

## اثر عصاره آبی تخم گیاه خرفه بر علایم ناشی از قطع مرفین در موش کوچک

حسین میلادی گرجی<sup>۱\*</sup>، عباسعلی وفایی<sup>۲</sup>، عباسعلی طاهریان<sup>۳</sup>، تهمنه واعظی<sup>۴</sup>

- ۱- دانشجوی دکتری تخصصی و مربی، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی سمنان
  - ۲- دانشیار، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی سمنان
  - ۳- پزشک و مربی، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان
  - ۴- دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان
- \* آدرس مکاتبه: سمنان، جاده دامغان، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی

تلفن: ۴۴۵۱۹۹۸ (۰۲۳۱) داخلی ۵۶۰، نمابر: ۳۳۳۱۵۵۱ (۰۲۳۱)

پست الکترونیک: miladi331@yahoo.com

تاریخ تصویب: ۸۷/۸/۲۰

تاریخ دریافت: ۸۶/۹/۱۱

### چکیده

مقدمه: خرفه در بخش‌های مختلف ایران زیاد می‌روید. در بررسی‌های قبلی خواص ضددردی، ضدالتهابی و ضداضطرابی آن‌ها گزارش شد.

هدف: هدف مطالعه حاضر تعیین اثر عصاره آبی تخم گیاه خرفه در دوزهای مختلف بر علایم ناشی از قطع مرفین بوده است. روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۴۰ سر موش کوچک نر از نژاد آلبینو با وزن ۲۵ تا ۳۰ گرم استفاده شدند. برای معنادار کردن حیوانات از روش مارشال (تزریق ۱۰ دوز دارویی در مدت چهار روز) استفاده شد. دوزهای (۲۵، ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن) عصاره گیاه خرفه ۳۰ دقیقه قبل از نالوکسان (۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن) به صورت داخل صفاقی تزریق شد. ارزیابی علایم شاخص قطع مرفین شامل تعداد پریدن، سنجش وزن مدفوع بوده است.

نتایج: نتایج نشان می‌دهد که تزریق عصاره خرفه در هر سه دوز به طور قابل توجهی موجب کاهش تعداد پرش ( $p = 0/000$ ) و به صورت وابسته به دوز در دوز ۲۵ میلی‌گرم موجب دفع مدفوع ۳۰ دقیقه قبل از تزریق نالوکسان شد ( $p = 0/045$ ). نتیجه‌گیری: یافته‌های فوق نشان می‌دهد که عصاره خرفه می‌تواند نقش مهمی در کاهش علایم قطع مرفین داشته باشد.

گل‌واژگان: عصاره آبی، خرفه، سندرم قطع، مورفین، نالوکسان



## مقدمه

تحمل و وابستگی دو مشکل عمده مرفین هستند. اما هنوز مکانیسم دقیق بروز تحمل و دارویی که بتواند علائم قطع مصرف مواد مخدر را به حداقل برساند، مشخص نشده است [۱]. بررسی‌های قبلی نشان داد مصرف گیاهان دارویی می‌توانند علائم ناشی از قطع مواد مخدر را کاهش دهند [۲] که در این بررسی از گیاه خرفه استفاده شد.

خرفه<sup>۱</sup> با نام علمی *Portulaca oleracea* L. گیاهی علفی و گوشت‌دار است که تقریباً در تمام نقاط ایران پراکندگی دارد و در مناطق جنوبی ایران به عنوان سبزی خوردن کاشته می‌شود [۳، ۴، ۵]. این گیاه به عنوان آنتی‌سپتیک، ضداسپاسمودیک، دیورتیک، ضدتب، شل‌کننده عضلانی، آنتی‌اکسیدان، تقویت سیستم ایمنی، تصفیه‌کننده خون، رفع تشنگی کاربرد درمانی دارد [۳، ۴، ۵، ۶، ۷]. قابل ذکر است که هیچ نشانه سمی قابل توجهی هنوز در ارتباط با این گیاه گزارش نشده است [۶].

نتایج بررسی‌های فارماکولوژی نشان داد که عصاره الکلی و آبی این گیاه دارای اثرات مختلفی بر روی سیستم عصبی است که شامل کاهش فعالیت حرکتی، اثرات ضد تشنجی، مهار انقباضات عصبی عضلانی به دنبال تحریک الکتریکی و فعالیت شل‌کنندگی عضلانی در موش‌های هوشیار است که حتی اثر شل‌کنندگی عصاره خرفه موثرتر از داروهای کلرودیازپوکساید، دیازپام و دانتروئن سدیم بود [۵، ۸، ۹].

نتایج دیگر نیز نشان داد که عصاره آبی و الکلی بخش‌های هوایی گیاه خرفه با دوز ۴۰۰ mg/Kg.Ip دارای اثر ضد درد و ضد التهابی معنی‌داری هستند و هر دو عصاره حدود ۶۰ درصد اثرات مورقین را نشان می‌دهند و نیز اثر ضد التهابی آن با دیکلوفناک سدیم قابل مقایسه می‌باشد [۸]. بررسی‌های بافت‌شناسی نشان داد که عصاره گیاه خرفه موجب کاهش آسیب التهابی مغز موش شده و دارای اثر حفاظتی بر روی بافت عصبی هیپوکسیک است [۱۱].

در بررسی‌های قبلی پژوهشگر نشان داد که عصاره آبی تخم خرفه نیز در دوزهای مختلف دارای اثر ضد درد و ضد اضطرابی می‌باشد که این اثرات وابسته به دوز نیست [۱۲، ۱۳].

آزمایش‌های فیتوشیمیایی عصاره خرفه نشان داد که این گیاه یک منبع غنی از اسیدهای چرب امگا - ۳، آلفاتوکوفرول، اسید اسکوربیک، بتاکاروتن، گلوکاتیون و اسید آلفالینولیک، پروتئین، ساکارید (کربوهیدرات) پکتین، موسیلاژ، ویتامین A و B<sub>1</sub>، نورآدرنالین، دوپامین، مواد معدنی شامل کلسیم، پتاسیم، آهن، فسفر، منگنز، مس و اسیدهای ارگانیک مثل سینامیک، کافئیک، مالیک، اگزالیک، سیتریک و نیز شامل کومارین‌ها، فلاوونوئیدها، cardiac، گلیکوزیدهای آنتراکینونی و آلکالوئید quercetin می‌باشد [۳، ۴، ۷، ۹، ۱۴].

بنابراین براساس اثرات ضد درد و ضد اضطرابی این گیاه و نیز مواد موثره مختلف موجود در این گیاه، احتمالاً تجویز عصاره آبی تخم خرفه بر علائم ناشی از قطع مرفین اثر داشته باشد. همچنین به دلیل وسعت گسترده جغرافیایی و فراوانی رویش این گیاه در سمنان، سهولت در دسترس بودن و این که یک گیاه خوراکی است و فرهنگ عمومی مردم در اغلب کشورها مصرف آن را به صورت سبزی خوراکی و در سالاد پذیرفته است. بنابراین در این مطالعه اثر عصاره آبی تخم خرفه با دوزهای مختلف در مدل تجربی بر علائم ناشی از قطع مواد مخدر بررسی شد.

## مواد و روش‌ها

**حیوانات:** در این طرح از ۴۰ سر موش سوری نر با وزن ۲۵ - ۳۰ گرم استفاده شد که در قفس‌های مخصوص و تحت شرایط محیطی و درجه حرارت مطلوب تقریباً ۲۲ درجه سانتی‌گراد و ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و در حالی که غذا و آب به طور آزادانه در اختیار داشتند، نگهداری می‌شدند.

**تهیه عصاره گیاهی:** چون در اکثر بررسی‌ها از عصاره‌های هیدروالکلی این گیاه استفاده شد، بنابراین در مطالعه حاضر با توجه به مصرف سنتی آن‌ها، عصاره آبی تخم آن تهیه شد. تخم

<sup>1</sup> Purslane

شاهد ۱۰ سر موش) هم حجم آن سالیان تزریق شد. بلافاصله پس از تزریق نالوکسان، موش‌ها درون استوانه‌های شفاف (با قطر ۲۵ سانتی‌متر و ارتفاع ۴۰ سانتی‌متر) قرار داده شده و تعداد پرش و وزن مدفوع دفع شده آن‌ها در طی ۳۰ دقیقه ثبت شد.

**روش تجزیه و تحلیل داده‌ها:** اطلاعات ثبت شده از طریق تست آماری آنالیز واریانس یک طرفه<sup>۱</sup> و متعاقب آن برای مقایسه دو به دو گروه‌ها از آزمون توکی استفاده شد. اختلاف  $p < 0.05$  بین گروه‌های مورد آزمایش از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## نتایج

همان‌طوری که در نمودار شماره ۱ ملاحظه می‌شود عصاره آبی تخم گیاه خرفه با دوز ۲۵، ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تعداد پرش ناشی از تزریق نالوکسان را در مقایسه با گروه کنترل کاهش داد ( $p = 0.000$ ).

در نمودار شماره ۲ مشاهده می‌شود که عصاره آبی تخم گیاه خرفه به صورت وابسته به دوز و فقط در دوز ۲۵ میلی‌گرم بر هر کیلوگرم وزن بدن موجب کاهش دفع مدفوع ناشی از تزریق نالوکسان در مقایسه با گروه کنترل شد ( $p = 0.045$ ).

## بحث

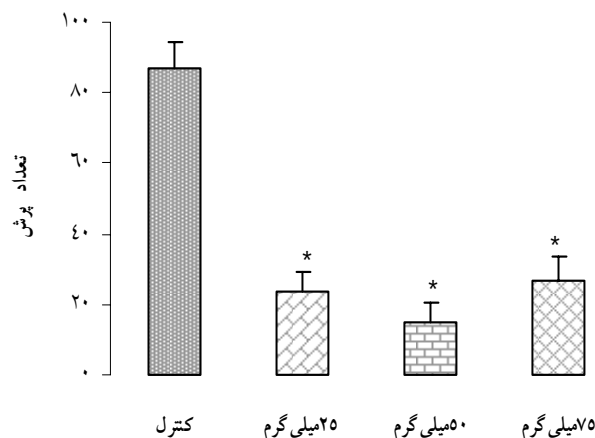
نتایج این بررسی نشان می‌دهد که تزریق عصاره خرفه با دوز ۲۵، ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم ۳۰ دقیقه قبل از تزریق نالوکسان تعداد پرش‌های حیوان را در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد. هم‌چنین عصاره مزبور به طور وابسته به دوز و فقط در دوز ۲۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم ۳۰ دقیقه قبل از تزریق نالوکسان به طور معنی‌داری موجب کاهش دفع مدفوع حیوان در مقایسه با گروه کنترل شده است ولی در دوزهای دیگر تاثیر معنی‌داری بر وزن مدفوع نداشت.

خرفه در یکی از داروخانه‌های سنتی شهر سمنان خریداری شد و توسط کارشناس دانشکده علمی و کاربردی جهادکشاورزی استان سمنان شناسایی علمی و تایید شد (این گیاه با فلور رنگی دکتر قهرمان به شماره انتشار ۲۳ و با کد ۰۲۵/۰۰۱/۰۰۱ تطابق دارد). پس از آسیاب کردن آن‌ها، به ازای هر گرم پودر ۱۰ میلی‌لیتر سالیان درون بشر ریخته شد و به مدت ۲۰ دقیقه جوشید و پس از سرد شدن آن را از پارچه تمیزی گذرانده و توسط کاغذ صافی و قیف بوختر صاف شد. عصاره حاصله را مجدداً جهت تغلیظ حرارت دادیم تا عصاره‌ای با ویسکوزیته بالا مانند عسل به دست آمد. عصاره نهایی به چند پلیت منتقل شد و داخل انکوباتور با حرارت ۷۰ درجه سانتی‌گراد قرار دادیم تا کاملاً خشک شد [۱۵، ۱۶]. سپس ۵۰۰ میلی‌گرم ماده خشک را در ۵۰ میلی‌لیتر سالیان حل کرده که از این محلول به میزان ۱۰ ml/kg B.W به حیوان تزریق شد و برای ساخت محلول‌های دیگر با دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۷۵ (میلی‌گرم بر کیلوگرم) مطابق مطالعه قبلی پژوهشگر عصاره رقیق‌سازی با سالیان انجام گرفت (در دوز بالاتر از ۷۵ موش‌ها دچار پیچش‌های زودگذر می‌شدند) [۱۲، ۱۳].

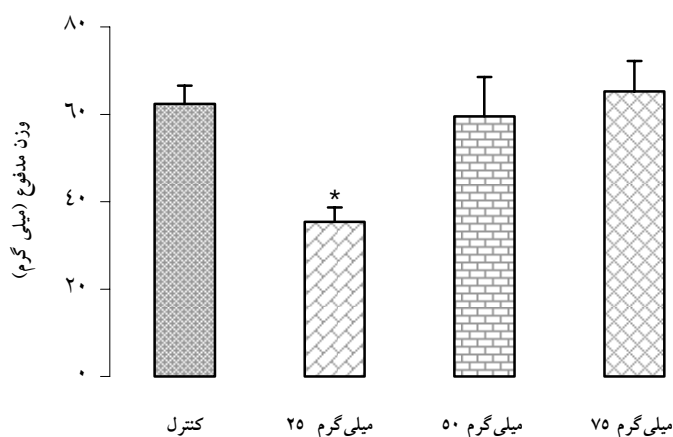
**ایجاد وابستگی به مرفین و تزریق عصاره:** در این آزمایش، موش‌های سوری که به گروه‌های مختلف تقسیم شده بودند طی ۴ روز متوالی از طریق روش مارشال [۱۷] به مرفین وابسته شدند. به این ترتیب که در ساعت ۸ صبح و ۱۲ ظهر به موش‌ها ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و در ساعت ۴ بعدازظهر ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن مرفین سولفات به صورت داخل صفاقی تزریق شد و این عمل در سه روز ادامه داشت. دوز بالاتر در سومین تزریق برای به حداقل رساندن هر گونه سندرم محرومیت در طی شب در نظر گرفته شده بود. در روز چهارم یک دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مرفین سولفات در ساعت ۸ صبح (زمان اولین تزریق روزانه) تزریق شد. ۲ ساعت بعد از این تزریق، نالوکسان به صورت داخل صفاقی با دوز ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم تزریق شد. نیم ساعت قبل از تزریق نالوکسان، عصاره گیاه خرفه به صورت داخل صفاقی به ترتیب با دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم (در هر گروه ۱۰ سر موش) و در گروه چهارم (گروه

<sup>1</sup> One Way ANOVA





نمودار شماره ۱- اثر عصاره آبی جوشانده تخم خرفه بر تعداد پرش ناشی از تزریق نالوکسان به موش‌های سوری وابسته به مورفین. نتایج به صورت میانگین  $\pm$  میانگین خطای معیار برای ۱۰ سر موش در هر گروه بیان شده است. هر سه دوز عصاره با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد ( $p=0/000$ ) ولی بین گروه‌های آزمایش اختلاف معنی‌داری وجود ندارد.



نمودار شماره ۲- اثر عصاره آبی جوشانده تخم خرفه بر میزان دفع مدفوع ناشی از تزریق نالوکسان به موش‌های سوری وابسته به مورفین. نتایج به صورت میانگین  $\pm$  میانگین خطای معیار برای ۱۰ سر موش در هر گروه بیان شده است. دوز ۲۵ عصاره با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد ( $p=0/045$ ) و هم‌چنین بین دوز ۲۵ و ۷۵ اختلاف معنی‌دار وجود دارد ( $p=0/014$ ) ولی بین دیگر گروه‌ها اختلاف معنی‌داری وجود ندارد.

نیکوتین) بر روی عضله راست شکمی قورباغه شد [۶]. نتایج مطالعات دیگر نشان داده‌اند که عصاره اتانلی ۱۰ درصد ساقه و برگ خرفه با اثر بر سیستم اعصاب مرکزی و محیطی موجب کاهش فعالیت لوکوموتور، فعالیت ضد تشنجی، مهار انقباضات عصبی - عضلانی به دنبال تحریک الکتریکی، فعالیت شل‌کنندگی عضلانی و فعالیت ضد درد می‌شود که فعالیت ضد درد عصاره به وسیله نالوکسان کاهش یافت که

در مطالعه‌ای عصاره آبی و متانولی ساقه و برگ خرفه به صورت داخل صفاقی و تجویز خوراکی در موش صحرایی ایجاد شلی عضلات اسکلتی نموده است [۷] که با برداشت یون پتاسیم از عصاره این اثر مهارتی کاهش یافت [۸، ۱۸]. هم‌چنین در مطالعه‌ای دیگر عصاره این گیاه از طریق مهار بین غشایی جریان کلسیم موجب کاهش موثر انقباضات ایجاد شده به دنبال آگونیست نیکوتینی (استیل کولین، کارباکول و

احتمال دارد اثر ضد درد خرفه از طریق گیرنده اوپیویدی باشد [۵].

در مطالعه‌ای نشان داده شد که به دنبال تجویز مزمن مورفین در موش صحرایی احتمال باز بودن کانال یون پتاسیم به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد که این امر موجب تحمل به مورفین می‌شود [۱۹]. هم‌چنین گزارش شد که بازکننده‌های کانال پتاسیم به صورت وابسته به دوز موجب مهار نشانه‌های متعدد قطع مورفین می‌شود [۲۰، ۲۱]. در مطالعه‌ای دیگر با تجویز خوراکی و داخل صفاقی و داخل مغزی یک مکمل غذایی غنی از پتاسیم در موش صحرایی اثرات ضد درد خوبی داشته که با مورفین قابل مقایسه بود و این اثر با نالوکسان مهار نشد که نشان می‌دهد این دارو مکان عمل متفاوت مرکزی دارد [۲۲]. بنابراین با توجه به اینکه عصاره خرفه سرشار از پتاسیم است و فعالیت ضد درد و شل‌کنندگی عضلانی را به آن نسبت داده‌اند و بازکننده‌های کانال پتاسیم موجب مهار نشانه‌های قطع مورفین شد، بنابراین احتمال می‌رود که کاهش علائم ناشی از قطع مورفین ناشی از پتاسیم موجود در عصاره این گیاه باشد.

در مطالعه‌ای دیگر آمده است که مواد مخدر ممکن است زمینه‌ساز بیشتر اثرات اضطراب‌زایی در موجود زنده باشد. معتقدند که اضطراب هم یک عامل قوی در تمایل به دریافت دارو در افراد معتاد به هروئین می‌باشد. بنابراین اضطراب ممکن است در افزایش ترجیحی موش‌های صحرایی وابسته در مکان‌های مورفینی در تست ترجیح مکان شرطی شده (CPP) نقش داشته باشد [۲۳] و با درمان اضطراب ممکن است علاقه به مورفین در حیوانات وابسته کمتر شود، بنابراین با توجه به اثر ضد اضطرابی عصاره خرفه [۱۲] اثر افزایش ترجیحی در تست CPP کاهش یافته و موجب تعدیل نشانه‌های سندرم قطع مورفین می‌شود.

در مطالعه‌ای آمده است که عصاره آبی برگ‌ها و ساقه خرفه ایجاد شلی عضلات در فوندوس و تیا کولی کوچک‌هندی و ژوژنوم خرگوش به صورت وابسته به دوز نموده است [۲۴]. در گزارشی دیگر اشاره شد که فلاونوئیدها و

آلکالوئیدهای موجود در عصاره گیاهان دارویی با افزایش جذب آب و الکترولیت و مهار حرکات روده‌ای در درمان اسهال موثر هستند [۲۵] هم‌چنین موسیلاژ موجود در داروهای گیاهی دارای اثرات سودمندی بر اسهال و اسهال خونی و التهاب داخلی و خارجی هستند [۲۶]. بنابراین احتمال می‌رود که با توجه به ترکیبات موجود در عصاره گیاه خرفه مثل فلاونوئیدها و موسیلاژ و پکتین و نیز اثر شل‌کنندگی آن بر عضلات روده موجب کاهش اسهال شود.

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که عصاره تخم خرفه در دوزهای بالاتر اسهال ایجاد می‌کند که احتمالاً به دلیل وجود ترکیبات ملینی زیاد در دوزهای بالاتر است که در مطالعه قبلی پژوهشگر [۱۳] نیز مشاهده شد.

از آنجا که اثرات عصاره این گیاه قبلاً بر علائم ناشی از قطع مواد مخدر بررسی نشده است بنابراین بر اساس نتایج مطالعات قبلی احتمال می‌رود که اثر خرفه بر کاهش علائم ناشی از قطع ماده مخدر به دنبال تاثیر بر سیستم اعصاب مرکزی و محیطی و یا به خاطر شل‌کنندگی عضلانی ایجاد شده به دنبال یون پتاسیم و یا از طریق اثرات آرام‌بخشی و ضد درد و از طریق تاثیر بر گیرنده‌های اوپیویدی داخلی نیز باشد.

## نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که عصاره آبی جوشانده تخم خرفه علائم ناشی از قطع مورفین را تعدیل می‌نماید که به نظر می‌رسد وابسته به دوز بوده و در دوزهای پایین (۲۵ میلی گرم) موثرتر است.

## تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همکاران مرکز تحقیقات به خاطر همکاری در اجرای کارهای عملی تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.



1. Miladi-Gorji H, Vafaei AA, Taherian AA. The effect of Hydrocortison on withdrawal syndrome sign in mice, *J. of Zanjan University of Med. Scie.*, 2004; No 46: 1-4.
2. Saraei H, Faghih-Monzavi Z, Fatemi SM, Pashaei-Rad S, Shams J, Ghoshooni H. Effects of Papaver rhoeas extract on the expression and development of morphine – induced behavior sensitization in mice. *Physiol. and Pharmacol.* 2006; 6 (2): 151 - 8.
3. Zargari A, Medicinal plants. Vol 1, fourth ed. Tehran, 1986, pp: 15, 312.
4. Akhonzadeh S. Encyclopedia of Iranian medicinal Plants. Vol 1, Arjmand press, Tehran, 2000, 115.
5. Radhakrishnan R, Zakaria MNM, Islam MW, Chen HB, Kamil M, Chan k, Al-Attas A. Neuropharmacological actions of portulaca oleracea L.V. Sativa (Hawk), *J. Ethnopharmacol.* 2001; 76: pp: 171 – 6.
6. Schuman M. Over view of Purslane Edible and Medicinal Herb, NNFA Today, 2001; 15 (6): 12.
7. Simopoulos AP, Norman HA, Gillaspie JE, Duke JA. Common Purslane a source of Omega 3-fatty acids and antioxidants, *J. Ethnopharmacol.* 1998; 22: 33 - 44.
8. Pary O, Marks JA, Okwuasaba FK. The skeletal muscle relaxant action of an aqueous extract of Potulaca oleracea: role of potassium ion. *J. Ethnopharmacol.* 1993; 40 (3): 187 - 94.
9. Okwusaba FK, Ejike C, Parry O. Comparison of the skeletal muscle relaxant properties of portulaca oleracea extracts with dantrolens Sodium and Methoxyverapauli L. *J. Ethnopharmacol.* 1987; 20 (2): 85 - 106.
10. Hadjzadeh M, Rakhshandeh H, Esmaeilizadeh M, Ghorbani A. Analgesic and anti inflammatory effects of aqueous and ethanolic extracts of Portulaca Oleracea on mice and rats. *J. of semnan University of Med. Scie. (Koomesh)*, 2003; Vol 5, No; 3, 4: 120 - 33.
11. Wang W, Gu L, Dong L, Wang X, Ling C, Li M, mechanism. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2007; 16 Supp 1: 227 – 33.
12. Miladi-Gorji H, Vafaei AA, Rashidy-Pour A, Taherian AA, Jarrahi M, Emami abarghoii M, Sadegi H. Anxiolytic Effects of the aqueous extracts of Portulaca Oleracea in mice. *J. of Medicinal Plants* 2007; 19 (5): 23 - 8.
13. Miladi-Gorji H, Rashidy-Pour A, Ghorbani R. Antinociception effects of the Aqueous extracts of Portulaca Oleracea seeds in mice. *J. of Babool University of Med. Scie.*, 2005; Vol. 7, No. 3: 7 - 11.
14. Mohamed AI, Hussein AS. Chemical composition of Purslane (Portulaca Oleracea). *J. Ethnopharmacol.* 1993; 40 (3): 195 – 200.
15. Khaksari M, Rezvani ME, Sajadi MA, Soleimani A. The effect of topically applied water extract of Rhazya stricta on cutaneous wound healing in rats. *J. of semnan University of Med. Scie. (Koomesh)*, 2000; Vol 1, No (3): 1 - 10.
16. Samsam-Shariat H, Mohattar F. Decoction and derivation of Medicinal plants products, methodology and assessment. First ed. Esfahan, Mani press, 1994, pp: 10 - 20.
17. Marshall L. and Grahame-Smith DG., Evidence against a role of brain 5-HT in the development of physical dependence upon morphine in mice, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994; 197: 63 - 4.
18. Habtemariam S, Harvey AL, Waterman PG. The muscle relaxant properties of Portulaca oleracea are associated with high concentrations of potassium Ions. *J. Ethnopharmacol.* 1993; 40 (3): 195 - 200.
19. Chen X, Marrero HG, Murphy R, Lin YJ, Freedman JE. Altered gating of opiate receptor-modulated K<sup>+</sup> channels on amygdala neurons of morphine-dependent rats. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000; 97 (26): 14692 – 6.



20. Robles LI, Barrios M, Baeyens JM. ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel openers inhibit morphine withdrawal. *Eur. J. Pharmacol.* 1994; 251 (1): 113 – 5.
21. Zarrindast MR, Mohajeri S. Influence of ATP-dependent K<sup>+</sup> channels on nicotine-induced inhibition of withdrawal in morphine-dependent mice. *Eur. J. Pharmacol.* 2006; 552 (1-3): 90 - 8.
22. Atal CK, Siddiqui MA, Zutshi U, Amla V, Johri RK, Rao PG, Kour S. Non-narcotic orally effective, centrally acting analgesic from an Ayurvedic drug. *J. Ethnopharmacol.* 1984; 11 (3): 309 - 17.
23. Harris GC, Aston-Jones G. Augmented accumbal serotonin levels decrease the preference for a morphine associated environment during withdrawal. *Neuropsychopharmacol.* 2001; 24 (1): 75 - 85.
24. Parry O, Okwuasaba F, Ejike C. Effect of an aqueous extract of *Portulaca oleracea* leaves on smooth muscle and rat blood pressure. *J. Ethnopharmacol.* 1988; 22 (1): 33 – 44.
25. Palombo EA. Phytochemicals from traditional medicinal plants used in the treatment of diarrhoea: modes of action and effects on intestinal function. *Phytother Res.* 2006; 20 (9): 717 - 24.
26. Morton JF. Mucilaginous plants and their uses in medicine. *J. Ethnopharmacol.* 1990; 29 (3): 245 - 66.

