

بررسی اثر عصاره گیاه شقایق (*Papaver rhoeas* L.) بر القای پرش و اسپهال توسط نالوکسان در موش‌های سوری وابسته به مرفین

علی پورمتعبد^۱، بهارک رستمیان^۱، ژیلا منوچهری^۱، مهناز فتحی^۱، محمد کمال‌نژاد^۲، هدایت صحرایی^{۳*}

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۲- دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳- گروه فیزیولوژی و مرکز تحقیقات علوم رفتاری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)

*آدرس مکاتبه: گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)

صندوق پستی: ۶۵۵۸-۱۹۳۹۵، تهران، تلفن و نمابر: ۲۲۸۱۵۶۱ (۰۲۱)

پست الکترونیک: h.sahraei@bmsu.ac.ir

چکیده

شیوع اعتیاد به اپیوئیدها در کشور ما نسبتاً بالا می‌باشد. این مشکل به دلیل ناشناخته بودن مکانیسم‌های اعتیاد تاکنون حل نشده است. در این تحقیق عصاره آبی الکلی گیاه شقایق *Papaver rhoeas* L. بر کسب و بیان وابستگی فیزیکی به مرفین در موش‌های سوری نژاد N-MARI به محدوده وزنی ۲۵-۲۰ گرم بررسی شد. حیوانات به روش زرین دست به مرفین وابسته می‌شدند و عصاره گیاه بعد یا در حین تزریق مرفین به آنها تزریق می‌شد. سپس بروز علائم سندرم ترک با تجویز نالوکسان (۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بررسی شد. نتایج نشان دادند که تجویز نالوکسان در موش‌هایی که در روزهای قبل مرفین (۱۲/۵، ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) دریافت کرده بودند باعث افزایش وزن مدفوع حیوانات گردید (اسهال). این افزایش در گروه دریافت کننده دوز (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) مرفین کاملاً معنی دار بود. همچنین تجویز نالوکسان به حیوانات وابسته به مرفین سبب افزایش تعداد پرش‌های حیوانات شد که این مسأله باز هم در گروه دریافت کننده مرفین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) شدیدتر بود. از سوی دیگر تجویز عصاره با دوزهای (۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) نسبت به گروه سالین هیچ گونه تغییری در میزان مدفوع یا تعداد پرش‌های حیوانات ایجاد نکرد. تجویز عصاره گیاه مذکور با دوزهای فوق قبل از تجویز مرفین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) سبب کاهش معنی دار میزان مدفوع و افزایش میزان پرش‌های حیوانات گردید. همچنین تجویز عصاره (۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به حیواناتی که در روزهای القای وابستگی، مرفین با دوز (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) دریافت کرده بودند سبب کاهش حجم مدفوع و پرش حیوانات شد. از این آزمایش‌ها استنباط می‌شود که عصاره گیاه شقایق سبب کاهش علائم سندرم ترک در موش‌ها وابسته به مرفین می‌شود و از این عصاره می‌توان در درمان سندرم ترک استفاده کرد.

گل‌واژگان: مرفین، پرش، اسپهال، شقایق، موش سوری



مقدمه

شیوع بالای اعتیاد به اپیوئیدها در کشور ما از جمله مواردی است که توجه به درمان معتادان را ضروری می‌سازد. متأسفانه زوایای مختلف وابستگی به اپیوئیدها کاملاً روشن نیست. اپیوئیدها در موجودات زنده دونوع وابستگی القای می‌نمایند که شامل وابستگی فیزیکی و وابستگی روانی می‌باشد. وابستگی فیزیکی به حالتی گفته می‌شود که هنگامی که فرد معتاد دسترسی به مواد مخدر ندارد به بروز علائم ناخوشایندی مانند لرز و احساس سرما، درد زیاد و اسهال (عوامل تقویت‌کننده منفی) گرفتار می‌شود. این علائم را می‌توان در حیوان یا انسان وابسته به اپیوئیدها با تزریق نالوکسان نیز ایجاد کرد (سندرم ترک) [۱]. مطالعات نشان داده‌اند که اگر جاندار زنده‌ای در معرض داروهای اپیوئیدی قرار گیرد تغییرات وسیع سلولی و مولکولی در نواحی مختلف دستگاه عصبی به وقوع می‌پیوندد. مهمترین این تغییرات عبارتند از کاهش فعالیت آنزیم آدنیلات سیکلاز (AC) و در نتیجه کاهش مقدار آدنوزین منو فسفات حلقوی (cAMP) و در کنار این مسأله کاهش نفوذپذیری غشای سلول به یون کلسیم و افزایش نفوذپذیری آن به یون پتاسیم دیده شده است [۲،۳]. نتیجه کلی این مسأله کاهش فعالیت‌های سلول می‌باشد. هنگامی که تجویز داروی مخدر طولانی شود واکنش‌های دفاعی سلول برای مقابله با اثرات این داروها منجر به افزایش آدنیلات سیکلاز و در نتیجه افزایش غلظت cAMP می‌گردد. از سوی دیگر کانال‌های سدیمی غشا باز شده و در نتیجه ورود یون سدیم به سلول، خروج یون پتاسیم خنثی می‌گردد. این اثرات تا هنگامی که داروهای مخدر در محیط وجود داشته باشند پایدار است [۳]. هنگامی که داروی مخدر در محیط نباشد به دلیل این واکنش‌های سازشی فعالیت سلول‌ها تشدید شده و در نتیجه سندرم ترک ایجاد می‌گردد [۴]. مطالعات زیادی به منظور شناخت مکانیسم‌ها و سیستم‌های عصبی درگیر در سندرم ترک انجام شده است. نتایج این مطالعات نشان می‌دهند که سیستم‌های گابائرتریک، اپیوئیدی، سروتونینی و پپتیدی مغز در بروز این پدیده نقش دارند [۲]. اما متأسفانه تاکنون ساز و کار دقیق این پدیده روشن نشده است. از سوی دیگر ترک اعتیاد همواره با بروز سندرم ترک همراه است که این مسأله تمایل افراد معتاد را برای ترک اعتیاد به مواد مخدر کاهش می‌دهد [۱]. یافتن راه‌هایی که بتواند عوارض سندرم ترک را کاهش دهد یقیناً در افزایش افراد مایل به ترک مواد مخدر موثر خواهد بود. داروهای گیاهی که اسانس یا عصاره گیاهان موجود در طبیعت می‌باشند از جمله

داروهایی هستند که مصرف آنها عوارض جانبی شدیدی ایجاد نمی‌کند و به دلیل همین مسأله امروزه تحقیق در مورد این داروها گسترش یافته است [۵].

گیاه شقایق با نام علمی *Papaver rhoeas L.* گیاهی علفی با گل‌های قرمز به ارتفاع ۹۰-۲۵ سانتی‌متر است که در نواحی مختلف کشور ما می‌روید. این گیاه دارای آلکالوئیدی به نام رآدین، اسید رآدیک، اسید پاپاوریک، اسید مکویک، موسیلاز و قند می‌باشد. از گذشته‌های دور از جوشانده این گیاه برای رفع بیخوابی و کاهش التهاب استفاده می‌شده است. همچنین این گیاه دارای اثرات آرام‌بخش و خلط‌آور است و به دلیل مقادیر بسیار اندک مرفین در عصاره آن، این عصاره را به نام تریاک بی‌زیان می‌نامند [۵]. به دلیل قرابت خانوادگی این گیاه با گیاه خشخاش و اثری که بر کاهش حرکات روده و ایجاد یبوست دارد و همچنین تشابه بسیاری از اثرات آن با اثرات تریاک (کاهش سرفه، تسکین درد) بر آن شدیم که در این تحقیق تاثیر عصاره این گیاه را بر سندرم ترک ناشی از وابستگی به مرفین در موش‌های سوری بررسی نماییم [۵]. در این تحقیق دو نشانه اصلی سندرم ترک در موش‌های سوری یعنی پرش و اسهال مورد بررسی قرار گرفتند [۶].

مواد و روش‌ها

عصاره‌گیری

گیاه کامل شقایق از مناطق اطراف کرمانشاه جمع‌آوری شد و در سایه خشک گردید. سپس به آزمایشگاه دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی منتقل شد و توسط مهندس کمالی‌نژاد مورد شناسایی قرار گرفت. آنگاه در دستگاه تقطیر با حرارت کم عصاره آبی-الکلی گیاه گرفته شد. این عصاره پس از خشک شدن در دمای کم در سالیین حل و به صورت داخل صفاقی به حیوانات تزریق می‌شد.

حیوانات

در این تحقیق از موش‌های سوری نر نژاد N-MRI با میانگین وزنی ۲۵-۲۰ گرم استفاده شد. حیوانات در قفس‌های ۱۰ تایی با دوره شبانه روزی طبیعی و در دمای ۲۲-۲۴ درجه با آب و غذای کافی نگهداری می‌شدند. در هر سری آزمایش ۸ سر حیوان مورد استفاده قرار گرفت.

روش القای وابستگی به مرفین



مرفین به حیوانات تزریق شد. در روز تست حیوانات تنها نالوکسان دریافت کردند و ۵ دقیقه بعد حیوانات به منظور بررسی علائم سندرم ترک به مدت ۳۰ دقیقه مورد مشاهده مستقیم قرار گرفتند.

بررسی اثر عصاره بر بیان وابستگی فیزیکی توسط مرفین

در ادامه آزمایش‌ها در چهار گروه از حیوانات در روزهای القای وابستگی مرفین تزریق شد. در روز تست ۳۰ دقیقه قبل از تزریق نالوکسان به سه گروه از حیوانات عصاره (۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تزریق شد و ۵ دقیقه پس از تزریق نالوکسان علائم سندرم ترک به مدت ۳۰ دقیقه مورد بررسی قرار گرفت.

تجزیه و تحلیل داده‌ها

اطلاعات به‌دست آمده به‌صورت میانگین \pm انحراف معیار استاندارد (Mean \pm SEM) تعداد پرش‌ها یا وزن مدفوع بیان شدند. به منظور تجزیه و تحلیل اطلاعات از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و به دنبال آن تست LSD استفاده شد. $p < 0.05$ مرز معنی‌دار بودن اطلاعات در نظر گرفته شد.

نتایج

القای سندرم ترک در موش‌های وابسته به مرفین توسط نالوکسان

در این آزمایش، موش‌ها به چهار گروه تقسیم شدند. یک گروه سالین (به روش ذکر شده در قسمت روش‌ها) و سه گروه دیگر دوزهای مختلف مرفین را به منظور القای وابستگی دریافت کردند. تجویز نالوکسان سبب افزایش تعداد پرش [۰/۰۰۱، $F(3, 28) = 7.67$, $p < 0.05$] و میزان دفع [۳/۱۲، $F(3, 28) = 3.12$, $p < 0.05$] در گروه‌های دریافت‌کننده مرفین نسبت به گروه دریافت‌کننده سالین گردید (شکل شماره ۱). چون دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مرفین بهترین جواب را القا کرد در قسمت‌های بعدی آزمایش از این دوز استفاده گردید.

بررسی اثر عصاره گیاه شقایق بر القای وابستگی فیزیکی:

در دور دوم آزمایش‌ها اثر عصاره گل شقایق در القای وابستگی مورد بررسی قرار گرفت. آزمایش‌ها نشان دادند که تجویز دوزهای مختلف عصاره گل شقایق (۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به همان روشی که برای مرفین ذکر شد؛ اثری بر تعداد پرش [$F(3, 28) = 0.7$, $p > 0.05$] و یا میزان دفع

حیوانات به ترتیب ذیل به مرفین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) وابسته شدند [۶]. مرفین سولفات سه بار در روز با دوزهای ۵۰، ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در ساعت‌های ۸:۳۰، ۱۱:۳۰ و ۱۶:۳۰ به حیوانات تزریق می‌شد. این کار سه روز ادامه می‌یافت. در روز چهارم، یک ساعت قبل از شروع آزمایش یک دوز منفرد ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به حیوانات تزریق می‌شد. در دو گروه دیگر از حیوانات دوز ابتدایی مرفین ۲۵، ۱۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود. چون دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بهترین جواب را نشان داد، این دوز به عنوان دوز اپتیمم در سایر آزمایش‌ها مورد استفاده قرار گرفت.

روش کار

در روز چهارم، یک ساعت پس از تزریق مرفین، به حیوانات نالوکسان با دوز ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم تزریق شد و بعد از ۵ دقیقه علائم سندرم ترک شامل تعداد پرش و بروز اسپهال در حیوانات به مدت ۳۰ دقیقه مورد مشاهده قرار می‌گرفت. برای شمارش تعداد پرش‌ها، یک آزمایشگر ناآشنا به داروهای تزریق شده با مشاهده مستقیم تعداد پرش‌ها را در هر حیوان شمارش می‌کرد. هر حیوان پس از تزریق نالوکسان در زیر محفظه سیلندری شکل از جنس پلکسی گلاس قرار می‌گرفت و تعداد پرش در ۳۰ دقیقه شمارش می‌شد [۶]. برای اندازه‌گیری وزن مدفوع در کف محفظه استوانه‌ای کاغذ توزین شده قرارداد می‌شد که پس از پایان آزمایش کاغذ مذکور مجدداً توزین شده و اختلاف وزن کاغذ در ابتدا و انتهای آزمایش نموداری از میزان مدفوع حیوان را به دست می‌داد [۷].

داروها

در این تحقیق مرفین سولفات (تماد- ایران) و نالوکسان هیدروکلراید (تولید دارو- ایران) مورد استفاده قرار گرفتند. داروها در سالیین حل شده و با حجم ۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی مورد استفاده قرار گرفتند.

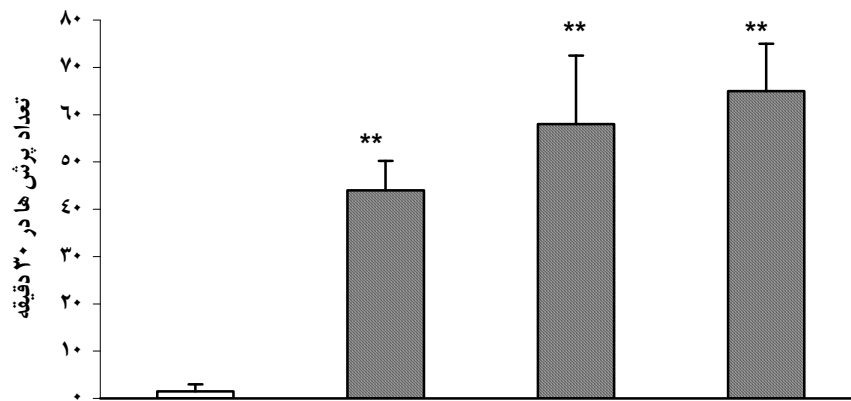
گروه‌بندی دارویی

در ابتدا به منظور تعیین دوز موثر مرفین در القای وابستگی منحنی دوز- پاسخ مرفین به دست آمد. همین کار برای عصاره نیز انجام شد و در نتیجه دوزهای موثر هر دو دارو شناخته شدند.

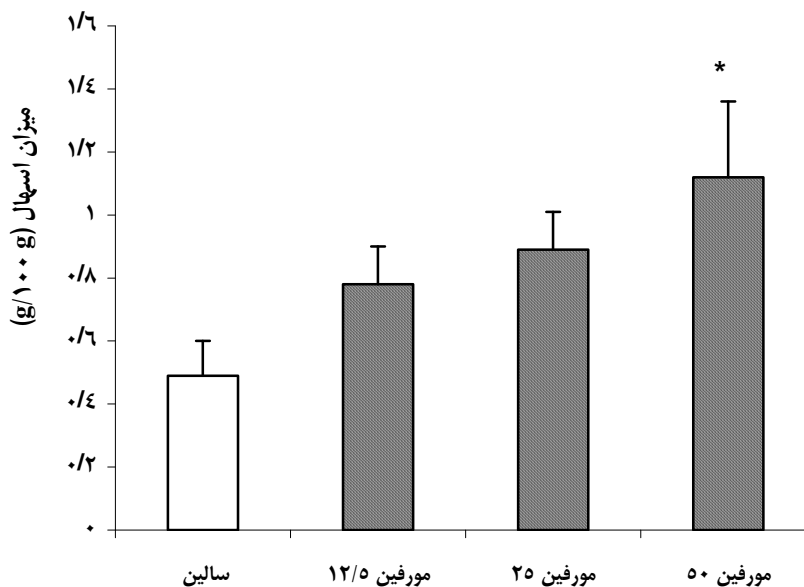
بررسی اثر عصاره بر کسب وابستگی فیزیکی توسط مرفین

در این مرحله از آزمایش‌ها دوزهای مختلف عصاره (۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) ۳۰ دقیقه قبل از تزریق





مورفین میلی گرم بر کیلوگرم



مورفین میلی گرم بر کیلوگرم

شکل شماره ۱- اثر تزریق نالوکسان به موش‌های وابسته به مورفین. تمام موش‌ها به روشی که در بخش روش‌ها ذکر شد به مورفین وابسته و سپس در روز چهارم به آنها نالوکسان تزریق و به مدت ۳۰ دقیقه علائم ترک در آنها مطالعه شده است. همچنان که در این شکل پیدا است: تزریق نالوکسان به موش‌های وابسته به مورفین باعث القای پرش و نیز اسهال می‌شود. این نتیجه در مورد دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم مورفین قویتر بود. نتایج به صورت (Mean ± SEM) در مورد ۸ سر حیوان است. $p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.001$

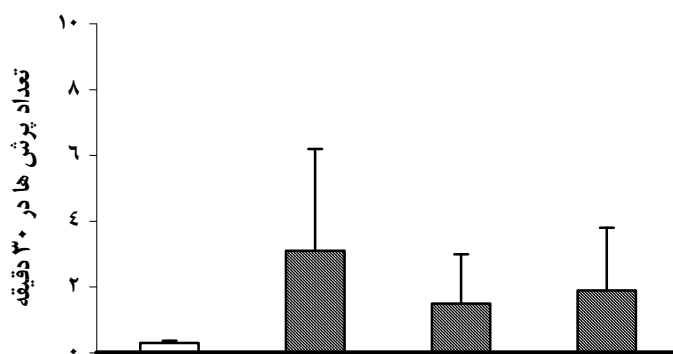
و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و گروه چهارم سالین دریافت کردند. آزمایش‌ها نشان دادند که تجویز عصاره اثر مورفین را در القای پرش [F(۳, ۲۶) = ۲/۶۹۱, $p < 0.05$] افزایش می‌دهد و این افزایش برای دوز (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) کاملاً معنی‌دار بود. همچنین تجویز عصاره به خوبی مانع از افزایش مدفوع [F(۳, ۲۸) = ۱۵, $p < 0.001$] در این حیوانات گردید که این اثر در دوز (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) عصاره بسیار بیشتر بود (شکل شماره ۳).

ندارد. هرچند دوز زیاد عصاره کاهش اندکی در میزان دفع ایجاد کرده است اما این کاهش از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد (شکل شماره ۲).

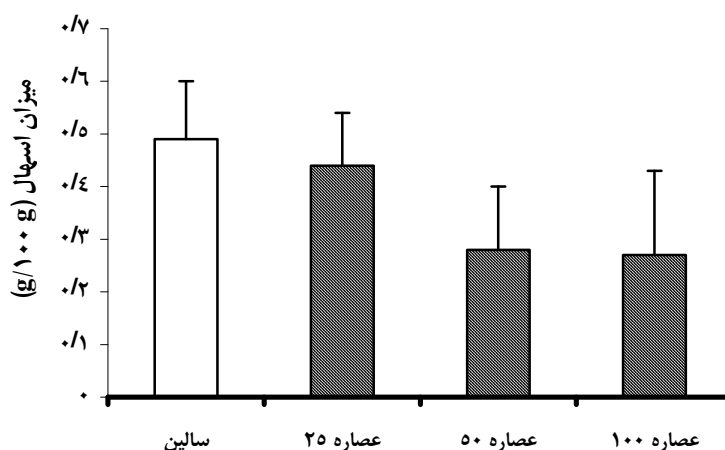
بررسی اثر عصاره گل شقایق بر کسب وابستگی به مورفین

در این سری از آزمایش‌ها نیز از چهار گروه حیوان استفاده شد. سه گروه از حیوانات در روزهای اول تا چهارم قبل از تجویز مورفین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) یکی از سه دوز عصاره (۵۰؛ ۲۵؛





عصاره میلی گرم بر کیلوگرم



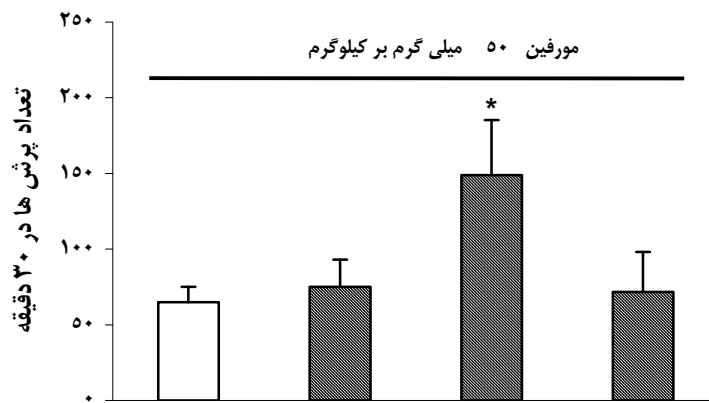
عصاره میلی گرم بر کیلوگرم

شکل شماره ۲- اثر تزریق نالوکسان به موش های تحت تیمار با عصاره گیاه شقایق. تمام موش ها به روشی که در بخش روش ها ذکر شد در طی سه روز غلظت های متفاوتی از عصاره شقایق (۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) را دریافت کرده اند و سپس در روز چهارم به آنها نالوکسان تزریق و به مدت ۳۰ دقیقه علایم ترک در آنها مطالعه شده است. همچنان که در این شکل پیدا است: تزریق نالوکسان به موش هایی که عصاره شقایق دریافت کرده بودند سبب بروز علامت خاصی نمی شود. نتایج به صورت (Mean ± SEM) در مورد ۸ سر حیوان است.

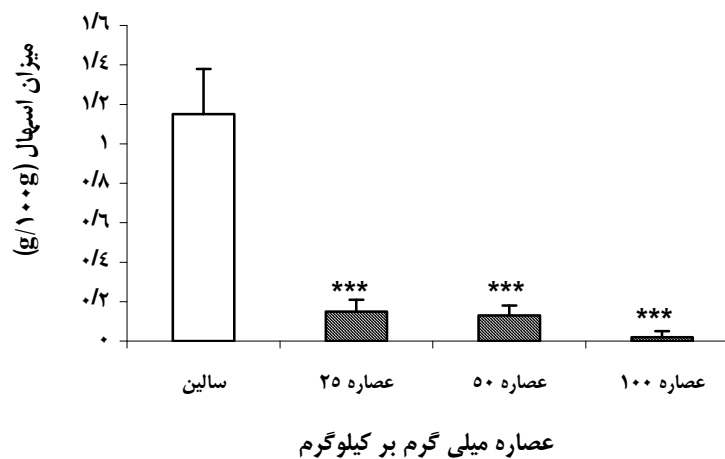
تزریق شد. گروه چهارم سالیین دریافت کردند. آزمایش ها نشان دادند که تجویز عصاره اثر مرفین را در القای پرش [F(۳، ۲۳) = ۱/۷۷, p > ۰/۰۵] به خصوص در دوز (۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) کاهش می دهد. تجویز عصاره در روز تست همچنین میزان دفع مدفوع [F(۳، ۲۳) = ۷/۵۴, p < ۰/۰۰۱] را در حیوانات وابسته به مرفین به خصوص در دوز (۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم) کاهش می دهد (شکل شماره ۴).

بررسی اثر عصاره گل شقایق بر بیان وابستگی به مرفین

در این سری از آزمایش ها ابتدا چهار گروه حیوان انتخاب شدند. همه گروه ها در روزهای اول تا چهارم به روشی که در بالا ذکر شد به مرفین (۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) وابسته شدند. در روز چهارم ۳۰ دقیقه قبل از تجویز نالوکسان به سه گروه از حیوانات سه دوز از عصاره (۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم)



عصاره میلی گرم بر کیلوگرم

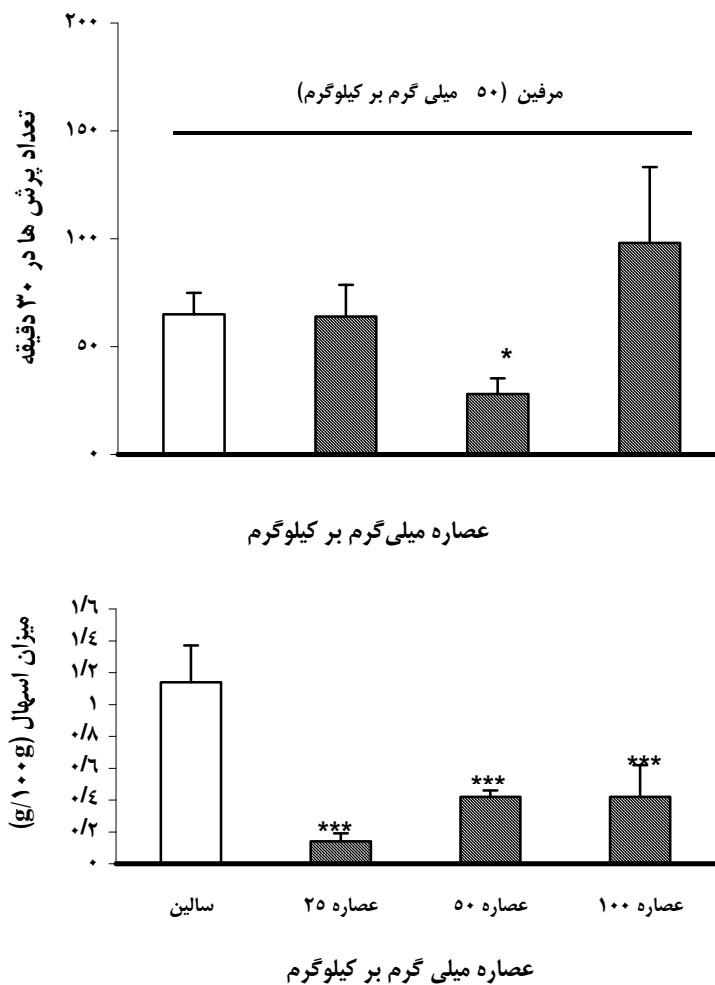


شکل شماره ۳- اثر تجویز عصاره شقایق بر کسب (ایجاد) وابستگی به مرفین در موش‌های سوری. حیوانات به روشی که در قسمت روش‌ها گفته شد ۳۰ دقیقه قبل از تجویز مرفین عصاره گیاه شقایق (۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را دریافت می‌کردند. در روز چهارم ۵ دقیقه پس از تجویز نالوکسان (۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم)؛ حیوانات به مدت ۳۰ دقیقه مورد مطالعه قرار گرفتند. نتایج به صورت (Mean ± SEM) در مورد ۸ سر حیوان است. * $p < 0.05$ ، ** $p < 0.01$

به نحوی که در مورد تعداد پرش سه دوز مورد استفاده اثر تقریباً مشابهی داشتند در حالی که در مورد اسهال تنها دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مرفین بود که اثر خوبی از خود نشان داد. لازم به توضیح است که این نتیجه با نتایج محققان قبلی همخوانی دارد [۶]. در مورد دلیل بروز سندرم ترک در موش‌های وابسته به مرفین نظریات مختلفی وجود دارند که مهمترین دلیل را در این زمینه افزایش غلظت آدنوزین منوفسفات حلقوی (cAMP) در نقاط مختلف بدن می‌دانند. در این زمینه تحقیقات بیان می‌کنند که سلول‌های بدن که در معرض مرفین قرار گرفته‌اند در یک

بحث

در این سری از آزمایش‌ها نتایج ما نشان داد که تجویز نالوکسان به موش‌های وابسته به مرفین سبب بروز علائم سندرم ترک نظیر پرش و اسهال در موش‌های سوری می‌شود. این نتایج همچنین نشان داد که مرفین اثرات خود را به صورت وابسته به دوز انجام می‌دهد. این نتایج با نتایج سایر محققان همخوانی کامل دارد و نشان می‌دهد که حیوانات مورد آزمایش در این تحقیق نیز کاملاً به مرفین وابسته شده‌اند [۷]. نکته قابل ذکر در این تحقیق تفاوت معنی‌دار اثر مرفین در القای پرش و اسهال بود.



شکل شماره ۴ - اثر تجویز عصاره گیاه شقایق بر بیان وابستگی به مرفین در موش‌های سوری. حیوانات به روشی که در قسمت روش‌ها گفته شد در روزهای آزمایش مرفین سولفات را دریافت می کردند. در روز چهارم ۳۰ دقیقه قبل از تجویز نالوکسان (۴ میلی گرم بر کیلوگرم)، دوزهای مختلف عصاره (۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) را دریافت کردند و ۵ دقیقه پس از تجویز نالوکسان حیوانات به مدت ۳۰ دقیقه مورد مطالعه قرار گرفتند نتایج به صورت (Mean ± SEM) در مورد ۸ سر حیوان است. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

همین دلیل مصرف آن سبب القای وابستگی نمی‌گردد. نتایج ما نیز نشان دادند که سندرم ترک در حیواناتی که با عصاره تیمار شده بودند القا نشد. تنها تجویز عصاره با دوز بالا سبب کاهش حجم مدفوع حیوانات گردید. این مسأله نیز با توجه به اینکه اثرات ضداسهال از عصاره قبلاً گزارش شده است، قابل توجیه است [۵]. از سوی دیگر آزمایش‌های ما نشان داد که تجویز عصاره سبب کاهش حجم مدفوع در حیوانات وابسته به مرفین گردید (مهار اسهال ناشی از سندرم ترک مرفین). در توجیه این پدیده باید گفت که احتمالاً دو مکانیسم مجزای از هم در کار مرفین و عصاره وجود دارد و مکانیسم کار عصاره بسیار قوی‌تر از مکانیسم مرفین می‌باشد. از سوی دیگر اینکه کدامیک از ترکیبات موجود در عصاره باعث کاهش حجم مدفوع (ناشی از سندرم ترک مرفین) شده‌اند، آزمایش‌های بیشتری لازم است. شاید نیز

پاسخ سازشی از اثرات مهاری مرفین فرار کرده و شروع به تولید مقادیر زیادی منوفسفات حلقوی می‌نماید. به همین دلیل هنگامی که اثر مرفین برداشته می‌شود (سندرم ترک) این سلول‌ها فعالیتی بیش از حد طبیعی از خود نشان می‌دهند. بنابراین عوارض متعدد سندرم ترک را از خویش نشان می‌دهند [۳].

بروز سندرم ترک سبب ایجاد حالت ناخوشایندی می‌شود که به تقویت منفی مشهور و از مهمترین دلایل عدم تمایل افراد به ترک اعتیاد است [۱]. در کنار این مسأله نتایج ما نشان داد که تجویز عصاره گیاه شقایق هیچ اثری در القای وابستگی ندارد. در منابع دیگر نیز اشاره شده است که عصاره گیاه شقایق هر چند دارای خواص ضددردی، ضدالتهابی، خواب‌آور، ضدسرفه و ضداسهال است (خواص شبیه به مرفین)، اما میزان مرفین در آن بسیار ناچیز است و به



برای اسپهال و دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره برای تعداد پرش کاملاً چشمگیر بود. بدین ترتیب به نظر می‌رسد که این عصاره اثر مهمی بر بیان وابستگی فیزیکی به مرفین دارد. در این مورد بایستی گفت که این عصاره حاوی ترکیباتی است که اثر خود را از طریق نوروترانسمیترهای اپیویدی، دوپامینی، بنزودیازپینی و یا کولینرژیک اعمال می‌کنند [۸]. بنابراین بایستی مکانیسم‌های فوق در این زمینه برای توجیه عملکرد عصاره مورد نظر قرار گیرد. لازم به توضیح است که سیستم‌های کولینرژیک، دوپامینرژیک و اپیویدی در بروز وابستگی فیزیکی به مرفین دخالت دارند [۶]. از سوی دیگر، نقش گیرنده‌های آدنوزینی و همچنین نیتریک اکساید در بروز وابستگی فیزیکی کاملاً مشخص است [۲]. به همین دلیل شاید عصاره این گیاه از یکی از این دو طریق باعث تغییر عملکرد مرفین شده باشد. در هر حال، کاهش بیان سندرم ترک در موش‌های وابسته به مرفین توسط عصاره گیاه شقایق می‌تواند امید بخش ایجاد راه‌های جدید و کم‌خطری (نسبت به راه‌های موجود) برای سم‌زدایی در معتادان باشد. راه‌هایی که همواره به دلیل مشکلات زیاد هیچ‌گاه مورد استقبال کامل قرار نگرفته‌اند [۳].

تشکر و قدردانی

این کار قسمتی از طرح تحقیقاتی شماره ۸۱۰۱۴ معاونت آموزشی و پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه می‌باشد که بدین وسیله از حمایت مالی حوزه مذکور تشکر به عمل می‌آید.

مجموعه‌ای از تداخل بین ترکیبات موجود در عصاره در این زمینه نقش داشته باشد. تحقیقات قبلی نشان داده‌اند که سیستم‌های گابائرژیک و کولینرژیک ممکن است در این مسأله نقشی داشته باشند [۶]. همچنین نشان داده شده است که عصاره این گیاه دارای اثرات آنتی-کولینرژیک نیز می‌باشد [۵]. به هر حال، اینکه عصاره گیاه از طریق کدام سیستم نوروترانسمیتری این اثر را القا نموده است، نیاز به تحقیق بیشتری دارد. همچنین تجویز مزمن عصاره سبب افزایش تعداد پرش‌های حیوانات در هنگام بروز سندرم ترک گردید. این پدیده در نوع خود جالب بوده و نشان دهنده وجود نوعی حالت تقویت بین مرفین و عصاره گیاه است. در ضمن این پدیده وابسته به دوز نیز بود. بنابراین احتمالاً برخی از ترکیبات از عصاره این گیاه با کار مرفین تداخل مثبت دارد. از جمله ترکیبات این عصاره مقادیر کمی مرفین است و به همین دلیل از نظر عملکردی تا حدودی اثرات مرفین را تشدید می‌کند [۵]. شاید هم ترکیبات موجود در عصاره برای این کار مرفین یک نقش زمینه‌ساز (Priming) دارند و بنابراین تجویز آنها کار مرفین را تقویت نیز می‌کند. از سوی دیگر این نتایج نشان دادند که می‌توان از عصاره گیاه شقایق در درمان اسپهال ایجاد شده در اثر ترک اپیویدها استفاده کرد.

در ادامه این تحقیق، استفاده از عصاره گیاه در حیواناتی که در روزهای القای وابستگی تنها مرفین گرفته بودند نشان داد که تجویز عصاره می‌تواند هم بروز اسپهال و هم تعداد پرش‌ها را در حیوانات وابسته نسبت به گروه شاهد به صورت وابسته به دوز کاهش دهد. این نتیجه در دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره

منابع

1. Koob GF, Le Moal M. Drug abuse hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 1997; 278: 52-58.
2. Williams JT, Christie MJ, Manzoni O. Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiol. Rev.* 2001; 81: 299-343.
3. Nestler EJ. Molecular mechanisms of opiate and cocaine addiction. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1997; 7: 713-719.
4. Robinson TE, Berridge KC. Addiction. *Annu. Rev. Psychol.* 2003; 54: 25-53.
5. زرگری علی. گیاهان دارویی. چاپ ششم. موسسه انتشارات و چاپ دانشگاه تهران. ۱۳۷۵، جلد اول، صفحات ۱۰۲-۹۱.
6. Zarrindast MR, Mousa-Ahmadi E. Effects of GABAergic system on naloxone-induced jumping in morphine-dependent mice. *Eur. J. Pharmacol.* 1999; 381: 129-133.
7. Zafar S, Aftab Ahmad M, Siddiqui TA. Protective role of *Delphinium denudatum* (Jadwar) against morphine induced tolerance and dependence mice. *Ethnopharmacology* 2001; 78: 95-98.
8. Kulkarni SK, Ninan I. Inhibition of morphine tolerance and dependence by *Withania somnifera* in mice. *Ethnopharmacology* 1997; 57: 213-217.
9. Zarrindast MR, Farzin D. Nicotine attenuates naloxone-induced jumping behavior in morphine-dependent mice. *Eur. J. Pharmacol.* 1996; 289: 1-6.

