

اثرات عصاره آبی گیاه زنیان (*Trachyspermum copticum* L.) بر علائم سندرم ترک در موش صحرایی نر

حسین جعفری^۱، مینو شهیدی^۲، سیدروح‌اله میری^{۳*}، رضا قره باغی^۴، سمیرا یادگاری^۵

۱- مربی فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین

۲- مربی هماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشجوی Ph.D. هماتولوژی

۳- پزشک عمومی، دانشگاه شاهد

۴- پزشک عمومی، دانشگاه شاهد

۵- دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد

*آدرس مکاتبه: تهران، بلوار کشاورز، خیابان دهکده، دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد انجمن علمی پژوهشی

تلفن: ۸۹۶۴۷۹۲ (۰۲۱)، نمابر: ۸۹۶۶۳۱۰ (۰۲۱)

پست الکترونیک: smmiri@Noavar.com

چکیده

اعتیاد پدیده‌ای خانمانسوز و تباهی‌آور است. در حال حاضر بیش از ۱/۲ میلیون نفر معتاد در ایران وجود دارد. از این رو درمان صحیح و قطعی این معضل اجتماعی باید مورد توجه قرار گیرد. از سوی دیگر استفاده از گیاهان دارویی به قدمت عمر انسان است و اسناد چندین هزار ساله موجود در تاریخ طب حاوی اطلاعات و تجربیات ارزشمند گیاه درمانی است. بر اساس پژوهش‌های موجود گیاه زنیان با نام علمی *Trachyspermum copticum* L. دارای اثرات درمانی متعددی همانند اثرات آنتی‌سپتیک، کاهنده کلسترول خون، خلط‌آور و تسکین دهنده اسپاسم است اما در باور مردم ایران این گیاه در درمان اعتیاد نیز استفاده می‌شود. این پژوهش اولین کار عملی در جهان است که توسط محققین ایرانی انجام گرفته و به بررسی اثرات درمانی عصاره آبی گیاه زنیان می‌پردازد. پس از تهیه میوه گیاه زنیان از ارتفاعات ۱۱۰۰ متری بین ایزده و ده دز در خوزستان، عصاره گیاه در غلظت‌های ۲۰، ۱۰ و ۳۰ درصد توسط دستگاه سوکسله تهیه شد. بعد از آزمایش‌های اولیه پنج گروه ده‌تایی موش صحرایی نر با تزریق مرفین به صورت زیر جلدی (S.C.) معتاد شدند. پس از حصول اطمینان از اعتیاد حیوانات، یک گروه به عنوان شاهد، گروهی تحت درمان با متادون و ۳ گروه با عصاره آبی گیاه زنیان در غلظت‌های ۲۰، ۱۰ و ۳۰ درصد درمان شدند در کلیه گروه‌های مورد مطالعه پس از تزریق نالوکسان به صورت تزریق داخل پریتونئ (I.P.) نشانه‌های وابستگی به مرفین که به صورت کاهش وزن، اسهال و پرش (Jumping) تظاهر می‌کرد، مطالعه شدند. در غلظت ۳۰ درصد، به علت غلظت بالای زنیان، ۷۰ درصد از موش‌ها از بین رفتند لذا این گروه حذف شد. پس از بررسی داده‌ها با آزمون ANOVA (یک طرفه) و سپس آزمون LSD مشخص گردید که عصاره آبی گیاه زنیان در غلظت ۱۰ درصد با $p < 0/05$ می‌تواند همانند متادون در کاهش علائم سندرم ترک اثربخش باشد.

کل واژگان: زنیان، متادون، سندرم ترک، موش صحرایی نر



مواد و روش

میوه گیاه زنیان از ارتفاعات ۱۱۰۰ متری خوزستان بین ایزه و ده دز تهیه شد. این منطقه محل اصلی رویش این گیاه در خوزستان است. پس از خشک کردن و آسیاب نمودن میوه گیاه و تهیه پودر نرمی از آن توسط الک‌های مخصوص به دستگاه سوکسله منتقل شد و عصاره آبی از آن به عمل آمد. عصاره به دست آمده در غلظت‌های ۱۰، ۲۰ و ۳۰ درصد تهیه شد. حیوانات مورد بررسی موش‌های صحرایی از نژاد Sprague Dawley و جنس نر با میانگین وزنی (۲۰۰-۱۸۰) گرم بودند. این حیوانات از انستیتو تحقیقاتی رازی تهیه شده و در شرایط استاندارد نگهداری می‌شدند. حیوانات ۱۲ ساعت از شبانه روز را در تاریکی و ۱۲ ساعت را در روشنایی می‌گذراندند و به آب و غذای کافی دسترسی داشتند. نمونه‌ها ۲ ساعت قبل از آزمایش‌ها به آزمایشگاه آورده شدند تا با محیط تطابق حاصل نمایند. تعداد نمونه‌ها ۵۰ عدد موش صحرایی بود و همه حیوانات به صورت استاندارد به مرفین وابسته شدند. ایجاد وابستگی در حیوانات با تزریق مرفین به صورت زیر جلدی (S.C.) طی ۴ روز انجام می‌شد. حیوانات روزانه ۳ بار در صبح، ظهر و عصر غلظت‌های مختلف مرفین را دریافت می‌کردند. ۹، ۱۶ و ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز اول، ۱۵، ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز دوم، ۵۰، ۵۰ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز سوم و ۵۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز چهارم به حیوانات مرفین تجویز می‌شد تا به طور کامل وابسته شوند [۵]. نالوکسان با دوز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز آخر باعث پدیدار شدن علائم سندرم قطع شد. از علائم سندرم قطع مرفین، سه علامت پرش (Jumping)، اسهال (Diarrhea) و کاهش وزن (Weight loss) ارزیابی شد. با شمارش تعداد پرش (تا ۳۰ دقیقه پس از تزریق نالوکسان)، اندازه‌گیری کمی اسهال و تغییر وزن حیوانات سندرم ترک قابل بررسی بود [۱۱].

حیوانات در ۴ گروه طبقه‌بندی شدند. گروه اول بعد از وابستگی فقط نالوکسان گرفتند (NX+M1). گروه دوم پس از وابستگی تحت درمان با متادون و با دوز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت دو هفته قرار گرفتند (M1+M2+NX) و گروه‌های دیگر با غلظت‌های مختلف عصاره زنیان به مدت دو هفته درمان شدند (M1+NX+Z). این گروه‌ها مشتمل بر ۳۰ حیوان بود که به علت آنکه در غلظت ۳۰ درصد، ۷ حیوان (۷۰ درصد نمونه‌ها) از بین رفتند لذا این گروه از مطالعه حذف شد. بعد از درمان در کلیه گروه‌های مطالعاتی علائم سندرم قطع بررسی شد. پس از کدگذاری اطلاعات، محاسبات آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS و توسط آزمون‌های آنالیز واریانس، t-test و LSD (Less Significant difference) انجام گرفت.

اعتیاد به مواد مخدر از بلایای خانمانسوز جوامع بشری است. بیش از ۲۱۴ میلیون معتاد در سراسر دنیا وجود دارد و بر اساس آمار منتشر ۱/۲ میلیون نفر معتاد در ایران گزارش شده‌است. از این رو درمان صحیح و قطعی اعتیاد باید مورد توجه قرار گیرد [۱]. مرفین و سایر مشتقات طبیعی شیره خشخاش را اپیات (Opiate) گویند. اپیات‌ها، داروهای صنعتی و ترکیبات درون‌زادی که اثرات شبه مرفینی دارند مجموعاً اپیوئید نامیده شده که اثر آنها بر گیرنده‌های اختصاصی (مو، دلتا، کاپا و...) در سلسله اعصاب مرکزی (CNS) و بافت‌های محیطی است [۲]. مواد مخدر با فعال نمودن طولانی مدت گیرنده‌های اپیوئید، از اپیوئیدهای درون‌زا تقلید می‌کنند که این عمل موجب تسکین درد، آرامش‌بخشی، نشگی (euphoria)، تضعیف تنفسی، بیوست، تهوع و میوزیس می‌گردد [۳، ۲]. اثرات طولانی مدت ناشی از مصرف مواد اپیوئیدی، تحمل (تولرانس) و وابستگی جسمی و روانی است. نالوکسان با اثر کوتاه مدت خود سندرم قطع دارو را شدت می‌بخشد و در طب بالینی به عنوان یک آنتاگونیست داروهای ضد درد مخدر استفاده می‌شود [۴]. تجویز طولانی مدت اپیوئیدها ممکن است تولید درونی آنها را با باز خورد منفی متوقف نماید. به طوری که اگر دارو قطع شود یک کمبود موقت در اپیوئیدهای درون‌زا پدید آمده و سندرم قطع پدیدار می‌شود [۵]. از سوی دیگر استفاده از گیاهان دارویی به قدمت عمر انسانها است زیرا که امراض با پیدایش بشر متولد شده‌اند. تجربه چند دهه اخیر نشان داده است که داروهای صنعتی با تمام کارایی خود اثرات نامطلوب و ناگواری به همراه دارند. به همین دلیل امروزه بازگشت به استفاده از گیاهان دارویی بسیار مورد توجه قرار گرفته است و مراکز تحقیقاتی، کارخانه‌ها و سازمان بهداشت جهانی برنامه‌های وسیعی جهت استفاده از گیاهان دارویی تدارک دیده‌اند. آنچه مسلم است نقش گیاهان دارویی در درمان بیماری‌های مختلف در قرن بیست و یکم سرنوشت‌ساز است [۶]. گیاه زنیان با نام علمی *Trachyspermum copticum* L. گیاهی است علفی و یک‌ساله به ارتفاع ۳۰ تا ۶۰ سانتی‌متر، از راسته چتریان که دارای میوه‌هایی به رنگ خاکستری متمایل به قهوه‌ای و غنی از اسانس است. این گیاه که در نواحی شرق هند، ایران و مصر می‌روید دارای مصارف مهمی در صنایع دارویی و غذایی است. زنیان از دیدگاه طب سنتی دارای اثرات ضدتهوع، ضد اسپاسم، مدر، کاهنده تب و معطرکننده است و پژوهش‌های علمی جدیدی که بر روی آن انجام شده اثرات آنتی‌سپتیک، کاهش کلسترول خون و تسکین اسپاسم را تایید کرده است [۷، ۸، ۹، ۱۰]. این پژوهش اولین تحقیق در جهان است که به بررسی عصاره آبی گیاه زنیان در درمان وابستگی به مرفین می‌پردازد.



نتایج

پس از انجام آزمون ANOVA (یک طرفه) در بررسی نشانه‌های علائم ترک با توجه به $p < 0.05$ مشخص گردید که اختلاف بین گروه‌ها و گروه شاهد معنادار بوده است و پس از انجام LSD، Post-test مشخص گردید که دقیقاً اختلاف معنادار بین کدام دو گروه وجود داشته است (جدول شماره ۱). با استنتاج از جدول و نمودارها می‌توان نتیجه گرفت که عصاره ۱۰ درصد و ۲۰ درصد از گیاه به طور معناداری موجب کاهش نشانه Jumping (پرش) شده است ($p < 0.05$). ولی اثر عصاره ۱۰ درصد تغییر معناداری در کاهش نشانه پرش نسبت به عصاره ۲۰ درصد ایجاد نکرده بود (نمودار شماره ۱). در کاهش اسپهال در حیوان، عصاره ۱۰ درصد از زنیان بسیار موثرتر از متادون در کاهش اسپهال (نمودار شماره ۲) و در جلوگیری از کاهش وزن حیوانات عصاره ۱۰ درصد زنیان همانند متادون ارزشمند بود ولی عصاره ۲۰ درصد تاثیری نداشت (نمودار شماره ۳). به عنوان یک نتیجه‌گیری کلی عصاره آبی میوه گیاه زنیان با غلظت ۱۰ درصد همانند متادون بوده و در نشانه پرش و اسپهال همانند متادون در کاهش علائم سندرم ترک اثر بخش بود و این گیاه می‌تواند به جای متادون در درمان وابستگی به کار رود.

بحث

بر اساس پژوهش‌های انجام شده در عمل پرش، سیستم‌های سروتونینریژیک، کولینریژیک، سیستم گاباآرژیک و احیاناً Ca^{2+} دخالت دارند که سیستم سروتونینریژیک و کولینریژیک سبب افزایش و سیستم گابا کاهش آن را به دنبال دارد. در کاهش وزن ناشی از نالوکسان نیز سیستم‌های سروتونینریژیک و کولینریژیک دخیل هستند [۴، ۱۲]. در جریان اسپهال القا شده توسط نالوکسان می‌توان ادعا نمود که سیستم کولینریژیک و آلفا - ۲ - آدرنریژیک نقش مثبت دارند [۱۲]. همان‌گونه که ذکر گردید مرفین دو

خاصیت عمده ایجاد و وابستگی دارد که در این پژوهش پدیده وابستگی به مرفین بررسی گردید. از سوی دیگر گیرنده‌های مواد مخدر در مناطق مختلفی همانند سیستم لیمبیک، راه‌های نخاعی شبکه‌ای، هسته‌های میانی تالاموس، ماده زلاتینی نخاع، هسته نخاعی عصب سه قلو، عصب واگ و... وجود دارند و از انواع مو، کاپا، دلتا، اپسیلون و... تشکیل شده‌اند که هر کدام عملکرد ویژه‌ای دارد [۱۳، ۱۴]. لذا ممکن است هر کدام از این سیستم‌ها و رسپتورها در جریان گیاه درمانی با زنیان فعال شوند. می‌توان با به کار بردن داروهای آنتاگونیست و آگونیست سیستم‌های فوق نقش سیستم‌های ذکر شده را در اثر درمانی زنیان در وابستگی به مرفین بیان نمود.

با توجه به اینکه این پژوهش اولین پژوهش جهان در زمینه اثرات درمانی عصاره زنیان وابستگی به مرفین است این مطالب که واقعاً کدامیک از مواد موجود در عصاره آبی زنیان می‌تواند باعث کاهش علائم سندرم قطع شود، هنوز مشخص نشده است. مواد موجود در عصاره زنیان بسیار هستند که پس از استفاده از روش‌های تجزیه همانند TLC، HPLC (High Performance Liquid Chromatography) و کروماتوگرافی ستونی (Column Chromatography) و Mass spectroscopy مواد متنوعی به دست می‌آید [۲].

با توجه به اینکه تیمول بیشترین ماده موجود در گیاه زنیان است لذا احتمال داده می‌شود که خاصیت درمانی زنیان در اعتیاد مربوط به این ماده باشد [۳]. ولی تا زمانی که پژوهش‌های دقیقی مبتنی بر روش‌های علمی صورت نگیرد، نمی‌توان در این مورد و موارد مشابه به طور کامل نظر داد.

به طور خلاصه می‌توان نتیجه گرفت عصاره ۱۰ درصد از زنیان همانند متادون در کاهش علائم سندرم ترک، موثر است. لازم به ذکر است که فازهای بعدی این طرح و پژوهش‌های انسانی این تحقیق توسط محققان طرح مزبور در دست بررسی و مطالعه است.

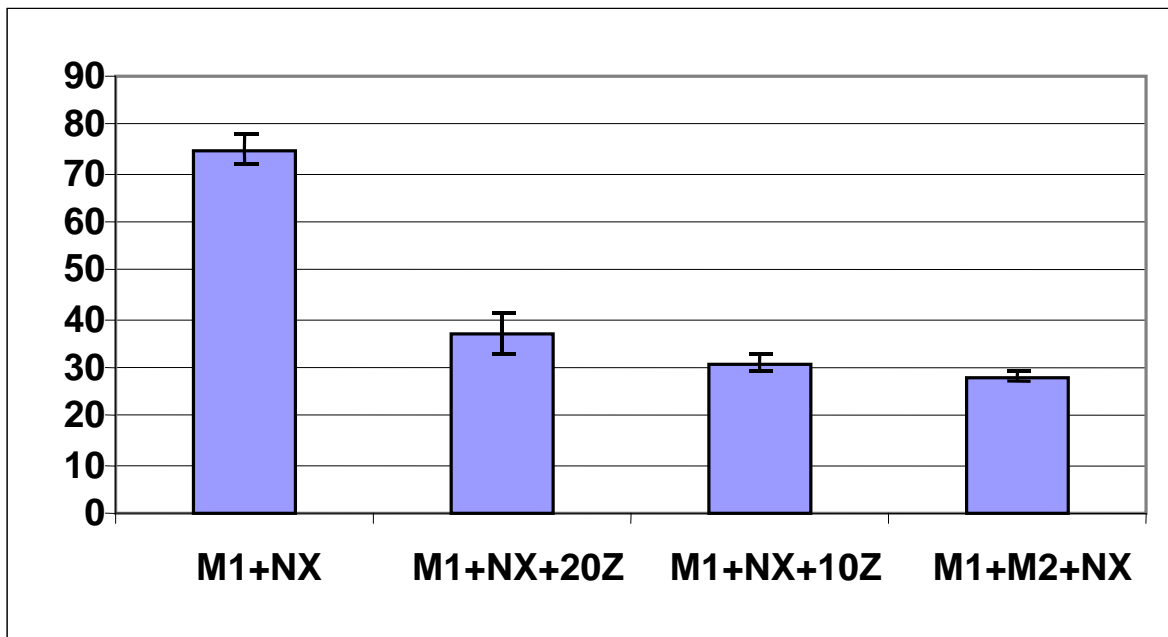
جدول شماره ۱ - بررسی علائم سندرم قطع مرفین

($n = 1$ و $p < 0.05$)، M1 = مرفین، NX = نالوکسان، 20Z = غلظت ۲۰ درصد از عصاره آبی میوه گیاه زنیان
M2 = متادون و 10Z = غلظت ۱۰ درصد از عصاره آبی گیاه زنیان

	پریش	اسپهال (گرم)	کاهش وزن (گرم)
M1+NX	۷۵±۳	۵/۹±۰/۲۰	۱۹/۰±۰/۹۰
M1+NX+20Z	۳۷±۴	۵/۰±۰/۶۹	۱۷/۹±۰/۷۵
M1+NX+10Z	۳۱±۲	۲/۲±۰/۰۲	۲/۲±۰/۱۷
M1+M2+NX	۲۸±۱	۲/۵±۰/۰۱	۲/۹±۰/۰۳

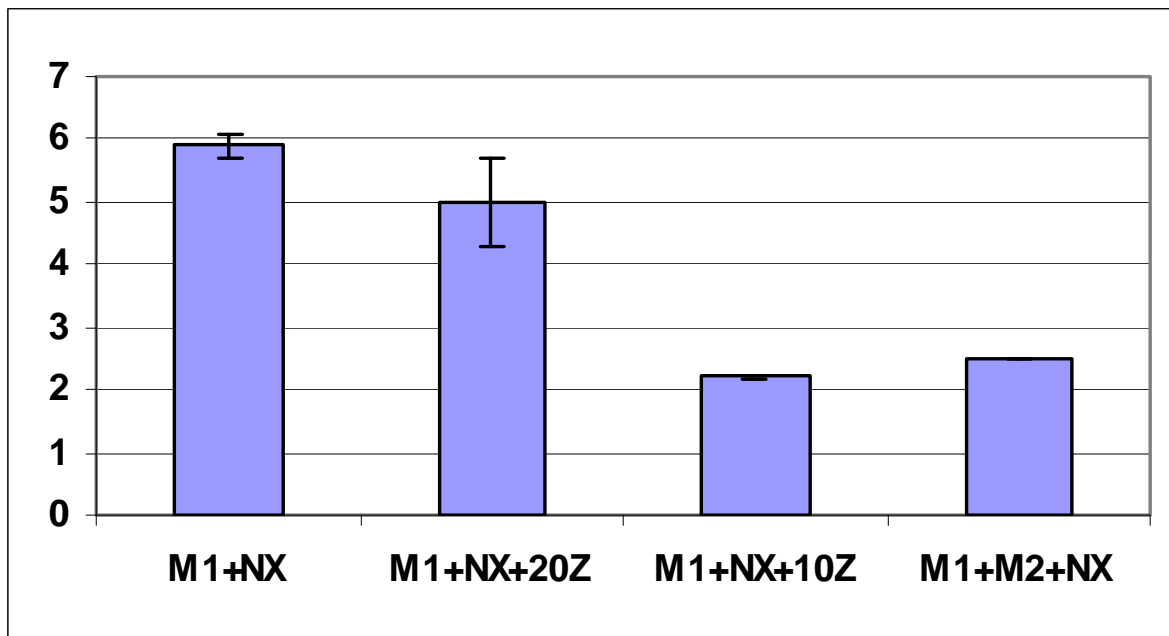


نمودار شماره ۱- مقایسه اثرات غلظت‌های متفاوت عصاره آبی گیاه زنیان و اثر متادون بر روی نشانه پرش (jumping) = M1 = مرفین
 NX = نالوکسان، 20Z = غلظت ۲۰ درصد از عصاره آبی زنیان، 10Z = غلظت ۱۰ درصد از عصاره آبی زنیان، M2 = متادون، (p < ۰/۰۵)، (n = ۱۰)



عصاره ۱۰ درصد و ۲۰ درصد از گیاه زنیان به طور معناداری (p < ۰/۰۵) سبب کاهش نشانه پرش (Jumping) شده است و لیکن عصاره ۱۰ درصد از زنیان سبب تغییر معنی‌داری در کاهش نشانه پرش نسبت به عصاره ۲۰ درصد از گیاه زنیان نشده است.

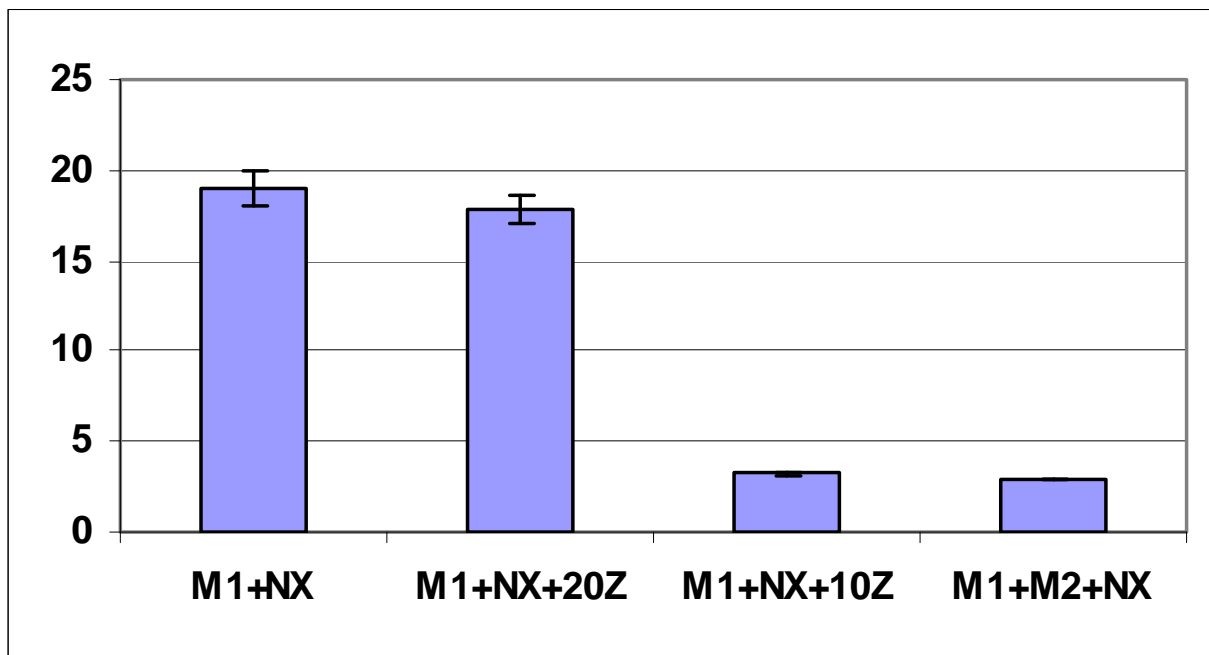
نمودار شماره ۲- مقایسه اثرات غلظت‌های متفاوت عصاره آبی گیاه زنیان و اثر متادون بر روی نشانه اسهال (diarrhea) = M1 = مرفین
 NX = نالوکسان، 20Z = غلظت ۲۰ درصد از عصاره آبی زنیان، 10Z = غلظت ۱۰ درصد از عصاره آبی زنیان، M2 = متادون، (p < ۰/۰۵)، (n = ۱۰)



عصاره ۱۰ درصد از گیاه زنیان به طور معنی‌داری (p < ۰/۰۵) نسبت به متادون بروی نشانه اسهال موثر است.



نمودار شماره ۳- مقایسه اثرات غلظت‌های متفاوت عصاره آبی گیاه زنیان و اثر متادون بر روی نشانه کاهش وزن (MI= weight loss)، مرفین (NX= نالوکسان، 20Z= غلظت ۲۰ درصد از عصاره آبی زنیان، 10Z= غلظت ۱۰ درصد از عصاره آبی زنیان، M2= متادون، $p < 0.05$)، (n=10)



عصاره آبی گیاه زنیان به طور معنی‌داری ($p < 0.05$) بر روی نشانه کاهش وزن موثر می‌باشد.

راهنمایی در تنظیم مقاله و از آقای سیدمحمد وکیل جهت تایپ و صفحه‌آرایی مقاله قدردانی می‌گردد.

تشکر و قدردانی

از آقایان دکتر مهرداد روغنی، دکتر محسن خلیلی و دکتر قاسم عظیمی اعضای هیأت علمی دانشکده پزشکی شاهد جهت

منابع

5. Pinelli A, Trivulzio s, Tomasoni L. Effect of andanstron administration on opioid withdrawal syndrome observed in rats. *Eur. J. pharmacol*; 1997 Dec 11; 340(2-3): 111-2.
6. Bacder, A. self treatment with herbal and other plant rural mississippi MMWR *Morb Mortal Wky Rep* 1995 Mar, 24; 44 (11): 204.
7. Agrewala JN. Effect of feeding carum copticum seeds on serum lipids, highdensity lipoproteins and serum cholestrol. *Indian J Med Res.* 1986; Jan: 83: 63-5.
8. Mukher has A, Chavan SR, Bhagwager S. Preliminary pharmacologicalscreening of the

1. گزارش همایش علمی کاربردی اعتیاد، دانشکده علوم اجتماعی دانشگاه علامه طباطبایی. رسالت دانشجو، اسفند ۸۲، شماره ۲، صفحات ۳۶-۲۹.
2. Bertram G, Katzung. *Basic and clinical pharmacology*. seventh edition, LANGmedical book, USA, 1997; 320, 334.
3. Anthony J, Trevor and Bertram G, Katzung. *Eaxmination and Board Review pharmacology*. 4 th edition, 1996; chapter 5, 181-195.
4. Eriato L. Naloxone: acute opioid withdrawal syndrome or side effects. *AnesthAnalg* 1998 Nov; 87 (5): 1214.



13. Kenzie L, George E." pharmacological

advance in addiction treatment. *The International journal of the Addictions*. 1985; 20 (687). 845-867.

14. Paterson S.J, Robson L.E, Kosterlitz H.Z. Classification of opioid receptors. *Br. Med Bull*, 1983; 39: 33.

15. شفیعی عباس. کروماتوگرافی و طیف سنجی. چاپ اول. انتشارات دانشگاه تهران، ۱۳۷۰، صفحات: ۷۵-۱۰۰.

16. امینی سرور. تجزیه و شناسایی مواد موجود در اسانس زنیان. پایان نامه دکترای داروسازی، دانشکده داروسازی دانشگاه تهران به راهنمایی دکتر محمدحسین صالحی سورمقی. صفحات ۷۰-۵۵.

total oil, essential oil and glycosidal fraction from *carum copticum*. *India J Med Res*. 1967; 55 (9): 1003-6.

9. Balba S.L. The volatile oil from fruits of *carum copticum* at different stages of growth. *Journal of planta medica*. 1973; 312: 23-4.

10. زرگری احمد. گیاهان دارویی. چاپ ششم. انتشارات دانشگاه تهران، ۱۳۷۵، جلد دوم، صفحات: ۱۹-۵۱۶.

11. Bhargava H.N. Rapid induction and quantification of morphine dependence in rat. *Psychopharmacology*. 1977; 52: 55-62.

12. Chanc W.T. Opiate and non-opiate mechanisms: *Neuro Biobehav Rev*, 1980; 4: 55-67.

