

Madde Bağımlılığının Tedavisi için Bitkisel Kaynak Araştırmaları Üzerine Bir Derleme

A Review on Herbal Resource Researches for Treatment of Drug Addiction

^{ID} Seren GÜNDOĞDU^a, ^{ID} Sümeyye AYHAN^a, ^{ID} Ayşe KURUÜZÜM UZ^a

^aHacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD, Ankara, TÜRKİYE

ÖZET Psikolojik ve nörolojik boyutları olan madde bağımlılığı, zararlı sonuçları olmasına rağmen kompulsif madde arayışı ve kullanımı ile karakterize kronik, tekrarlayan bir beyin hastalığıdır. Dünya genelindeki yaygınlığı gibi ülkemizde de mutlaka önüne geçilmesi gereken son derece tehlikeli bir halk sağlığı sorunu olan madde bağımlılığında modern, kanıta dayalı bir tedavi yaklaşımının benimsendiği tedavi süreci, kullanılan maddenin cinsine, kullanım süresine, hastanın yoksunluk belirtilerine, fiziksel ve ruhsal sorunlarına göre değişiklik göstermektedir ve tedavi amacıyla kullanılabilir kaynaklar ele alındığında, var olan ilaçların yanında yeni ilaçlar için öncü olabilecek doğal kaynakların da ele alınması ihtiyaç duyulan ve önemli bir husustur. Bu amaçla yapılan çalışmada, madde bağımlılığı kavramından, bağımlılık türleri ve bu türlerin yapılan bilimsel araştırmalar sonucunda çözümlenen oluşum mekanizmalarından, bu oluşum mekanizmalarından yola çıkılarak geliştirilen deneysel çalışmalardan ve tedavi basamağında etkili olan madde bağımlılığı tedavisinde kullanılabilir ilaçların geliştirilmesine öncü olabilecek tıbbi bitkilerden özetle bahsedilmiştir. Bitkisel kaynaklar ile ilgili bugüne kadar yapılan çalışmalar derlenmiştir. Çeşitli madde bağımlılıklarında bitkilerin ekstraktlarının ve/veya alkaloid, flavonoid, polifenol ve terpen gibi farklı fitokimyasal yapılar taşıyan aktif izole bileşiklerinin *in vitro* ve/veya *in vivo* olarak etkili olabileceğini gösteren bilimsel çalışmaların sonucunda ortaya çıkan kanıtların, etkinlikleri sınırlı kalan mevcut tedavi yöntemlerini bir adım daha öteye taşınması ve hastanın sonsuz yararının gözetildiği standardize bir tedavinin insanlığın hizmetine sunulmasını hızlandırması umut edilmektedir.

ABSTRACT Drug addiction with psychological and neurological dimensions; is a chronic, recurrent brain disease characterized by the search for and use of compulsive substances, although it has detrimental consequences. The treatment process in which a modern, evidence-based treatment approach is adopted in drug addiction, which is an extremely dangerous public health problem that must be prevented in our country as well as its prevalence throughout the world; It varies according to the type of substance used, the duration of use, the withdrawal symptoms of the patient, physical and mental problems, and considering the available resources for treatment purposes, it is necessary and important to consider natural resources that may be the pioneer for new drugs. In this study; The concept of drug addiction, the types of dependence and the formation mechanisms that are solved as a result of scientific research, experimental studies developed based on these formation mechanisms and medicinal plants that can be used in the treatment of drug addiction that are effective in the treatment step are summarized. Studies on plant resources have been compiled. The evidence obtained as a result of these scientific studies showing that extracts of plants and / or active isolated compounds carrying different phytochemical structures such as alkaloids, flavonoids, polyphenols and terpenes in various drug addictions may be effective *in vitro* and/or *in vivo* is a step forward of current treatment methods with limited efficacy and it is expected to accelerate the delivery of a standardized treatment to the service of humanity.

Anahtar Kelimeler: Madde bağımlılığı; tıbbi bitki;
Hypericum perforatum; hiperforin

Keywords: Drug addiction; medicinal plant;
Hypericum perforatum; hyperforin

Madde bağımlılığı, dünyada toplum hayatı ve halk sağlığına karşı büyük bir tehdit oluşturmasının yanı sıra psikososyal fonksiyonlarda ciddi bozukluklara ve belirgin morbiditeye yol açan kronik-tekrar-

layan bir durum olarak nitelendirilir ve hastaların beden, zihin ve sinir sistemi üzerinde çok yönlü etkileri vardır. Temel olarak, beyin ve davranışları etkiler.^{1,2} Madde bağımlılığı, dünya çapında sosyal ve

Correspondence: Ayşe KURUÜZÜM UZ

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD, Ankara, TÜRKİYE

E-mail: ayseuz@hacettepe.edu.tr

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 18 Dec 2019

Received in revised form: 11 Jun 2020

Accepted: 04 Jul 2020

Available online: 29 Dec 2020

2630-5569 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



ekonomik açıdan büyük maliyetlere neden olmaktadır ve ilaçla tedavinin etkililiği birçok bağımlılık türü için sınırlıdır. Bu etkililiğin sınırlı olması, geleneksel bitkisel ürün ve akupunktur gibi tamamlayıcı yeni yaklaşımları da beraberinde getirmiştir. Madde bağımlılığı tedavisindeki kullanımları %45'lere ulaşsa da bu yaklaşımlar Batı tıbbi için nispeten yenidir.³

Tütün, alkol, esrar, morfin, kokain, amfetamin, sentetik kannabinoid ve uçucu çözücüler gibi bağımlılığa yol açan farklı tipte maddeler vardır. Geçmişten günümüze kadar birçok bilim insanı tarafından, bu bağımlılıkların nasıl meydana geldiği araştırılmıştır ve çözümlenen mekanizmalar üzerinden tedavi yöntemleri bulunması hedeflenmiştir. Bu hedefler doğrultusunda madde bağımlılığının nörobiyolojisinin anlaşılmasına yönelik gelişmelerin artması, tedavi yönetiminde yeni yollar sunmaktadır. Mevcut farmakolojik tedavi yöntemleri; disülfiram, akamprosat, naltrekson, opiyat idame ve nikotin replasman terapilerini kapsamaktadır. Ondansetron, topiramet ve baklofen gibi ilaçlar umut

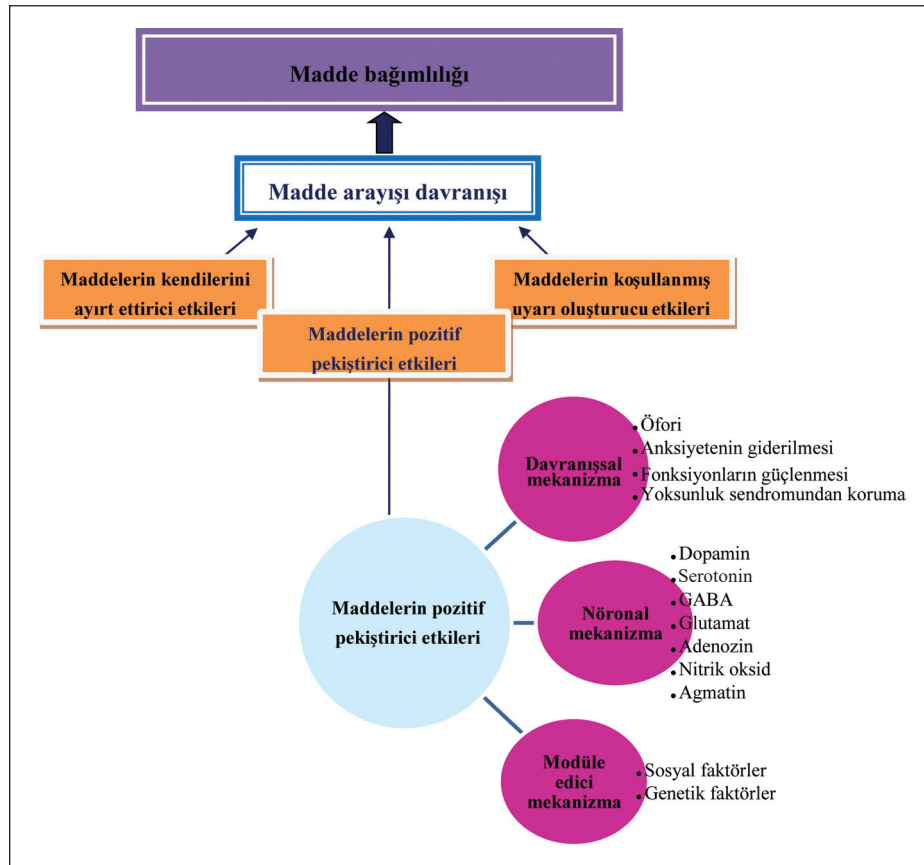
vadetmektedir, ancak etkililikleri için daha fazla kanıtı ihtiyaç duyulmaktadır.¹

Bitkisel ilaçların tedavide kullanımı uzun yıllar öncesine dayanmaktadır ve insanların çoğu, bu tedavi yönteminin uygulanmasına yatkınlık gösterir. Günümüzde bağımlılık tedavisinde kullanılan bitkiler, aktif bileşenleri, etki ve etki mekanizmaları üzerine çalışmalar ve klinik araştırmalar oldukça önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, madde bağımlılığı hakkında genel bilgiler verilmiş, tıbbi bitkilerin madde bağımlılığı tedavisindeki önemi, bu tıbbi bitkilerin etki mekanizmaları ile birlikte kullanım alanı ve bu alanda umut vadeden çalışmalar üzerinde durulmuştur.

GENEL BİLGİLER

Bağımlılık anlam olarak oldukça geniş bir kavramdır. Genel olarak bir nesneye, kişiye ya da bir varlığa duyulan önlenemez istek veya bir başka iradenin güdümü altına girme durumu olarak tanımlanır ve insa-



ŞEKİL 1: Madde bağımlılığı mekanizmaları.

nın mental aktivitesi ile ilişkili patolojik bir davranışı yansıtır. Madde bağımlılığı oluşum mekanizmaları Şekil 1’de verilmiştir.⁴

MADDE BAĞIMLILIĞI

Dünya Sağlık Örgütü’nün tanımına göre madde bağımlılığı; psikotrop bir madde ile santral sinir sistemi (SSS) arasındaki etkileşmeden doğan ve maddenin keyif artırıcı psişik tesirlerini duyumsamak ve bazen yokluğunda meydana gelebilecek huzursuzluktan sakınmak için maddeyi devamlı ya da periyodik olarak alma dürtüsü ve baskısı olmak üzere çeşitli davranışsal ve diğer reaksiyonların eşlik ettiği psişik ve bazen de ilave olarak somatik (fiziksel) bir durumdur.⁵

Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından mental bozuklukların tanımlanması ve sınıflandırılması amacıyla ilk kez 1951 yılında DSM (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı)-I adıyla ve daha sonrasında psikiyatrik hastalıklarla ilişkili gelişmeler bağlamında 1968, 1980, 1987 ve 1994 yıllarında DSM I, II, III, III-R, IV adıyla yayımlanmıştır. 2013 yılında ise DSM V yayımlanmıştır. DSM-IV’de “Madde Kötüye Kullanımı” ile “Madde Bağımlılığı” farklı bozukluklar olarak değerlendirilmekteyken, DSM-V’de bunlar “Madde Kullanım Bozukluğu” adı altında birleştirilmiştir.^{6,7}

BAĞIMLILIK YAPAN MADDELER

Başlıca bağımlılık yapıcı ajanlar: Alkol (etil alkol), barbitüratlar, benzodiazepinler, esrar, halüsinojenler (liserjik asit dietil esteri (LSD), psilosibin, liserjik asit amid, dimetiltriptamin, harmin ve harmalin, ibogain, meskalin), kafein ve metilksantinler, esrar (kannabis) ve türevleri, nikotin içeren tütün ürünleri, opioidler (opium, heroin, morfin, kodein, meperidin, fentanil, levorfanol, pentazosin, tramadol, metadon, L-alfa-asetilmetadol [LAAM]), psikomotor stimülanlar (kokain, amfetaminler, kationin [kat]), uçucu çözücüler (toluen, ksilen, benzen ve trikloretilen) ve diğerleridir [fensiklidin, ketamin, antikolinerjikler (biperiden), dronabinol].⁴

MADDE BAĞIMLILIĞI ÇALIŞMALARINDA KULLANILAN DENEY MODELLERİ

Madde bağımlılığı ile ilişkili deneysel çalışmalarda, deney hayvanlarında madde arayışı davranışı ya da

yoksunluk krizi belirtileri üzerinden çeşitli modeller oluşturulmaktadır. Oluşturulan bu modeller, bağımlılıkların mekanizmasını incelemede oldukça önemli bir yere sahiptir. İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalar ise bağımlılar ile sağlıklı gönüllüler arasındaki davranışsal ve nörobiyolojik (örneğin nörogörüntüleme) farklılıkların önceden var olan nedenler veya ilaç kullanımının sonuçları olup olmadığını değerlendirmedeki zorluklar sebebiyle sınırlı kalmıştır.⁸

Deney hayvanlarında yapılan madde bağımlılığı çalışmalarında; nörotransmitter tayini [(özellikle dopamin (DA), noradrenalin, serotonin, glutamat ve gama aminobütirik asit (GABA)], bazı beyin bölgelerinde morfolojik ve histolojik incelemeler (özellikle striatumda, hipokampusta ve serebral kortekste), kötüye kullanılan maddenin tayini, pozitif pekiştiri saptanması, diskriminatif etkinin değerlendirilmesi, yoksunluk sendromu belirtilerinin değerlendirilmesi ve maddenin psikostimülan veya depresan özelliklerinin değerlendirilmesi (anksiyete testleri, davranışsal çaresizlik testi, zorunlu yüzme testi, T-labirent testi vb.) gibi yöntemlerle bağımlılık yapıcı ve tedavi edici etkiler incelenmektedir.⁹⁻¹¹

MADDE BAĞIMLILIĞI TEDAVİSİNDE ARAŞTIRILAN TIBBİ BİTKİLER

Madde bağımlılığı tedavisi için etkileri üzerine çalışmalar yapılan önemli bazı bitkisel kaynaklar aşağıda derlenmiştir. Bu bitkilerin aktif bileşenleri, etkileri ve muhtemel etki mekanizmaları üzerindeki araştırmaların sonuçları özetle verilmiştir.

Areca catechu (Seylan kaşusu)

Bitkinin diklorometan fraksiyonunun (125-175 mg/kg) intraperitoneal yoldan enjeksiyonu, morfine bağımlı erkek Swiss Albino (30-35 g) farelerde imipramin (20 mg/kg) ve fluvoksamin (20 mg/kg) uygulamaları ile karşılaştırıldığında konsantrasyona bağlı olarak intraperitoneal yoldan nalokson (1,5 mg/kg) enjeksiyonuna bağlı geri çekilme ve sıçrama davranışının başlangıç zamanını önemli ölçüde geciktirmiştir. Bu etkiden, bitkinin monoamin oksidaz A (MAO-A) inhibitörü etkisinin sorumlu olduğu belirtilmiştir. Diklorometan fraksiyonu ayrıca geri çekilme süresi boyunca toplam zıplama sayılarını, dışkı ve idrar atılımlarını önemli ölçüde azaltmıştır.¹²

***Bacopa monniera* (Bakopa)**

Bacopa monniera'nın Bakosid A (Bakosid A3, Bakopasid II ve Bakopasaponin C) içeren *n*-butanol ekstraktının farelere morfin uygulamasından önce oral yoldan (5, 10 ve 15 mg/kg) verildiğinde, salin ve morfinle tedavi edilen her 2 grupta da lokomotor aktiviteyi önemli derecede azalttığı, morfin kaynaklı DA, 3,4-dihidroksifenilasetik asit, homovanillik asit ve 5-hidroksiindol asetik asitin striatumdaki artışlarını önemli ölçüde düşürdüğü belirlenmiştir. Bu bulgular, *B. monniera*'nın *n*-butanol ekstraktının bir antidopaminerjik/serotonerjik etkiye sahip olduğunu ve morfin bağımlılığının tedavisinde potansiyel yararlı etkilere sahip olabileceğini düşündürmektedir.¹³ Yapılan bir diğer çalışmada, *B. monniera* bitkisinin alkollü ekstraktı (100-1000 µg/mL), *in vitro* olarak morfine maruz bırakılan kobay ileumunda nalokson kaynaklı kasılmayı doza bağlı bir şekilde azaltmıştır. Özellikle 1000 µg/mL'lik konsantrasyondaki *B. monniera* alkollü ekstraktının, test edilen diğer konsantrasyonlara kıyasla, naloksona bağlı morfin çekilmesinin azaltılmasında istatistiksel olarak önemli ölçüde ($p < 0,001$) etkili olduğu bulunmuştur. Sonuçlar, *B. monniera* ekstraktının morfinin neden olduğu yoksunluk semptomlarını azaltmada yararlı olabileceğini düşündürmektedir.¹⁴

***Berberis türleri* (Diken üzümü, Karamuk)**

Sprague-Dawley cinsi sıçanlar üzerinde yapılan çalışmada, morfin uygulamasından önce verilen *Berberis* türlerinin majör bileşeni olan, benzilizokinolin alkaloidlerinden berberinin, morfin alımının kesilmesiyle güçlü bir şekilde ilişkili olan depresyon ve anksiyete benzeri semptomları, muhtemelen hipotalamik kortikotropin salgılatıcı faktör ve santral noradrenerjik sistemi modüle ederek azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle berberinin, depresyon ve anksiyete gibi morfin yoksunluğuna bağlı gelişen semptomların tedavisi ve nüksü önlemede, alternatif ilaçların geliştirilmesinde etkili bir bileşik olabileceği düşünülmüştür.¹⁵

***Camelia sinensis* (Çay)**

Camelia sinensis'in majör bileşeni (-)-epigallokateşin-3-gallatin, farelerde morfin yoksunluğuna bağlı ortaya çıkan semptomlar üzerindeki etkilerinin araş-

tırıldığı çalışmada, güçlü farmakolojik aktivite gösterdiği öne sürülmüştür. (-)-epigallokateşin-3-gallatin morfin alımı ile indüklenen lokus seruleus bölgesindeki siklik adenosin monofosfat (cAMP) seviyelerindeki artışı ve D2 DA reseptör sinyalizasyonunu inhibe edici etkisi ile bu aktivite kısmen açıklanabilmiştir.¹⁶

***Crocus sativus* (Safran)**

Crocus sativus'un majör bileşenlerinden karotenoid yapısındaki krosinin, dopaminerjik sistem üzerine etkisi ve norepinefrin geri alım inhibitörü etkisi; monoterpen yapısındaki safranalın, serotonerjik sistem üzerine etkisi sebebiyle, yoksunluk sendromu semptomlarını hafifletmede etkili olabileceği belirtilmiştir. Rastgele seçilen 44 bağımlı hasta üzerinde yapılan bir klinik çalışmada, deney grubuna metadon şurup (5 mg/hafta) ve el yapımı safran kapsülü (30 mg/hafta doz safran), kontrol grubuna ise metadon şurubun yanında plasebo verilerek 8 haftalık bir tedavi izlenmiştir. Bu çalışmada, 5 majör yoksunluk sendromu semptomu, diyare, burun akıntısı, miyalji, dürtü ve iştahsızlık üzerinde durulmuştur ve opioid bağımlılığı için idame tedavisi gören hastalar üzerindeki gözlemler ve deney grubundaki sonuçlara göre metadon ve safran kapsülü kombinasyonunun, bu semptomları hafiflettiği belirlenmiştir.¹⁷

Hypericum perforatum

(St. John's Wort, Sarı Kantaron)

Hypericum perforatum ekstrelerinin (HPE), alkol tercih eden farklı türlerdeki sıçanlarda istemli etanol alımını azalttığı gösterilmiştir. Hiperforince zengin HPE'nin ise etanol alımını azalttığı gibi alkol kullanımının kesilmesinin ardından gözlenen, alkole duyan özlemi de azalttığı gösterilmiştir.¹⁸

Alkol alımını azaltmada HPE'nin majör bileşenlerinden hiperforinin etkili olduğunu araştıran çalışmada, etanol alımını önemli derecede düşürmek için gerekli olan hiperforince zengin ekstrenin minimum etkili dozunun (5 mg/kg) kurutulmuş ham metanol ekstresinin etkili dozundan (625 mg/kg) 125 kat düşük olduğu bulunmuştur. Buna bağlı olarak *H. perforatum*'un alkol alımına olan etkilerinin öncelikle hiperforinin varlığına bağlı olabileceği, ancak ekstrede bulunan diğer polar olmayan bileşenlerin de et-

kiye katkıda bulunma ihtimalinin göz ardı edilemeyeceği öne sürülmüştür.¹⁹ Yapılan bir başka çalışmada, alkol bağımlı Wistar sıçanlarda HPE'nin alkol yoksunluk sendromu üzerindeki etkisi incelenmiş ve ekstrenin yoksunluk belirtilerinin görülmesini azalttığı bulunmuştur.²⁰ HPE'nin, kan alkol düzeylerinde bir değişiklik oluşturmadığı gösterilmiştir.²¹ Tek başlarına etkili değilken, 7 mg/kg HPE ve 0,5 mg/kg naltreksonun birlikte kullanımının kronik tedavide alkol alımını azaltması, 2 ajanın sinerjistik etki oluşturduğunu göstermiştir.²²

Matricaria chamomilla (Mayıs Papatyası)

Matricaria chamomilla, %0,3 apigenin içeren 25 mg/kg ekstresinin 7 gün boyunca uygulanan Wistar sıçanlarda (150-200 g) morfin bağımlılığı gelişmesini inhibe ettiği ve yoksunluk sendromu belirtilerinin görülme sıklığını azalttığı gösterilmiştir.²³ Diğer çalışmalarda naloksona bağlı geri çekilme semptomlarını azalttığı, standardize ekstresinin genel anksiyete tedavisinde etkili olduğunun klinik çalışmalarla gösterildiği belirtilmiştir.²⁴

Nigella sativa (Çörek otu)

DSM IV kriterlerinin dikkate alındığı, 34 opioid bağımlısı hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 500 mg öğütülmüş *Nigella sativa* tohumunun kalsiyum kanal bloke edici özelliğine bağlı olarak, hastalardaki yoksunluk belirtilerini önemli ölçüde azalttığı gözlenmiştir. Opioid bağımlılığı tedavisinde *N.sativa* ile yapılan uzun süreli bir tedavinin etkili olabileceği ve hastaların, enfeksiyonlara ve güçsüzlüğe karşı korunmasında da yararlı olabileceği belirtilmiştir.²⁵ Yapılan bir *in vivo* çalışmada ise subkütan morfin (5 mg/kg) uygulamasına ek tekrarlayan şekilde 4 mL/kg'da *N.sativa* yağı uygulaması, nitrik oksit (NO)in aşırı üretimini inhibe ederek, morfine tolerans gelişimini önemli ölçüde inhibe etmiştir ve 8 mL/kg dozuna çıkıldığında, morfine toleransı neredeyse tamamen kaldırdığı tespit edilmiştir. NO sentaz inhibitörleri, *N.sativa*'nın tolerans ve bağımlılık gelişimi üzerindeki engelleyici etkilerini artırırken, L-argininin antagonize ettiği tespit edilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda *N.sativa*'nın, morfin toleransı ve bağımlılığının azaltılmasında potansiyel öneme sahip olduğu düşünülmektedir.²⁶

Panax ginseng ve *Panax quinquefolius* (Ginseng)

Başta Çin, Kore ve Japonya olmak üzere birçok ülkede 2.000 yılı aşkın süredir kullanılmakta olan ginsengin ana aktif bileşenleri; triterpen glikozit formundaki saponinlerden ginsenositlerdir. Ginsenositler başlıca Rb1, Rb2, Rc, Rd, Rg1, Rg2, Rh1 ve Re'dir.²⁷

Ginsengin; nörogelişimsel, nörodejeneratif, nöropsikiyatrik bozukluklar ve alkol metabolizması üzerinde çeşitli etkileri vardır.^{28,29} Ginsengin opioidlerin analjezik etkilerini, morfine tolerans ve bağımlılığı, morfin, metamfetamin ve kokaine karşı duyarlılaşmayı (ters tolerans), metamfetamin ve kokain tarafından indüklenen koşullandırılmış yer tercihini inhibe etmesi, ginsengin opioidlerin ve psikostimülanların kötüye kullanımı ve bağımlılığının önlenmesinde klinik açıdan yararlı olabileceğinin kanıtı olarak gösterilmiştir.³⁰

Panax quinquefolius'da bulunan fakat *Panax ginseng*'de bulunmayan bir ginsenositin, psödopginsenosit-F11 (PF-11), farelerde metamfetamin ile indüklenen davranışsal ve nörokimyasal nörotoksisite üzerindeki koruyucu etkisinin incelendiği bir çalışmada, 2 saatlik aralıklarla 4 kez intraperitoneal yoldan 10 mg/kg metamfetamin uygulamasından 60 dk önce 4 saatlik aralıklarla 2 kez 4 ve 8 mg/kg dozda oral yoldan PF-11 uygulaması ile anksiyete testi (aydınlık-karanlık kutu testi), Morris su labirenti testi, zorlu yüzme testi ve T-labirent testi yapılmış ve serbellum hariç tüm beyinde DA ve serotonin seviyeleri incelenmiştir. Çalışma sonuçları PF-11'in, farelerde davranışsal ve nörokimyasal olarak metamfetamin kaynaklı nörotoksisiteyi antagonize ettiğini göstermiş ve metamfetamin kaynaklı nörolojik bozuklukların tedavisinde potansiyel olarak yararlı olabileceğini öne sürmüştür.³¹

Lee ve ark.nın erkek Fischer 344 sıçanlarda yaptığı çalışmada, *P.ginseng* sulu ekstresinin kan etanol düzeyi üzerindeki etkisi incelenmiştir. İntraperitoneal olarak uygulanan etanolün plazma seviyeleri üzerinde ginsengin etkisinin olmadığı, ancak etanolün oral yoldan verilmesi ile ginseng uygulanan sıçanlarda etanol plazma seviyelerinin düşük çıktığı gösterilmiştir. Bu durum *P.ginseng* sulu ekstresinin, etanolün gastrointestinal kanaldan absorpsiyonunu azalttığını göstermektedir.³²

Bir başka çalışmada, erkek ICR farelerinde ginseng aktif bileşenleri olan Re, Rg1 ve Rb1'in morfin uygulamasının kesilmesini takiben oluşan opioid kaynaklı hiperaleji üzerindeki etkileri, termal duyarlılık testi ve asetik asit ile indüklenen kıvrınma testiyle incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, Re'nin opioid kaynaklı hiperalejiyi inhibe ettiğini göstermiş ve opioid kaynaklı hiperaleji için yeni bir tedavi yaklaşımı olabileceği yönünde katkı sağlamıştır.³³

Ginseng total saponinlerinin (GTS) kokaine bağlı duyarlılaşma (ters tolerans) gösteren sıçanlarda, kronik kokain kullanımına bağlı gelişen lokomotor aktiviteyi önemli derecede inhibe etmesi, DA salınımı ve postsinaptik nöronal aktiviteyi azaltması ile kokain bağımlılığı tedavisinde kullanılabilecekleri öne sürülmektedir.³⁴

Ginseng ve saponinlerinin etkilerinin, psikomotor uyarana bağlı artan dopaminerjik iletimin inhibisyonu ile olup olmadığı araştırılmıştır. Ginseng ve GTS'lerin ventral tegmental alanda morfinin ve nikotinin neden olduğu; nükleus akübens (NAcc) ve striatumdaki c-Fos proteininin ekspresyonu, tirozin hidroksilaz ekspresyonu ve lokomotor aktivitedeki artışları önemli derecede inhibe ettikleri gösterilmiştir. Sonuç olarak bu bilgiler, ginseng ve total saponinlerinin, DA biyosentezi ve postsinaptik nöronal aktivitenin azalması ile yakından ilişkili olduğunu, morfin ve nikotin bağımlılığı tedavisinde potansiyel etkili bir kaynak olarak kullanılabileceklerini göstermektedir.^{35,36}

Tüm çalışmalar birlikte ele alındığında, ginseng alkol, opioid ve kokain bağımlılığında, bağımlılık yapıcı maddelere bağlı gelişen nörolojik bozuklukların tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Peganum harmala (Üzerlik)

Peganum harmala ve içerdiği alkaloidlerden harman, harmin ve norharmanın yoksunluk sendromu belirtilerini azalttığı gösterilmiştir. Bu etkinin, opioid ve monoaminerjik sistemler ve cAMP gibi sinyal iletim yolları yoluyla ortaya çıkabileceği öne sürülmüştür.²⁴

Papaver rhoeas (Gelincik)

Papaver rhoeas'ın su-alkol (%50 v/v) ekstraktının erkek albino Swiss-Webster farelerde morfin kaynaklı koşullu yer tercihinin elde edilmesi ve ekspres-

yonu üzerine etkileri araştırılmıştır. Subkütan morfin (1, 10 ve 20 mg/kg) uygulaması ile oluşturulan yer tercihi, bitki ekstraktının (25, 50 ve 100 mg/kg) intraperitoneal enjeksiyonu ile herhangi bir değişikliğe uğramamıştır fakat morfin uygulamasından 30 dk önce aynı dozlarda uygulanan bitki enjeksiyonu, morfin kaynaklı koşullu yer tercihi edinimini azaltmıştır.³⁷ *P.rhoeas*'ın su-alkol (%50 v/v) ekstraktının, morfine bağlı farelerde nalokson kaynaklı zıplama ve diyarenin ekspresyonu üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada ise morfine bağımlı farelerde, nalokson uygulamasından 30 dk önce intraperitoneal yoldan bitki ekstraktı (25, 50 ve 100 mg/kg) enjeksiyonu, zıplama sayısını ve diyare gözlenme durumunu azaltmıştır. *P.rhoeas* ekstresinin, morfine bağımlı farelerde yoksunluk sendromunu iyileştirebileceği ve bu nedenle, ekstraktın opioid bağımlılarında yoksunluk belirtilerinin tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmektedir.³⁸

Piper methysticum (Kava)

Klinik araştırmalar, kava uygulamasının kötüye kullanılan maddeye duyulan özlemi azalttığına ve standardize kavapironun alkol yoksunluğunu azalttığına dair destekleyici ön bulgular sağlamıştır.³⁹ Kava ekstresinin, sıçanlarda NAcc bölgesinde DA konsantrasyonunu etkilediği ve davranış değişikliğine sebep olduğu gösterilmiştir.⁴⁰ Kava kullanımı hepatik yan etkilere sebep olabilir ve bu durumun, mitokondriyal toksisiteden kaynaklanabileceği *in vitro* olarak gösterilmiştir.⁴¹

Pueraria lobata (Kudzu)

Kudzu olarak da bilinen, *Pueraria lobata* ekstraktlarının sarhoşluk karşıtı (anti-drunkenness) ve alkole olan özlemi giderici etkileri geleneksel Çin tıbbında yüzyıllardır bilinmektedir. Alkol tercih eden *Syrian golden* tipi hamsterlar kullanılarak, alkollü çözelti ve su arasında seçim yapılan bir çalışmada kök ekstresinin (1,5 g/kg/gün) intraperitoneal uygulanması ile alkol alımının yarıya indiği gösterilmiştir. Aktiviteden sorumlu olduğu düşünülen 2 bileşen belirlenmiştir. Nitekim, ekstrede bulunan 2 ana izoflavon olan daidzin ve daidzeinin *Syrian golden* tipi hamsterlarda uygulanması ile ekstre kullanılarak elde edilene benzer bir etkinlikte etanol alımı azalmıştır.^{22,42}

Daidzinin, insan mitokondriyal aldehit dehidrogenaz (ALDH-2)'ın potent ve selektif inhibitörü olduğu *in vitro* olarak gösterilmiştir. Bazı yazarlar, ALDH-2 inhibisyonu ile etanol alımını baskılama arasında direkt bir korelasyon olduğunu göstermiştir ve daidzinin, ALDH-2'yi inhibe ederek, *Syrian golden* tipi hamsterların etanol alımını baskılama ihtimalini artırdığını ortaya koymuştur.^{22,43} Araştırmacılar, daidzinin hamster etanol alımını bastırma mekanizmasının klasik ALDH inhibitörleri (disülfiram, kalsiyum karbimid) için önerilen mekanizmadan farklı olduğunu ve ALDH-2 tarafından katalize edilen ve henüz tanımlanmamış bir fizyolojik yolun aktivitesini modüle ederek hareket edebileceğini öne sürmektedirler.⁴⁴

Daidzin kadar etkin olmamasına rağmen puerrarin, kudzu da en yoğun bulunan izoflavonoittir. Puerrarinin, alkol bağımlılığı üzerine faydalı etkilerini rapor eden çalışmalar, alkole olan özlemi giderici potansiyel bir ajan olduğunu da öne sürmektedir.⁴⁵

Salvia miltiorrhiza (Danshen) (Ada çayı)

Salvia miltiorrhiza köklerinden elde edilen, %13 tanşinon IIA içerecek şekilde standardize aseton ekstresinin alkol tercih eden bir hayvan modeli olan *sP* (*Sardinian alcohol Preferring*) sıçanlarda intragastrik uygulanması ile alkol alımının yaklaşık %40 azaldığı gösterilmiştir.⁴⁶ *S.miltiorrhiza* ekstresinin alkol alımını azaltıcı etkisinin farklı emülsifiye ve süspand edici ajanların kullanımından nasıl etkilendiğinin araştırıldığı ve kıyaslandığı çalışmada, alkol alımında önemli ve spesifik bir azalmanın sadece Polisorbata 80 kombinasyonu ile gerçekleştiği görülmüş ve kan alkol seviyelerinde belirgin bir düşüşe yol açması sebebiyle gastrointestinal sistemden alkol absorpsiyonunu inhibe ettiği düşünülmüştür.⁴⁷

Bir başka çalışmada bitkide yer alan, santral benzodiazepin reseptörleri için düşük afiniteli bir ligand olan diterpen yapısındaki miltironun, hipokampal nöronlarda etanol yoksunluğu ile indüklenen GABA reseptörünün, α -4 alt ünitesinin mesajcı ribonükleik asit seviyelerinin artışını kısmen inhibe ettiği gösterilmiş ve bu nedenle uzun süreli etanol ve diğer GABA_A reseptörü pozitif modülatörlerinin kullanımının kesilmesiyle ortaya çıkan semptomları hafifletebileceği öne sürülmüştür.⁴⁸

Sinomenium acutum

Farelerde morfin tarafından indüklenen koşullu yer tercihi, beyindeki artan histamin seviyesi ile ilişkilidir. *Sinomenium acutum*'un drogu olan *Caulis sinomenii* (10 g/kg) ve içeriğinde yer alan bir alkaloid olan sinomenin (60 mg/kg); randomize gruplandırılan, toplamda 60 fareden oluşan 6 gruptan 5'ine ilk aşamada art arda 6 gün boyunca subkütan enjeksiyon yoluyla 9 mg/kg morfin verilen farelere uygulanmıştır ve morfine bağımlı hâle getirilen farelerin SSS'deki histamin seviyesi florespektrofotometre ile ölçülmüştür. *C.sinomenii* ve sinomeninin, SSS'deki histamin seviyesini modüle edebileceği ve morfin tarafından indüklenen yer tercihi kazanımını baskılayabileceği düşünülmüştür.⁴⁹

Tabernanthe iboga

Tabernanthe iboga köklerinde majör bileşen olarak bulunan alkaloid yapısındaki ibogainin deney hayvanlarında kokain, morfin, eroin, alkol alımını ve nikotin tercihini azalttığı gösterilmiştir. İbogain üzerinde yapılan prelinik çalışmalar, SSS'de madde bağımlılığı tedavisinde hedeflenen birçok mediyatör üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. İbogain üzerinde klinik çalışmalar devam etmekte olup, nörotoksik ve kardiyotoksik etkileri güvenlik çalışmalarında araştırılmak üzere öne çıkan etkilerdir.⁵⁰

Thunbergia laurifolia

Thunbergia laurifolia sulu ekstresinin, hem canlı sıçanlarda hem de sıçan hepatositlerinin primer kültürlerinde etanolün sebep olduğu hepatik hasara karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir.⁵¹ *T.laurifolia* ekstresi ve amfetaminin, sıçan beyni striatal dilimlerinden potasyumla uyarılmış DA salınımını artırmada bazı benzerliklere sahip olduğu gözlenmiştir.⁵² Sıçanlarda yapılan manyetik rezonans görüntülemesine göre *T.laurifolia* metanol ekstresinin kokain ve amfetamine benzer şekilde, ödül ve lokomotor sistemlerden sorumlu olan beyindeki NAcc, globus pallidus, amigdala, frontal korteks, kaudat putamende ve hipokampusta sinyal intensitesini, nöronal aktiviteyi artırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte bitkinin, kendisinin bağımlılığa yol açıp açmayacağı veya bildirilen etkilerinin madde bağımlılığı tedavisiyle ilgili olup olmadığının doğrulanması için çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.⁵³

Yukarıda etki mekanizmalarıyla detaylandırılan bitkiler, **Tablo 1**'de etkilerinden sorumlu bileşikler ve yapılan çalışmalarda etkili olduğu gösterilen bağımlılık tiplerine göre sınıflandırılmıştır.

SONUÇ

Bağımlılık, anlam olarak oldukça geniş bir kavramdır. Günümüzde başta alkol olmak üzere opioid, barbitürat, tütün, amfetamin, kokain, esrar, LSD ve uçucu çözücü tipi madde bağımlılıkları en sık görülenlerdir. Son 30 yılda, madde bağımlılığının meka-

nizmasının anlaşılmasına ve rasyonel tedavisine yönelik deneysel hayvan modelleri üzerindeki çalışmalar giderek yoğunlaşmış ve birçok deneysel model geliştirilmiştir. Deneysel hayvanlarında yapılan bu çalışmalarda, nörotransmitter tayini, bazı beyin bölgelerinde morfolojik ve histolojik incelemeler, yoksunluk sendromu belirtilerinin değerlendirilmesi gibi birçok yöntemlerle bağımlılık yapıcı maddelerin etkileri ve tedavileri araştırılmaktadır.

Toplum hayatı ve halk sağlığı bakımından büyük sorunlara yol açan madde bağımlılığı tedavi-

TABLO 1: Madde bağımlılığı tedavisinde araştırılan tıbbi bitkiler.

Bitki adı, familyası	Etkiden sorumlu madde/madde grupları	Bağımlılık tipi	Referanslar
<i>Areca catechu</i> Arecaceae	-	Opioid bağımlılığı	12
<i>Bacopa monnieri</i> Scrophulariaceae	Bakosid A	Morfin bağımlılığı	13, 14
<i>Berberis sp.</i> Berberidaceae	Berberin	Morfin bağımlılığı	15
<i>Camelia sinensis</i> Theaceae	Epigallokateşin-3-gallat	Morfin bağımlılığı	16
<i>Crocus sativus</i> Iridaceae	Krosin, safranal	Opioid bağımlılığı	17
<i>Hypericum perforatum</i> Hypericaceae	Hiperforin	Alkol bağımlılığı	18-22
<i>Matricaria chamomilla</i> Asteraceae	Apigenin	Morfin bağımlılığı	23,24
<i>Nigella sativa</i> Ranunculaceae	-	Opioid bağımlılığı	25, 26
<i>Panax ginseng</i> , <i>Panax quinquefolius</i> Araliaceae	Psödöginosenozit-F11, Ginsenosit Re	Alkol, opioid, metamfetamin ve nikotin bağımlılığı	27-36
<i>Peganum harmala</i> Nitriariaceae	Harman, harmin, norharman	Opioid bağımlılığı	24
<i>Papaver rhoeas</i> Papaveraceae	-	Opioid bağımlılığı	37, 38
<i>Piper methysticum</i> Piperaceae	Kava laktonları	Tütün ve alkol bağımlılığı	39-41
<i>Pueraria lobata</i> Fabaceae	Daidzein, daidzin, puerarin	Alkol bağımlılığı	22, 42-45
<i>Salvia miltiorrhiza</i> Lamiaceae	Tanşinon IIA, kriptotanşinon ve miltiron	Alkol bağımlılığı	46-48
<i>Sinomenium acutum</i> Menispermaceae	Sinomenin	Morfin bağımlılığı	49
<i>Tabernanthe iboga</i> Apocynaceae	İbogain	Kokain, morfin, eroin, alkol ve nikotin bağımlılığı	50
<i>Thunbergia laurifolia</i> Acanthaceae	-	Alkol bağımlılığı	51-53

sinde, yeni ilaçların geliştirilmesi için öncü olabilecek doğal kaynakların kullanılması oldukça önem taşır. Bu amaçla yapılan derlemede madde bağımlılığı tedavisinde rol alabilecek tıbbi bitkiler tablo hâlinde sunulmuş olup, günümüze kadar yapılan araştırmalar özetlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda, örneğin ginsengin etanol ve kokain bağımlılığında, opioid yoksunluk sendromu üzerinde, bağımlılık yapıcı maddelere bağlı gelişen nörolojik bozuklukların tedavisinde, *Berberis* türlerinin majör bileşeni berberinin SSS'de hipotalamik kortikotropin salma faktörünü ve nöro-adrenerjik sistemi modüle ederek, morfin yoksunluğuna bağlı gelişen depresyon ve anksiyetede kava laktonlarının DA ve metabolitlerinin konsantrasyonunu etkilemesi sebebiyle sigara ve alkol bağımlılığındaki yoksunluk sendromunda, *S.miltiorrhiza*'daki tanşinon IIA'nın alkol bağımlılığında ve *P.lobata*'nın aktif bileşenlerinden daidzinin ALDH-2'yi inhibe ederek etanol bağımlılığında etkili olabileceği gösterilmiştir. HPE'nin alkol alımını azalttığı gibi alkol kullanımını bıraktıktan sonra gözlenen, alkole duyulan özlemi de azalttığı gösterilmiştir ve üzerinde yapılan detaylı çalışmalar sonucunda da hiperforince daha zengin olan süperkritik karbondioksit (CO₂) ekstresinin etanol alımını düşürmek için gerekli olan minimum etkili dozunun, ham metanolik ekstreten 125 kat daha düşük olduğu gösterilmiştir. *H.perforatum*'un alkol alımına olan etkilerinin öncelikle hiperforin varlığına bağlı olabileceği, ancak süperkritik CO₂ ekstresinde bulunan diğer polar olmayan bileşiklerin de etkiye katkıda bulunma ihtimalinin göz ardı edilmemesi gerektiği belirtilmiştir.

Araştırmalar, çeşitli madde bağımlılıklarının tedavisinde bitki ekstrelerinin ve/veya bitkisel kaynaklardan izole edilen alkaloid, flavonoid, polifenol ve terpen gibi farklı yapıarda bileşiklerin *in vitro* ve/veya *in vivo* olarak etkili olabileceğini göstermektedir. Bazı bitkiler için sınırlı bulgular olsa da umut vadeden bitki ekstreleri ve/veya aktif bileşikler üzerinde kapsamlı prelinik çalışmaların yapılması ve olumlu sonuç elde edilenler üzerinden klinik çalışmaların sürdürülmesi ilaç geliştirme çalışmalarına katkıda bulunacaktır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Sümeyye Ayhan, Ayşe Kuruüzüm-Uz; **Tasarım:** Ayşe Kuruüzüm-Uz; **Denetleme/Danışmanlık:** Ayşe Kuruüzüm-Uz; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Seren Gündoğdu; **Analiz ve/veya Yorum:** Sümeyye Ayhan, Ayşe Kuruüzüm-Uz; **Kaynak Taraması:** Seren Gündoğdu, Sümeyye Ayhan; **Makalenin Yazımı:** Seren Gündoğdu, Sümeyye Ayhan, Ayşe Kuruüzüm-Uz; **Eleştirel İnceleme:** Sümeyye Ayhan.

KAYNAKLAR

- Behere RV, Muralidharan K, Benegal V. Complementary and alternative medicine in the treatment of substance use disorders—a review of the evidence. *Drug Alcohol Rev.* 2009;28(3):292-300. [Crossref] [PubMed]
- Eldahshan OA, Elsakka AMA, Singab AN. Medicinal plants and addiction treatment. *Med Aromat Plants.* 2016;5(4):260. [Crossref]
- Lu L, Liu Y, Zhu W, Shi J, Liu Y, Ling W, et al. Traditional medicine in the treatment of drug addiction. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2009;35(1):1-11. [Crossref] [PubMed]
- Uzbay IT. [History and definition of drug addiction, general information and addictive drug]. *Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi.* 2009;21-22:5-73.
- Kayaalp SO. [Drug abuse and drug addiction]. Kayaalp SO, editör. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.* 10. Baskı. Ankara: Peşlikan Yayınları; 2002. p.938-59.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-IV. *American J Psychiatry.* 1994. [Link]
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-V. *American J Psychiatry.* 2013. [Link]
- Butelman ER, Picetti R, Reed B, Yuferov V, Kreek MJ. Addictions. In: Zigmund JM, Coyle JT, Rowland LP, eds. *Neurobiology of Brain Disorders Biological Basis of Neurological and Psychiatric Disorders.* 1st ed. London: Academic Press; 2015. p.570-84. [Crossref]

9. Li Z, Wu CF, Pei G, Xu NJ. Reversal of morphine-induced memory impairment in mice by withdrawal in Morris water maze: possible involvement of cholinergic system. *Pharmacol Biochem Behav.* 2001;68(3):507-13. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
10. Chen D, Wu CF, Shi B, Xu YM. Tamoxifen and toremifene cause impairment of learning and memory function in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2002;71(1-2):759-76. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
11. Wu CF, Liu YL, Song M, Liu W, Wang JH, Li X, et al. Protective effects of pseudoginsenoside-F11 on methamphetamine-induced neurotoxicity in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2003;76(1):103-9. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Kumarnsit E, Keawpradub N, Vongvatcharanon U, Sawangjaroen K, Govitrapong P. Suppressive effects of dichloromethane fraction from the Areca catechu nut on naloxone-precipitated morphine withdrawal in mice. *Fitoterapia.* 2005;76(6):534-9. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Rauf K, Subhan F, Sewell RD. A Bacoside containing *Bacopa monnieri* extract reduces both morphine hyperactivity plus the elevated striatal dopamine and serotonin turnover. *Phytother Res.* 2012;26(5):758-63. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Sumathi T, Nayeem M, Balakrishna K, Veluchamy G, Devaraj SN. Alcoholic extract of '*Bacopa monniera*' reduces the in vitro effects of morphine withdrawal in guinea-pig ileum. *J Ethnopharmacol.* 2002;82(2-3):75-81. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Lee B, Sur B, Yeom M, Shim I, Lee H, Hahm DH, et al. Effect of berberine on depression and anxiety-like behaviors and activation of the noradrenergic system induced by development of morphine dependence in rats. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2012;16(6):379-86. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
16. Oh KW, Eun JS, Kwon HN, Cho EY, Kim KM. Effects of (-)-epigallocatechin gallate on the development of morphine-induced physical dependence. *Arch Pharm Res.* 2007;30(9):1111-5. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Nemat Shahi M, Asadi A, Behnam Talab E, Nemat Shahi M. The impact of saffron on symptoms of withdrawal syndrome in patients undergoing maintenance treatment for opioid addiction in Sabzevar Parish in 2017. *Adv Med.* 2017;2017:1079132. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
18. Perfumi M, Mattioli L, Forti L, Massi M, Ciccocioppo R. Effect of *Hypericum perforatum* CO2 extract on the motivational properties of ethanol in alcohol-preferring rats. *Alcohol.* 2005;40(4):291-6. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
19. Wright CW, Gott M, Grayson B, Hanna M, Smith AG, Sunter A, et al. Correlation of hyperforin content of *Hypericum perforatum* (St John's Wort) extracts with their effects on alcohol drinking in C57BL/6J mice: a preliminary study. *J Psychopharmacol.* 2003;17(4):403-8. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
20. Coskun I, Tayfun Uzbay I, Ozturk N, Ozturk Y. Attenuation of ethanol withdrawal syndrome by extract of *Hypericum perforatum* in Wistar rats. *Fundam Clin Pharmacol.* 2006;20(5):481-8. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
21. Perfumi M, Ciccocioppo R, Angeletti S, Cuculelli M, Massi M. Effects of *Hypericum perforatum* extraction on alcohol intake in Marchigian Sardinian alcohol-preferring rats. *Alcohol Alcohol.* 1999;34(5):690-8. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Abenavoli L, Capasso F, Addolorato G. Phytotherapeutic approach to alcohol dependence: new old way? *Phytomedicine.* 2009;16(6-7):638-44. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Gomaa A, Hashem T, Mohamed M, Ashry E. *Matricaria chamomilla* extract inhibits both development of morphine dependence and expression of abstinence syndrome in rats. *J Pharmacol Sci.* 200392(1):50-5. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Tabatabai SM, Dashti S, Doosti F, Hosseinzadeh H. Phytotherapy of opioid dependence and withdrawal syndrome: a review. *Phytother Res.* 2014;28(6):811-30. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Sangi S, Ahmed SP, Channa MA, Ashfaq M, Mastoi SM. A new and novel treatment of opioid dependence: *Nigella sativa* 500 mg. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2008;20(2):118-24. [\[PubMed\]](#)
26. Abdel-Zaher AO, Abdel-Rahman MS, ELwasei FM. Blockade of nitric oxide overproduction and oxidative stress by *Nigella sativa* oil attenuates morphine-induced tolerance and dependence in mice. *Neurochem Res.* 2010;35(10):1557-65. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. Rastogi V, Santiago-Moreno J, Doré S. Ginseng: a promising neuroprotective strategy in stroke. *Front Cell Neurosci.* 2015;20:8:457. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
28. Kim HJ, Kim P, Shin CY. A comprehensive review of the therapeutic and pharmacological effects of ginseng and ginsenosides in central nervous system. *J Ginseng Res.* 2013;37(1):8-29. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
29. Wen DC, Hu XY, Wang YY, Luo JX, Lin W, Jia LY, et al. Effects of aqueous extracts from *Panax ginseng* and *Hippophae rhamnoides* on acute alcohol intoxication: An experimental study using mouse model. *J Ethnopharmacol.* 2016;4:192:67-73. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
30. Takahashi M, Tokuyama S. Pharmacological and physiological effects of ginseng on actions induced by opioids and psychostimulants. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1998;20(1):77-84. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
31. Wu CF, Liu YL, Song M, Liu W, Wang JH, Li X, et al. Protective effects of pseudoginsenoside-F11 on methamphetamine-induced neurotoxicity in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2003;76(1):103-9. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Lee YJ, Pantuck CB, Pantuck EJ. Effect of ginseng on plasma levels of ethanol in the rat. *Planta Med.* 1993;59(1):17-9. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Li P, Tang M, Li H, Huang X, Chen L, Zhai H, et al. Effects of ginsenosides on opioid-induced hyperalgesia in mice. *Neuroreport.* 2014;9;25(10):749-52. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Lee B, Yang CH, Hahm DH, Lee HJ, Han SM, Kim KS, et al. Inhibitory effects of ginseng total saponins on behavioral sensitization and dopamine release induced by cocaine. *Biol Pharm Bull.* 2008;31(3):436-41. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Kim SE, Shim I, Chung JK, Lee MC. Effect of ginseng saponins on enhanced dopaminergic transmission and locomotor hyperactivity induced by nicotine. *Neuropsychopharmacology.* 2006;31(8):1714-21. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
36. Lee B, Kwon S, Yeom M, Shim I, Lee H, Hahm DH, et al. Wild ginseng attenuates repeated morphine-induced behavioral sensitization in rats. *J Microbiol Biotechnol.* 2011;21(7):757-65. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
37. Sahraei H, Fatemi SM, Pashaei-Rad S, Faghhih-Monzavi Z, Salimi SH, Kamalinegad M, et al. Effects of *Papaver rhoas* extract on the acquisition and expression of morphine-induced conditioned place preference in mice. *J Ethnopharmacol.* 2006;20;103(3):420-4. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
38. Pourmotabbed A, Rostamian B, Manouchehri G, Pirzadeh-Jahromi G, Sahraei H, Ghoshooni H, et al. Effects of *Papaver rhoas* extract on the expression and development of morphine-dependence in mice. *J Ethnopharmacol.* 2004;95(2-3):431-5. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
39. Steiner GG. Kava as an anticraving agent: preliminary data. *Pac Health Dialog.* 2001;8(2):335-9. [\[PubMed\]](#)
40. Baum SS, Hill R, Rommelspacher H. Effect of kava extract and individual kavapyrones on neurotransmitter levels in the nucleus accumbens of rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1998;22(7):1105-20. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
41. Lüde S, Török M, Dieterle S, Jäggi R, Büter KB, Krähenbühl S, et al. Hepatocellular toxicity of kava leaf and root extracts. *Phytomedicine.* 2008;15(1-2):120-31. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. Keung WM, Vallee BL. Daidzin: a potent, selective inhibitor of human mitochondrial aldehyde dehydrogenase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;15;90(4):1247-51. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)

43. Keung WM. Anti-dipsotropic isoflavones: the potential therapeutic agents for alcohol dependence. *Med Res Rev.* 2003;23(6):669-96.[Crossref] [PubMed]
44. Keung WM, Klyosov AA, Vallee BL. Daidzin inhibits mitochondrial aldehyde dehydrogenase and suppresses ethanol intake of Syrian golden hamsters. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;4;94(5):1675-9.[Crossref] [PubMed] [PMC]
45. Overstreet DH, Keung WM, Rezvani AH, Massi M, Lee DY. Herbal remedies for alcoholism: promises and possible pitfalls. *Alcohol Clin Exp Res.* 2003;27(2):177-85.[Crossref] [PubMed]
46. Colombo G, Agabio R, Lobina C, Reali R, Morazzoni P, Bombardelli E, et al. *Salvia miltiorrhiza* extract inhibits alcohol absorption, preference, and discrimination in sP rats. *Alcohol.* 1999;18(1):65-70.[Crossref] [PubMed]
47. Vacca G, Colombo G, Brunetti G, Melis S, Molinari D, Serra S, et al. Reducing effect of *Salvia miltiorrhiza* extracts on alcohol intake: influence of vehicle. *Phytother Res.* 2003;17(5):537-41.[Crossref] [PubMed]
48. Mostallino MC, Mascia MP, Pisu MG, Busonero F, Talani G, Biggio G, et al. Inhibition by miltirone of up-regulation of GABAA receptor alpha4 subunit mRNA by ethanol withdrawal in hippocampal neurons. *Eur J Pharmacol.* 2004;28;494(2-3):83-90.[Crossref] [PubMed]
49. Mo ZX, An SL, Zhou JY. [Effects of *Caulis sinomenii* and sinomenine on morphine-induced place preference and brain histamine level in mice]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2006;26(12):1709-13.[PubMed]
50. Maciulaitis R, Kontrimaviciute V, Bressolle FM, Briedis V. Ibogaine, an anti-addictive drug: pharmacology and time to go further in development. A narrative review. *Hum Exp Toxicol.* 2008;27(3):181-94.[Crossref] [PubMed]
51. Pramyothin P, Chirdchupunsare H, Rungsipipat A, Chaichantipyuth C. Hepatoprotective activity of *Thunbergia laurifolia* Linn extract in rats treated with ethanol: in vitro and in vivo studies. *J Ethnopharmacol.* 2005;1;102(3):408-11. [Crossref] [PubMed]
52. Thongsard W, Marsden CA. A herbal medicine used in the treatment of addiction mimics the action of amphetamine on in vitro rat striatal dopamine release. *Neurosci Lett.* 2002;30;329(2):129-32.[Crossref] [PubMed]
53. Thongsard W, Marsden CA, Morris P, Prior M, Shah YB. Effect of *Thunbergia laurifolia*, a Thai natural product used to treat drug addiction, on cerebral activity detected by functional magnetic resonance imaging in the rat. *Psychopharmacology (Berl).* 2005;180(4):752-60.[Crossref] [PubMed]