۲ آدرنرژیک به‌ویژه از طریق هسته *paragigantocellularis* (به لوکوس سرلئوس ختم می‌شود) که یکی از مهم‌ترین حوزه‌های مرتبط با اعتیاد است، می‌تواند در کاهش علائم ناشی از ترک مواد افیونی نقش داشته باشد. تزریق عصاره *Trachyspermum ammi* در این هسته با کاهش مقادیر آسپاراتات و گلوتامات، علائم کیفی سندرم ترک را کاهش می‌دهد. اضطراب تمایل به دریافت دارو را در افراد معتاد بیش‌تر می‌کند (۱۹). بنابراین، ممکن است در افزایش ترجیحی موش‌های صحرایی وابسته در مکان‌های مورفینی در آزمون ترجیح مکان شرطی شده (CPP) نقش داشته باشد. لذا با درمان اضطراب ممکن است، تمایل به مورفین در حیوانات وابسته کم‌تر شود (۵). نتایج پژوهشی در سال ۲۰۱۸ نشان داد که عصاره هیدروالکلی زنیان در دوز ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم سبب کاهش اضطراب در موش‌های صحرایی نر می‌شود. از آنجایی که اضطراب یکی از علائم سندرم ترک است، بنابراین پیش‌بینی می‌شود بتواند باعث کاهش علائم ترک بیماران شود. تحقیقات نشان داده‌اند که تیمول موجود در زنیان دارای اثر مهارری روی کانال سدیمی و اثر تحریکی روی کانال‌های کلری و افزایش بیان گیرنده‌های گابا A است و احتمالاً از همین مسیر اثرات ضد اضطرابی خود را اعمال می‌کند (۵۴). در پژوهشی

دیگر مشخص شد که پماد ۱۰ درصد زنیان باعث کاهش درد و سوزش پا در بیماران درد نوروپاتی می‌شود. هم‌چنین در پژوهشی دیگر نیز بیان شد که زنیان سبب کاهش درد در حیوانات آزمایشگاهی می‌شود که این کاهش درد ممکن است به دلیل "فعالیت موسکارینی دوپامینرژیک و کولینرژیک" عصاره باشد. منتول یکی از اجزای اسانس زنیان است که برای بیماران مبتلا به درد نوروپاتی موثر است. تیمول یکی از پیش‌سازهای اصلی منتول است، بررسی‌ها نشان داده‌اند که منتول می‌تواند کانال‌های Na^+ را که یک مکانیسم مولکولی بالقوه برای اثرات ضد‌دردی و بی‌حسی موضعی است، مسدود کند و از این طریق اثرات ضد‌دردی خود را اعمال کند (۵۵، ۵۶). اختلالات گوارشی یکی دیگر از علائم سندرم ترک است. بررسی‌های موجود در این زمینه نشان داده‌اند یکی از گیاهانی که بیش‌تر برای بیماری‌های گوارشی و سوء هاضمه در طب سنتی ایران به‌طور گسترده‌ای از آن استفاده می‌شود گیاه زنیان می‌باشد (۵۷). به‌طور سنتی از گیاه زنیان برای درمان انواع اختلالات گوارشی از جمله سوء هاضمه، قولنج، اسهال، دردهای شکمی و بواسیر استفاده می‌شود، هر چند که مکانیسم دقیق آن شناخته شده نیست ولی به نظر می‌رسد پتانسیل ارزیابی تأثیر این گیاه بر علائم گوارشی سندرم ترک وجود داشته باشد (۵۸). گیاهان دارویی با انواع ترکیبات فعال به‌طور بالقوه در درمان سندرم محرومیت مورد استفاده قرار گرفته‌اند که به برخی از مطالعات در ادامه اشاره می‌شود.

مومنی و همکاران در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده نشان دادند که افشره گیاهان بابونه و زنیان، می‌تواند مشابه داروی کلونیدین عمل کند و قادر است علائم بالینی سندرم ترک را کاهش دهد. گیاه زنیان ترکیبات گیاهی فراوانی دارد که یکی از مهم‌ترین آن‌ها تیمول است و احتمال می‌رود خاصیت درمانی زنیان مربوط به این ماده موثره می‌باشد که می‌تواند به اندازه متادون در کاهش علائم بالینی سندرم ترک موثر باشد (۵۰).

در مطالعه جعفری و همکاران مشخص شد عصاره آبی میوه گیاه زنیان همانند متادون ارزشمند بوده ولی عصاره ۲۰ درصدی تاثیری نداشت. هم‌چنین این پژوهش نشان داد که غلظت ۱۰ درصد زنیان همانند داروی متادون عمل می‌کند و می‌تواند موجب کاهش علائم سندرم ترک مانند پرش (Jumping) و اسهال رت‌ها شود، هم‌چنین در این پژوهش نشان داده شد که گیاه زنیان می‌تواند به‌عنوان متادون در درمان وابستگی به اعتیاد به کار رود (۵۳).

هنرور و همکاران در پژوهشی نشان دادند که عصاره زنیان در مقایسه با داروی متادون به‌طور موثرتری توانست علائم اسهال را کاهش دهد، هم‌چنین اگرچه عصاره زنیان و متادون می‌توانند علائم خارش را در موش صحرایی کاهش دهند ولی داروی متادون در کاهش علائم خارش، موثرتر از عصاره زنیان بود (۵۲).

قنادی و همکاران در سال ۲۰۱۲ عصاره‌های هیدروالکلی و پلی‌فنلی گیاه زنیان را در سرکوب علائم ترک مورفین به‌دنبال مصرف نالوکسان بررسی کردند. نتایج این پژوهش نشان داد که عصاره هیدروالکلی در دوزهای ۱ و ۲ گرم بر کیلوگرم و عصاره پلی‌فنولی در دوزهای ۰/۵، ۱ و ۲ گرم بر کیلوگرم به‌طور معنی‌داری پرش در حیوانات را مهار کرد. هر دو عصاره به‌طور معنی‌داری لرزش را نیز در حیوانات مهار کردند. هم‌چنین حداکثر دوز مصرفی عصاره‌ها به‌طور معنی‌داری پتوز را کاهش داد. این نتایج به وضوح نشان می‌دهد که Carum copticum در سرکوب علائم ترک مورفین موثر است (۵۱). در پژوهش دیگری، غیبی و همکاران نشان دادند تزریق میکرونی عصاره زنیان در هسته PGI باعث کاهش وابسته به دوز (کاهش بیش‌تر در غلظت کم‌تر) در بیش‌تر علائم کیفی سندرم ترک می‌شود. بنابراین به نظر می‌رسد تزریق میکرونی عصاره زنیان در هسته PGI موش‌های صحرایی معتاد سبب کاهش میزان اسپاراتات و گلوتامات موجود در هسته PGI و به‌دنبال آن مهار آوران‌های تحریکی گلوتامینرژیک در هسته لوکوس

سرولئوس از طریق اعمال اثر روی سرولئوس شده و احتمالاً گیرنده‌های اختصاصی در PGI سبب کاهش علائم کیفی سندرم ترک می‌شود (۴۹).

در حال حاضر کنترل علائم سندرم ترک مواد با داروهای شیمیایی صورت می‌گیرد که مصرف آن‌ها دارای عوارض جانبی می‌باشد و تجویز آن‌ها را در برخی بیماران محدود می‌کند. از این رو تحقیق بیش‌تر در راستای به‌دست آوردن ترکیبات کاهنده علائم سندرم ترک مواد که عوارض جانبی کم‌تری داشته باشند، ضروری به نظر می‌رسد. یکی از حوزه‌هایی که می‌توان در این مورد از آن بهره گرفت، گیاه درمانی است که اخیراً در بسیاری از کشورها از جمله ایران به دلیل فراوان و ارزانی آن‌ها و پذیرش بیش‌تر درمان توسط بیماران مورد توجه قرار گرفته است. یکی از ترکیبات گیاهی که به این منظور مورد بررسی قرار گرفته، گیاه زنیان است. بسیاری از مطالعات نشان دادند که عصاره گیاه زنیان قادر به کاهش علائم بالینی ترک مانند پرش و اسهال در حیوانات می‌شود که مشابه اثرات داروی متادون است. علاوه بر این نتایج برخی دیگر از مطالعات نیز نشان داد عصاره گیاهی زنیان قادر به مهار لرزش می‌باشد. برخی دیگر از مطالعات نیز مشخص کردند که این گیاه قادر به کاهش خارش که از علائم آزار دهنده سندرم ترک است، می‌باشد. بنابراین این گونه به نظر می‌رسد که این گیاه پتانسیل‌هایی برای بهره‌گیری در درمان سندرم ترک مواد داشته باشد و احتمال می‌رود در آینده بتوان از این گیاه در بهبود علائم سندرم ترک بهره برد. هر چند که مطالعات بیشتری در این زمینه نیاز است و پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی علاوه بر ارزیابی دقیق‌تر و وسیع‌تر میزان اثربخشی گیاه زنیان در کاهش علائم ترک مواد، به عوامل مداخله‌گر و واسطه‌ای و نیز عوارض جانبی احتمالی این گیاه پرداخته شود و ترکیبات مسئول و هم‌چنین مکانیسم اعمال آن‌ها روشن گردد، تا شواهد کافی در مورد اثربخشی و ایمنی تجویز آن برای کنترل علائم ترک مواد فراهم آید.

می تواند سال ها پس از ترک هم چنان وجود داشته باشد. به همین علت در سال های اخیر به علت تاثیر بهتر و عوارض منفی کم تر گیاهان دارویی، گرایش جدیدی به سمت آن ها صورت گرفته است (۲۵).

نتایج این مطالعه نشان داد که استفاده از گیاهان دارویی مانند زنیان می تواند در کاهش وابستگی و کاهش علائم ترک اعتیاد مؤثر باشند. متأسفانه مکانیزم پیچیده اعتیاد باعث شده که بیش تر راه های موجود برای درمان مناسب نباشد و خطر بازگشت به سمت این مواد

References

1. Alaedini K, Sefidgarnia M. Narcotics Anonymous: An Obstacle to Methadone Maintenance Treatment. *Iran J Psychiatry Behav Sci* 2023; 17(4): e139534.
2. Alinejad S, Kazemi T, Zamani N, Hoffman RS, Mehrpour O. A systematic review of the cardiotoxicity of methadone. *EXCLIJ* 2015; 14: 577-600.
3. Strang J, Volkow ND, Degenhardt L, Hickman M, Johnson K, Koob GF, et al. Opioid use disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6(1): 3.
4. Monroe SC, Radke AK. Opioid withdrawal: role in addiction and neural mechanisms. *Psychopharmacology* 2023; 240(7): 1-17.
5. Ebrahimie M, Bahmani M, Shirzad H, Rafieian-Kopaei M, Saki K. A review study on the effect of Iranian herbal medicines on opioid withdrawal syndrome. *J Evid Based Complementary Altern Med* 2015; 20(4): 302-309.
6. Saberi Zafarghandi MB, Vahed N, Ranjbar H, Saeidi N. Challenges of addiction treatment with opioid agonist drugs from the perspective of stakeholders: A qualitative study. *Koomesh* 2022; 24 (4): 451-459.
7. Moshiri M, Chaeideh B, Ebrahimi M, Dadpour B, Ghodsi A, Haghighizadeh A, et al. Buprenorphine induced opioid withdrawal syndrome relieved by adjunctive Magnesium: A clinical trial. *J Subst Use Addict Treat* 2024; 160: 209307.
8. Pinho M, Martins DO, Coutinho F. Methadone Withdrawal-Related Psychosis in a Patient With Hormone-Dependent Breast Cancer: A Case Report. *Cureus* 2023; 15(12): e51240.
9. Zweben JE, Sorensen JL, Shingle M, Blazes CKJJoam. Discontinuing methadone and buprenorphine: a review and clinical challenges. *J Addict Med* 2021; 15(6): 454-460.
10. Dahiya H, Sonia K, Boora S, Yadav S, Kaushik S, Singh S, et al. Trachyspermum ammi (Ajwain): A sacred plant with high medicinal and therapeutic potential. *Res J Pharma Technol* 2023; 16(7): 3285-3288.
11. Shahrajabian MH, Sun W, Cheng Q. Pharmaceutical benefits and multidimensional uses of ajwain (*Trachyspermum ammi* L.). *Pharmacogn Commn* 2021; 11(2): 138-141.
12. Zou Z, Wang H, d'Oleire Uquillas F, Wang X, Ding J, Chen HJs, et al. Definition of substance and non-substance addiction. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1010: 21-41.
13. Khorasani Ferdavani M, Farhadi H. Meta-analysis of the treatment of Internet addiction, computer game addiction and Workaholism. *SJoSP* 2023; 11(68): 17-35.
14. Ma F. Diagnostic and statistical manual of mental disorders-5 (DSM-5). *Encyclo Gerontol Populat Aging*: Springer 2021. 1414-1425.

15. WHO. https://www.unodc.org/unodc/en/hiv-aids/new/drug-use_and_HIV.html.
16. Rahimi- Movaghar A, Gholami J, Amato L, Hoseinie L, Yousefi- Nooraie R, Amin- Esmaeili M. Pharmacological therapies for management of opium withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6(6): CD007522.
17. Kaeidi A, Azizi H, Javan M, Ahmadi Soleimani SM, Fathollahi Y, Semnanian S. Direct facilitatory role of paragigantocellularis neurons in opiate withdrawal-induced hyperactivity of rat locus coeruleus neurons: an in vitro study. *PLoS One* 2015; 10(7): e0134873.
18. Hatami H, Oryan S, Semnanian S, Kazemi B, Bandepour M, Ahmadiani A. Alterations of BDNF and NT-3 genes expression in the nucleus paragigantocellularis during morphine dependency and withdrawal. *Neuropeptides* 2007; 41(5): 321-328.
19. Jaffari H, Gheibi N, Abbsai E, Miri S, Khalili M, Shahidi M, et al. Effects of *Trachyspermum copticum* L. microinjection in nucleus reticularis paragigantocellularis on morphine's withdrawal syndrome sings. *J Med Plants* 2006; 22(1): 11-16.
20. Johnson A, Peoples J, Stornetta R, Van Bockstaele E. Opioid circuits originating from the nucleus paragigantocellularis and their potential role in opiate withdrawal. *Brain Res* 2002; 955(1-2): w72-84.
21. Rahmati-Dehkordi F, Ghaemi-Jandabi M, Garmabi B, Semnanian S, Azizi H. Circadian rhythm influences naloxone induced morphine withdrawal and neuronal activity of lateral paragigantocellularis nucleus. *Behav Brain Res* 2021; 414: 113450.
22. Masrouri H, Azadi M, Semnanian S, Azizi H. Early life maternal deprivation attenuates morphine induced inhibition in lateral paragigantocellularis neurons in adult rats. *Brain Res Bull* 2021; 169: 128-135.
23. harkhpour M, Mohajel Nar. Evaluation Of The Role Of S-Ht_{1a} Receptors In Dorsal And Median Raphe Nuclei On The Morphine Withdrawal Syndrome In Rat. *Pharmaceut Sci [serial online]* 2005; 3: 73-80 (Persian).
24. Cosci F, Chouinard G. Acute and Persistent Withdrawal Syndromes Following Discontinuation of Psychotropic Medications. *Psychother Psychosom* 2020; 89(5): 283-306.
25. Valipour R, Shekari A, Setareh M. Identification of medicine components in herbal drugs for addiction treatment; a case study of zanzan city. *Iran J Forensic Med* 2019; 25(1): 61-64.
26. Malviya A, Negi N, Mandora M, Yadav J. Perioperative status and complications in opium addicts in Western rajasthan. *Indian J Surg* 2011; 73(5): 346-351.
27. McClung CA, Nestler EJ, Zachariou V. Regulation of gene expression by chronic morphine and morphine withdrawal in the locus ceruleus and ventral tegmental area. *J Neurosci* 2005; 25(25): 6005-6015.
28. Alaedini K, Riahi E, Karimi E, Farahmandfar M. Assessing the Effect of Diazepam on Methamphetamine-induced Seeking Behavior in Rats. *Iran J Psychiatry Behav Sci* 2021; 15(1): e85560.
29. Nikraftar NS, Feyzi YF, Ramzani F, Nikbakht-Zadeh M, Amini M, Arezoomandan M, et al. Comparison of psychological symptoms and cognitive functions in patients under maintenance treatment with methadone or buprenorphine, current opioid users and healthy subjects. *Asian J Psychiatr* 2021; 58: 102603.

30. Hojjat S, Rezaei M, Norozi Khalili M, Danesh M, Hatami S. The comparison of retention in three methods with methadone, opium and buprenorphine in patients admitted to addiction treatment centers. *North Khorasan Uni Med Sci* 2016; 8(2): 245-256.
31. Volkow ND, Wargo EM. Overdose Prevention through Medical Treatment of Opioid Use Disorders. *Annals of Internal Medicine* 2018; 169(3): 190-192.
32. Brothers S, Viera A, Heimer RJJosat. Changes in methadone program practices and fatal methadone overdose rates in Connecticut during COVID-19. *J Subst Abuse Treat* 2021; 131: 108449.
33. Vignali C, Stramesi C, Morini L, Pozzi F, Groppi AJFsi. Methadone-related deaths. A ten year overview. *Forensic Sci Int* 2015; 257: 172-176.
34. Gudin J, Fudin JJP, Therapy. A narrative pharmacological review of buprenorphine: a unique opioid for the treatment of chronic pain. *Pain Ther* 2020; 9(1): 41-54.
35. Salehi B, Jafarinia N, Ghebleh F, Mansori A. A comparative study on opium withdrawal of Buprenorphine and Clonidine. *J Qazvin Uni Med Sci* 2007; 11(3): 57-64.
36. Carrieri MP, Amass L, Lucas GM, Vlahov D, Wodak A, Woody G. Buprenorphine use: the international experience. *Clin Infect Dis*; 2006;43(Suppl 4): S197-S215.
37. Alaedini K, Haddadi K, Asadian L. A review of neurobehavioral challenges in children exposed prenatally to intrauterine opioid. *J Pediatr Rev* 2017; 5(2): 31-35.
38. Ahmadvand A, Sepehrmanesh Z, Mansournejad MJKJ. Evaluation of sexual performance in male drug abusers under treatment with methadone and buprenorphine in 2021. *Feyz Med Sci J* 2023; 27(1): 90-96 (Persian).
39. Noroozi A, Kebriaeezadeh A, Mirrahimi B, Armoon B, Ahounbar E, Narenjiha H, et al. Opium tincture-assisted treatment for opioid use disorder: A systematic review. *J Subst Abuse Treat* 2021; 129: 108519.
40. Tabassomi F, Zarghami M, Shiran M-R, Farnia S, Davoodi MJJoad. Opium tincture versus methadone syrup in management of acute raw opium withdrawal: A randomized, double-blind, controlled trial. *J Addict Dis* 2016; 35(1): 8-14.
41. Zarshenas MM, Moein M, Samani SM, Petramfar P. An overview on ajwain (*Trachyspermum ammi*) pharmacological effects; modern and traditional. *J Natur Remedies* 2014; 14(1): 98-105.
42. Moazeni M, Saharkhiz MJ, Hosseini AAJVp. In vitro lethal effect of ajowan(*Trachyspermum ammi* L.) essential oil on hydatid cyst protoscoleces. *Vet Parasitol* 2012; 187(1-2): 203-208.
43. Niazian M, Sadat-Noori SA, Abdipour MJIC, Products. Modeling the seed yield of Ajowan (*Trachyspermum ammi* L.) using artificial neural network and multiple linear regression models. *Industrial Crops and Products* 2018; 224: 17-34.
44. Bairwa R, Sodha R, Rajawat BJPr. *Trachyspermum ammi*. *Pharmacogn Rev* 2012; 6(11): 56-60.
45. Chauhan B, Kumar G, Ali M. A review on phytochemical constituents and activities of *Trachyspermum ammi* (L.) Sprague fruits. *Am J PharmTech Res* 2012; 2(4).
46. Haghiroalsadat B, Vahidi A, Azimzadeh M, Kalantar S, Bernard F, Hokm Ef. Chemical Assessment Of Active Ingredients And Anti-Oxidant Effects Of *Trachyspermum Copticum's*seeds Harvested In Yazd Province. *J*

- Rafsanjan Uni Med Sci Hlth Ser [serial online] 2012; 11(3 (44)): 197-206 (Persian).
47. Vharamble NR, Patil SB, Naik OS, Shah R, Phytochemistry. Overview of *Trachyspermum ammi* and its Medicinal applications. *Res J Pharmacogsy Phytochemi* 2023; 15(4): 319-323.
 48. Soni K, Parle MJNr. *Trachyspermum ammi* seeds supplementation helps reverse scopolamine, alprazolam and electroshock induced amnesia. *Neurochem Res* 2017; 42(5): 1333-1344.
 49. Gheibi N, Jaffari H, Miri S, Abbsai E, Khalili M, Jahani H, et al. Effect of *trachyspermum copticum* (L.) Link microinjection in nucleus reticularis paragigantocellularis on morphine's withdrawal syndrome sings. *J Med Plants* 2007; 6(23): 58-64.
 50. Momeni H, Sadeghi H, Salehi A. Comparison of *Matricaria chamomilla* oil, *Trachyspermum copticum* oil and Clonidin on withdrawal syndrome in narcotics anonymous. *J Sabzevar Uni Med Sci* 2018; 25(2): 185-194 (Persian).
 51. Ghannadi A, Hajhashemi V, Abrishami R. Effects of the Persian *Carum copticum* fruit extracts on morphine withdrawal syndrome in mice. *Res Pharm Sci* 2012; 7(3): 127-131.
 52. Honarvar A, Delaviz H, Jafari Barmak M, Roozbehi A. Effect of hydro-alcoholic extract of *Carum copticum* on withdrawal syndrome in adult rats addicted to morphine. *Armaghan J* 2016; 20(11): 996-1010.
 53. Jaffari H, Shahidi M, Miri S, Gharebaghi R, Yadegari S. Effects of *Trachyspermum copticum* L. on Morphine's Withdrawal Syndrome Signs in rats. *J Med Plants* 2004; 3(12): 15-20.
 54. Mohammadi Manesh Z, Heidarieh NJJoAB. Effect of Hydroalcoholic Extract of *Trachyspermum copticum* on Anxiety in Male Rats. *J Anim Biolog* [serial online] 2018; 10(2): 71-79 (Persian).
 55. Petramfar P, Moein M, Samani SM, Tabatabaei SH, Zarshenas M. *Trachyspermum ammi* 10% topical cream versus placebo on neuropathic pain, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurol Sci* 2016; 37(9): 1449-1455.
 56. Al-Khazraji S. The pain decreasing effect of the alcoholic extract of *Trachyspermum ammi* (L.)(Ajwain) in experimental animals. *IOSR J Pharma* 2017; 7(1): 23-29.
 57. Azimi M, Zahedi MJ, Mehrabani M, Tajadini H, Zolala F, Baneshi MR, et al. Effects of Iranian traditional medicine remedies (*Apium graveolence* and *Trachyspermum copticum*) on modifying the quality of life in patients with functional dyspepsia: a double-blind randomized clinical trial. *Galen Med J* 2017; 6(2): e772.
 58. Korani M, Jamshidi M. The effect of aqueous extract of *trachyspermum ammi* seeds and ibuprofen on inflammatory gene expression in the cartilage tissue of rats with collagen-induced arthritis. *J Inflamm Res* 2020; 13: 133-139.