

دانشور

پزشکی

بررسی اثر تجویز مزمن عصاره هیدروالکلی بابونه بر علائم قطع مصرف مرفین در موش سوری نر بالغ

نویسندگان: فاطمه هنروان^{۱*}، مهناز کسمتی^۲، محمدحسین اسماعیلی^۳، حسن جهانی هاشمی^۴، حسین جعفری^۵ و اسماعیل عباسی^۶

۱. دانش‌آموخته کارشناسی ارشد فیزیولوژی، دانشکده علوم دانشگاه شهید چمران اهواز
۲. استادیار گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم دانشگاه شهید چمران اهواز
۳. استادیار فیزیولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین
۴. استادیار آمار حیاتی، گروه پزشکی اجتماعی قزوین
۵. مربی و دکترای فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین
۶. کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری، گروه فیزیولوژی قزوین

* نویسنده مسئول: فاطمه هنروان Email: fatemeh_honarvaran@yahoo.com

چکیده

مقدمه: مطالعات زیادی نشان می‌دهد که عصاره بابونه می‌تواند درد و اضطراب و التهاب را کاهش دهد بنابراین ممکن است برای کاهش علائم ترک اعتیاد مفید باشد.

هدف: بررسی اثر تجویز مزمن عصاره بابونه بر علائم قطع مصرف مرفین.

مواد و روش‌ها: ۴۰ موش سوری نر به دو گروه کنترل و مرفین تقسیم شدند. گروه مرفین (n=۸) طی ۴ روز با دریافت دوزهای افزایش‌یابنده مرفین معتاد و به چهار زیر گروه تقسیم شدند، سه گروه از آنها همزمان با هر تزریق مرفین یک تزریق بابونه (۱۰، ۲۰، ۳۰ mg/kg.ip) دریافت کردند و گروه چهارم فقط مرفین دریافت کرد. گروه کنترل یا شاهد به جای محلول مرفین، سالیین دریافت کردند سپس در روز چهارم، ۳ ساعت پس از آخرین تزریق مرفین یک دوز ۵ mg/kg نالوکسان درون صفاقی به موش‌ها تزریق و پس از آن تعداد علائم پرش، ایستادن روی دوپا، بالا رفتن از دیواره محفظه و همچنین میزان کاهش وزن ثبت شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که مصرف مزمن دوز کم بابونه می‌تواند علائم ترک اعتیاد را کاهش دهد. نتیجه‌گیری: این نتایج پیشنهاد می‌کند که عصاره بابونه دارای توانایی تسکین علائم آزار دهنده سندرم ترک مواد مخدر می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: اعتیاد، مرفین، سندرم ترک، گیاه بابونه، موش سوری

دوماهنامه علمی - پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال چهاردهم - دوره جدید
شماره ۶۹
تیر ۱۳۸۶

وصول: ۸۵/۳/۲۰

پذیرش: ۸۵/۷/۲۸

مقدمه

بابونه یکی از قدیمی‌ترین گیاهان دارویی است که از گذشته‌های دور به منظورهای مختلفی استفاده می‌شده است از جمله برای درمان تب مالاریا، زخم معده، تسریع

التیام زخم‌ها، جلوگیری از بروز قانقاریا، تسکین دردهای قاعدگی و ... امروزه نیز تحقیقات زیادی در مورد این گیاه صورت گرفته و توانایی‌های بسیاری برای آن اثبات شده که از آن جمله می‌توان به خصصت ضداسپاسمی، ضد

[۷۲]. هر موش بلافاصله پس از تزریق نالوکسان، به مدت نیم ساعت در استوانه شیشه‌ای قرار گرفته، تعداد رفتارهای پرش، ایستادن روی دوپا و بالا رفتن از دیواره محفظه شیشه‌ای آنها شمرده و ثبت شد. همچنین از آنجا که یکی از علائم متداول سندرم ترک پس از اعتیاد مزمن، بروز حالت اسهال می‌باشد وزن هر موش دو ساعت قبل و بعد از تزریق نالوکسان با هم مقایسه شد تا میزان کاهش وزن القاء شده توسط نالوکسان مشخص شود [۱۳،۲].

آنالیز آماری

نتایج به دست آمده از گروه‌ها به کمک نرم‌افزار SPSS و انجام تست آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) مورد بررسی قرار گرفت. سطح معناداری در این حالات $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

گروه کنترل (که به جای مرفین محلول سالین دریافت کرده بودند) هیچ‌گونه علامت ترک اعتیادی را از خود نشان ندادند (بنابراین از ذکر نتایج این گروه خودداری شد) به عبارت دیگر فقط در گروه موش‌های که مرفین دریافت کرده بودند علائم ترک اعتیاد مشاهده شد و بنابر این نتایج گروه‌های که عصاره بابونه به همراه مرفین دریافت کرده بودند با گروهی که فقط مرفین دریافت کرده بودند مقایسه آماری شد. نتایج به دست آمده از این تحقیق نشان داد که تزریق عصاره بابونه به صورت مزمن توانسته است میزان علائم سندرم ترک را کاهش دهد، این کاهش در بعضی رفتارهای مورد بررسی مثل پرش توسط هر سه دوز ۱۰، ۲۰ و ۳۰ mg/kg مزمن بابونه ایجاد شد (نسبت به گروه مرفین $p < 0.001$) که البته وابسته به دوز نبود (نمودار ۱). در فاکتور ایستادن روی دوپا، دوز ۱۰ mg/kg باعث کاهش معنادار شد ($p < 0.0001$)، دوز ۳۰ mg/kg تأثیر معناداری ایجاد نکرد و دوز ۲۰ mg/kg یک نقش معکوس داشت و باعث افزایش این علامت گردید (نمودار ۲). در پارامتر صعود کردن دوزهای ۱۰ و ۳۰ mg/kg باعث کاهش معنادار شدند اما دوز ۲۰ mg/kg، باز هم تأثیر کاملاً متفاوتی نشان داده و باعث تشدید این علامت و افزایش معنادار آنها گردید ($p < 0.01$) (نمودار ۳)، با این وجود همین دوز ۲۰ mg/kg تنها دوزی بود که جریان کاهش وزن

تشنجی، ضددردی، ضداضطرابی، ضدسرطانی و محافظت‌کنندگی قلبی - عروقی آن اشاره کرد [۱۵،۸،۴]. مجموعه خواص ارزشمند این گیاه، به‌خصوص توانایی تسکینی عصاره آن بر پدیده‌هایی همچون درد و اضطراب، در کنار ویژگی‌هایی از جمله خصلت شبه بنزودیازپینی و مهارکنندگی آنزیم فسفودی‌استراز باعث شده تا این احتمال به وجود بیاید که بر علائم آزاردهنده هنگام ترک مواد مخدر نیز تأثیر تسکینی خواهد گذاشت، چرا که در تحقیقات دیگر نشان داده شده که ترکیباتی با این خصوصیت و توانایی قادرند به صورت مؤثر فرایند ترک را تسهیل کنند [۶،۳،۱]، بنابراین با توجه به مجموعه این عوامل ذکر شده، در این پژوهش اثر عصاره هیدروالکلی گل بابونه بر علائم قطع مصرف مرفین مورد بررسی قرار گرفت.

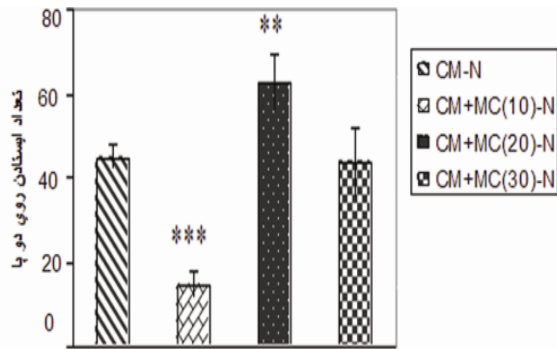
مواد و روش‌ها

حیوانات مورد بررسی

برای انجام این آزمایش، از ۴۰ عدد موش سوری نر بالغ نژاد انماری با محدوده وزنی 30 ± 5 گرم استفاده شد. این موش‌ها به دو گروه کنترل و مرفین تقسیم شده و در حیوان‌خانه با شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری شدند، در این مدت آب و غذای کافی در اختیار آنها قرار داشت و دما نیز در حد 23 ± 2 تنظیم شده بود.

روش مصرف مرفین

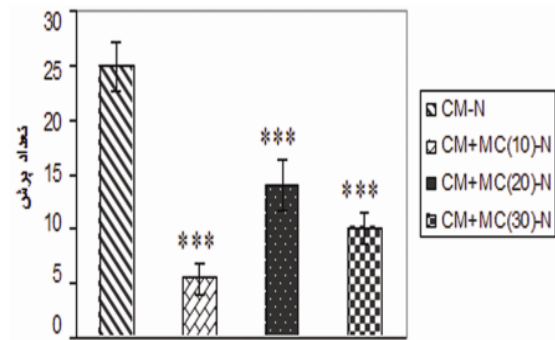
موش‌های گروه مرفین به مدت ۴ روز و در ۱۰ نوبت منظم، دوزهای افزایش‌یابنده‌ای از مرفین را دریافت کردند. روز اول، دوم و سوم به ترتیب دوز ۱۰، ۲۰ و ۴۰ مرفین به صورت زیرجلدی و در ۳ نوبت به آنها تزریق شد. در روز چهارم فقط یک تزریق منفرد ۴۰ مرفین انجام گرفت. سپس این گروه به چهار زیرگروه معتاد و بابونه تقسیم شدند. گروه شاهد نیز در طی ۴ روز تزریق‌های مشابهی از سالین دریافت کرد. زیرگروه‌های بابونه همراه با هر تزریق مرفین، یک تزریق بابونه نیز دریافت کردند. دوز بابونه در گروه اول ۱۰، در گروه دوم ۲۰ و در گروه سوم ۳۰ mg/kg.ip بود. همه گروه‌ها در روز چهارم، ۳ ساعت پس از آخرین تزریق مرفین، یک دوز ۵ mg/kg نالوکسان دریافت کردند



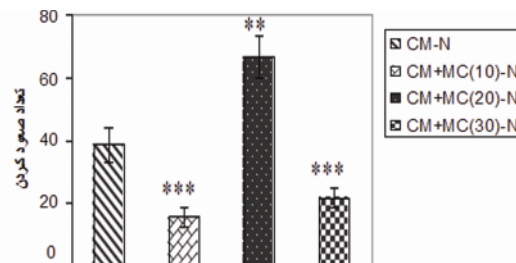
نمودار ۲ اثر تزریق مزمن دوزهای مختلف عصاره بابونه (۲۰، ۱۰ و ۳۰ mg/kg.ip) بر تعداد ایستادن روی دو پا در قطع مصرف مزمن مرفین در موش‌های سوری نر بالغ: دوز ۱۰ mg/kg تأثیر کاهشی معنادار ایجاد کرده است ($p < 0/001$). (مرفین مزمن: CM نالوکسان: N عصاره مزمن بابونه: MC)

لازم به ذکر است که برای اطمینان از بروز وابستگی و ایجاد اعتیاد در موش‌ها، علائم سندرم ترک در گروه دریافت کننده مرفین با گروه دریافت کننده سالین نیز مقایسه شد و در همه این علائم بین این دو گروه تفاوت معنادار دیده شد که مؤید بروز وابستگی بود اما نتایج در نمودارها نشان داده نشد.

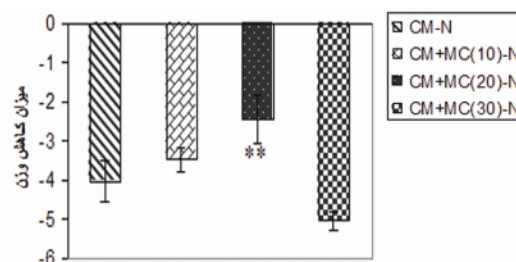
موش‌ها را پس از قطع مصرف مرفین و تزریق نالوکسان به صورت معنی‌دار مهار کرد ($p < 0/01$) در حالی که دوزهای ۱۰ و ۳۰ mg/kg تأثیر معناداری بر این جریان نشان ندادند (نمودار ۴).



نمودار ۱ اثر تزریق مزمن دوزهای مختلف عصاره بابونه (۲۰، ۱۰ و ۳۰ mg/kg.ip) بر تعداد پرش در قطع مصرف مزمن مرفین در موش‌های سوری نر بالغ: هر سه دوز بابونه تأثیر کاهشی معنادار نسبت به گروه مرفین ایجاد کرده‌اند ($p < 0/001$). (مرفین مزمن: CM نالوکسان: N عصاره مزمن بابونه: MC)



نمودار ۳ اثر تزریق مزمن دوزهای مختلف عصاره بابونه (۲۰، ۱۰ و ۳۰ mg/kg.ip) بر تعداد صعود کردن در قطع مصرف مزمن مرفین در موش‌های سوری نر بالغ: دوزهای ۱۰ و ۳۰ mg/kg بابونه تأثیر کاهشی معنادار ایجاد کرده‌اند ($P < 0/001$). (مرفین مزمن: CM نالوکسان: N عصاره مزمن بابونه: MC)



نمودار ۴ اثر تزریق مزمن دوزهای مختلف عصاره بابونه (۲۰، ۱۰ و ۳۰ mg/kg.ip) بر میزان کاهش وزن در قطع مصرف مزمن مرفین در موش‌های سوری نر بالغ: فقط دوز ۲۰ mg/kg مزمن بابونه تأثیر کاهشی معنادار ایجاد کرده است ($p < 0/01$). (مرفین مزمن: CM نالوکسان: N عصاره مزمن بابونه: MC)

بحث و نتیجه گیری

نتایج به دست آمده از این تحقیق نشان داد که تزریق عصاره بابونه به صورت مزمن توانسته است میزان علائم سندرم ترک را کاهش دهد، این کاهش در بعضی رفتارهای مورد بررسی مثل پرش توسط هر سه دوز ۱۰، ۲۰ و ۳۰ mg/kg مزمن بابونه ایجاد شد ولی در پارامتر ایستادن روی دوپا، دوز ۱۰ mg/kg باعث کاهش و دوز ۳۰ mg/kg تأثیر معنی داری ایجاد نکرد و دوز ۲۰ mg/kg یک نقش معکوس داشت و همین طور در پارامتر صعود کردن دوزهای ۱۰ و ۳۰ mg/kg باعث کاهش معنادار شدند اما دوز ۲۰ mg/kg، باز هم تأثیر کاملاً متفاوتی نشان داده و باعث تشدید این علامت گردید، با این وجود این دوز ۲۰ mg/kg تنها دوزی بود که جریان کاهش وزن موش ها را مهار کرد.

نتایج این بررسی با مطالعات عادل گوما در سال ۲۰۰۳ هم خوانی دارد. در این تحقیق موش های رت نر همراه با هر تزریق مرفین، یک دوز ۲۵ mg/kg ip بابونه هم دریافت می کردند که این امر باعث کاهش معنادار دندان قروچه، لرزش بدن، ادرار و افتادگی پلک شده بود. علاوه بر این عصاره بابونه توانسته بود کاهش وزن ناشی از نالوکسان را نیز مهار کند که با نتایج بررسی ما در بخشی از علائم همخوانی دارد [۲].

همچنین نتایج ما با نتایج محققانی که نشان داده اند عصاره بابونه هم به شکل آبی و هم هیدروالکلی قادر است میزان بی دردی را در موشهای سوری نر در تست صفحه داغ و تست فرمالین به صورت معنادار افزایش دهد هم خوانی دارد [۱۱، ۱۴].

نتایج ما با نتایج محققانی که نشان داده اند فلاونوئیدی به نام گوسی پین (که در عصاره بابونه وجود دارد) قادر است در صورت استفاده به شکل پیش درمان، تحمل حاد نسبت به مرفین را از بین ببرد و آثار ضد درد خوبی را از خود نشان دهد هم خوانی دارد [۱۷]. همین طور با نتایج محققینی که نشان داده اند فلاونوئید کوئرستین نیز که در عصاره بابونه وجود دارد در صورتی که همزمان با مرفین مصرف شود قادر است بروز تحمل و وابستگی به اثرات ضد درد مرفین را به تأخیر بیندازد و نیز میزان پرش را در هنگام ترک کم کند هم خوانی دارد [۹]. فلاونوئیدها ترکیباتی هستند که در بابونه نیز به وفور یافت می شوند و

جزء مواد مؤثره آن محسوب می گردند بنابراین اثبات چنین خصصت هایی برای فلاونوئیدها در واقع، شامل حال عصاره بابونه نیز می شود. در ضمن خاصیت ضد اضطرابی و ضد دردی گیاه بابونه که در تحقیقات متعددی اثبات شده است [۱۰، ۱۲، ۱۴] می تواند توجیه کننده نتایج تحقیق ما باشد، چرا که از عوارض مشخصه سندرم ترک، بروز تحریک پذیری عصبی و همچنین ایجاد درد می باشد که در صورت استفاده از مواد ضد درد و ضد اضطراب، میزان علائم نیز کاهش می یابد.

بنابراین در مصرف مزمن مرفین که با کاهش اپیوئیدهای درون زاد همراه است، در مرحله قطع مصرف مرفین و تزریق نالوکسان، عصاره بابونه می تواند پردردی ایجاد شده را تسکین بخشیده و علائم سندرم ترک را کاهش دهد [۱۴].

علاوه بر این خصوصیات، برخی منابع برای بابونه و یا ترکیبات آن خصصت مهارکنندگی فسفودی استراز قایلند و دیده شده که موادی با این خاصیت قادرند رشد وابستگی به مرفین را مهار نمایند [۳، ۵، ۶]. بنابراین احتمال دارد که عصاره بابونه به این طریق نیز بتواند باعث کاهش علائم سندرم ترک شود.

بسیاری پژوهش ها پیشنهاد می کنند که مهارکننده های فسفودی استراز، از طریق مهار تنظیم افزایشی مسیر cAMP و تغییر و تعدیل فاکتورهای نسخه برداری مرتبط با ایجاد وابستگی به مرفین می توانند میزان وابستگی را کاهش دهند [۱، ۳، ۶].

در واقع تنظیم افزایشی مسیر cAMP باعث بروز تحمل می گردد و با افزایش دوز مصرفی مورد نیاز، وابستگی نیز شدیدتر می شود اما مهارکننده های فسفودی استراز مثل عصاره بابونه با مهار این مسیر، جلوی بروز تحمل و وابستگی را گرفته و به این طریق، علائم سندرم ترک را نیز خفیف تر می کنند [۲].

علاوه بر این می دانیم که cAMP و کلسیم، دو ماده مهم در پدیده اعتیاد هستند. دیده شده است که تغییر سطح کلسیم بر وابستگی فیزیکی نسبت به مرفین تأثیر می گذارد [۵].

نکته جالب اینجاست که کلسیم، آدنیلات سیکلاز را فعال می کند و cAMP نیز برای فعالیت کانال کلسیم در بافت های عصبی ضروری است، گفته شده که

دیگر، منجر به افزایش همان فاکتور و یا فاکتورهای دیگری از سندرم ترک شود که با توجه به پیچیده بودن مکانیسم ترک و نواحی متعدد مغزی کنترل کننده آن و دخالت سیستم‌های نوروترانسمیتری و گیرنده‌های مرفینی متعدد نیز در این پدیده و از همه مهمتر عصاره بابونه با داشتن مکانیسم‌های متفاوت و متعدد چنین نتایج متناقضی کاملاً طبیعی و توجیه‌پذیر است [۵، ۳، ۲].

در مجموع به نظر می‌رسد که عصاره بابونه دارای ویژگی‌هایی است که می‌تواند به کاهش علائم رنج‌آور ترک اعتیاد، آن هم به صورت مؤثر و پایدار کمک کند اگرچه به علت خصلت وابسته به جنس که این عصاره در پدیده‌هایی چون اضطراب و درد از خود نشان داده است [۱۲، ۱۳]، انجام تحقیقات بیش‌تر با در نظر گرفتن نقش هورمون‌های جنسی و تفاوت‌های دو جنس نر و ماده برای روشن شدن نقاط ابهام و نتایج بعضاً متضاد دیده شده ضروری است.

مهارکننده‌های فسفودی استراز، هم از طریق مهار سیستم cAMP و هم از طریق مهار فرایندهای تنظیمی کلسیم که به وسیله مصرف مزمن مرفین القاء می‌شود به تضعیف وابستگی کمک می‌کنند [۶].

نتیجه کلی این است که مصرف مزمن مرفین باعث القای یک تنظیم افزایشی در مسیر cAMP و کلسیم می‌شود که در بروز وابستگی و تحمل دخالت می‌کند و مهارکننده‌های فسفودی استراز مانند عصاره بابونه می‌توانند این سیستم‌ها را به گونه‌ای تضعیف کنند که منجر به کاهش تحمل و وابستگی شود.

بنابراین عصاره بابونه به کمک مکانیسم‌های متعدد ارائه شده در بالا می‌تواند بیش‌تر علائم ترک اعتیاد را کاهش دهد اگرچه در مواردی باعث افزایش و در مواردی بر علائم ترک اعتیاد بی‌تأثیر بود. چنین نتایجی را می‌توان در تحقیقات مشابهی که بر روی سندرم ترک انجام شده است نیز مشاهده کرد که یک ماده بعضاً توانسته باعث کاهش برخی علائم سندرم ترک شود اما در یک دوز مصرفی

منابع

1. Blendy JA, Maldonado R. Genetic analysis of drug addiction: the role of cAMP response element binding protein. *J Mol Med.* [76]:104-110 (1997).
2. Goma 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.* 92: 50 – 55 (2003).
3. Hamdy M, Mamia T, Noda Y, et al. Selective phosphodiesterase IV inhibitor, rolipram blocks both withdrawal behavioral manifestations, and c-Fos protein expression in morphine dependent mice. *Behav Brain Res.* 118:85-93 (2001).
4. Ielpo M.T.L, Basile A, Miranda R, Moscatiello V, Nappo C, Sorbo S, Laghi E, Ricciardi M.M, Ricciardi L, Vuotto M.L. Immunological properties of flavonoids. *Fitoterapia.* [71]: s101- s109 (2000).
5. Itoh A, Noda Y, Mamiya T, Hasegawa T, Nabeshima TA. Therapeutic strategy to prevent morphine dependence of cAMP-related reagents with morphine. *Methods Find Exp Clin pharmacol.* 20: 619-625 (1998).
6. Itoh A, Shiotani T, Nakayama S, et al. Attenuation of the development of morphine dependence/tolerance by nefiracetam: involvement of adenosine 3':5' cyclic monophosphate system. *Behav Brain Res.* 115: 65-74 (2000).
7. Kest B, Palmese CA, Hopkines E, Adler M, Juni A. Assessment of acute and chronic morphine dependence in male and female mice. *Pharmacology Biochemistry and behavior.* 70:149-156 (2001).
8. Middleton E, et al. The effect of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, Heart disease, and cancer. *Pharmacological Reviews.* (52): 673-751 (2000).
9. Naidu PS, Singh A, Joshi D, Kulkarni SK. Possible mechanism of action in quercetin reversal of morphine tolerance and dependence. *Addict Biol.* 8(3): 327-336 (2003).
10. Nemezc G. Herbal Pharmacy: chamomile, This widely available herb has diverse therapeutic uses, including antiphlogistic, sedative and antimicrobial effects. *U.S. Pharmacist.* (23): 115-123 (2000).
11. Paladini AC, Marder M, Viola H, Wolfman C, Wasowski C, Medina JH. flavonoids and the central nervous system from forgotten factor to potent anxiolytic compounds. *Pharm Pharmacol.* 51(5): 519-526 (1999).
۱۲. برفی نژاد، ندا، پایان نامه. بررسی اثر ضد دردی عصاره هیدروالکلی گل بابونه در موش سوری نر و ماده در حضور و عدم حضور هورمون‌های جنسی. دانشگاه شهید چمران اهواز، دانشکده علوم شهریور ۱۳۸۳.
۱۳. پورمهدی، گلی. پایان‌نامه. بررسی اثر ضد اضطرابی عصاره هیدروالکلی گل بابونه در موش سوری نر و ماده در حضور و عدم حضور هورمون‌های جنسی. دانشگاه شهید چمران اهواز، دانشکده علوم، خرداد ۱۳۸۳.
۱۴. جعفری، حسین. واعظ مهدوی، محمد رضا. قره باغی، رضا. بررسی میزان کفایت تحریکات الکتریکی زیرجلدی و استرس متناوب آب سرد در مقابله با وابستگی به مرفین در موش صحرایی و مقایسه این دو روش. مجله دانشور. سال هشتم، آبان ۱۳۷۹، شماره ۲۹، ص ۱۰-۴.

۱۵. درزی، محمدتقی. سیدهادی، محمدرضا. آشنایی با گیاه دارویی بابونه. مجله زیتون، سال ۱۳۸۰، شماره ۱۴۹، ص ۶۰-۶۲.

۱۶. وحیدی، علیرضا. دشتی، محمدحسین. جمال الدینی، سیدحمید. اثر عصاره بابونه بر کاهش درد در موش سفید آزمایشگاهی. مجله دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، ۱۳۸۰، دوره ۹، شماره ۲، ص ۶۰-۶۵.

17. Zanolì P, Avallone R, Baraldi M. Behavioral characterisation of the flavonoids apigenin and chrysin. *Fitoterapia*. [71]: S117-S123 (2000).