

# بررسی اثر مصرف خوراکی بذر گیاه داتوره (*Datur stramonium*) بر کمیت‌های رفتاری

## سندرم ترک در موش‌های صحرایی نر

نویسندگان: دکتر محسن خلیلی<sup>۱\*</sup>، دکتر محسن ناصری<sup>۲</sup>، دکتر غلامعلی نادری<sup>۳</sup> و مسعود اطیابی<sup>۴</sup>

۱. دانشیار فیزیولوژی و گروه علوم اعصاب دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه شاهد

۲. استادیار فارماکولوژی و گروه طب سنتی دانشکده پزشکی شاهد

۳. استادیار بیوشیمی دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه شاهد

۴. دانشجوی دوره دکتری عمومی پزشکی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد

E-mail: najafabady@yahoo.com

نویسنده مسئول:

### چکیده

مقدمه و هدف: با توجه به تغییرات سیستم عصبی مرکزی به دنبال مصرف مزمن مرفین که منجر به وابستگی و اعتیاد می‌گردد. همچنین به علت عدم درمان قطعی یا نبود فرایندهای پیشگیری برای ایجاد وابستگی به مواد مخدر، و از طرفی با توجه به توصیه‌های زیاد برای مصرف داروهای گیاهی بخاطر ارزانی، در دسترس بودن و عوارض جانبی کم‌تر، در این تحقیق اثر مصرف یکی از این گیاهان بر روند اعتیاد بررسی می‌گردد. هدف از این مطالعه بررسی اثر مصرف مزمن بذر گیاه داتوره بر کمیت‌های رفتاری سندرم ترک مرفین به عنوان مهم‌ترین شاخص وابستگی و اعتیاد بوده است.

مواد و روش‌ها: حیوانات تحقیق با مصرف افزایشی مرفین از طریق آب آشامیدنی طی ۲۱ روز معتاد می‌شدند. پس از ایجاد وابستگی برای مشاهده کمیت‌های رفتاری سندرم ترک فارماکولوژیک در گروه مربوطه، نالوکسان (۲/۵ mg/kg; i.p) تزریق و علائم سندرم ترک تا ۴۰ دقیقه بعد از تزریق مشاهده می‌شد. در گروه سندرم ترک فیزیولوژیک ۴۸ ساعت بعد از قطع مصرف مرفین علائم ثبت می‌گشت. در گروه‌های مورد درمان دوزهای مؤثره داروهای مورد نظر به شکل خوراکی طی مدت مصرف مرفین به حیوانات خوراند می‌شد.

نتایج: نتایج حاصل از بررسی اثر دوزهای مختلف داتوره مقدار ۷۰ mg/kg را به دوز مؤثره نزدیک نشان داد. از علائم قابل شمارش در سندرم ترک فیزیولوژیک رفتار انزال توسط داتوره و متادون نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری پیدا کردند ( $p < 0/05$ ). همچنین رفتار دندان قروچه توسط متادون و رها نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری پیدا کرد ( $p < 0/05$ ). از طرفی بروز علامت غیرقابل شمارش اسهال توسط عصاره گیاه داتوره و متادون بمقدار بارزی نسبت به گروه کنترل کاهش یافت. از رفتارهای سندرم ترک فارماکولوژیک علائم غیرقابل شمارش رفتار حرکت سگ خیس و کاهش وزن توسط داتوره، و رفتار پریدن توسط داتوره، متادون و رها نسبت به گروه‌های کنترل خود کاهش معناداری یافتند (به ترتیب ۰/۰۵ و ۰/۰۱). همچنین رفتار انزال توسط داتوره و متادون و رفتار دندان قروچه توسط سه داروی داتوره، متادون و رها کاهش یافت که نسبت به گروه‌های کنترل خود تفاوتشان معنادار بود. علاوه بر اینها رفتار غیرقابل شمارش اسهال در سندرم ترک فارماکولوژیک به شکل بارز توسط عصاره داتوره و متادون کاهش یافته است.

نتیجه‌گیری: با توجه به مقایسه داده‌های به دست آمده در مطالعه حاضر می‌توان چنین نتیجه گرفت که در مقایسه با داروی متادون، علی‌رغم اثرات پراکنده عصاره گیاه بر کمیت‌های سندرم ترک فیزیولوژیک در کل اثر آن بر این کمیت‌ها بارز نیست. اما بررسی اثر داروی متادون و عصاره گیاه بر کمیت‌های سندرم ترک فارماکولوژیک اثر معنادارتر عصاره را بر این کمیت‌ها نشان می‌دهد. تحقیقات تکمیلی برای بررسی ترکیب مؤثره عصاره و مسیر آبخاری دقیق این ترکیب بر روند وابستگی به مرفین مد نظر بوده که در مطالعات بعدی انجام خواهد گرفت.

واژه‌های کلیدی: مرفین، وابستگی، داتوره، موش صحرایی

دوماهنامه علمی - پژوهشی  
دانشگاه شاهد  
سال شانزدهم - شماره ۷۹  
اسفند ۱۳۸۷

وصول: ۸۶/۴/۴

ارسال اصلاحات: ۸۷/۳/۱۷

دریافت اصلاحات: ۸۷/۸/۱۲

پذیرش: ۸۷/۸/۱۵

## مقدمه

مصرف مکرر مواد مخدر سبب تغییراتی در سیستم عصبی مرکزی می‌شود که نهایتاً منجر به وابستگی می‌گردد. علی‌رغم گزارشات متعدد در مورد چگونگی ایجاد وابستگی مثل تغییر در سطح آدنوزین منوفسفات حلقوی (cAMP) و فاکتورهای نسخه‌برداری [۱ و ۲]، هنوز مکانیسم دقیق آن مشخص نشده است [۳]. علاوه بر مسأله وابستگی، بروز سندرم ترک که با قطع مصرف مواد مخدر ایجاد می‌گردد گاهی می‌تواند سبب بروز خطرات جبران‌ناپذیر گردد. امروزه اگرچه راه مناسبی برای جلوگیری از ایجاد وابستگی وجود ندارد [۴]، درمان بیماران معتاد به علت بروز علائم سندرم ترک هم مشکل شده است. در این راستا درمان‌های شیمیایی مثل استفاده از متادون تراپی فعلاً مناسب‌ترین راه درمان به نظر می‌رسد [۵ و ۶]، اما متأسفانه بسیاری از بیماران به این روش درمانی جواب مناسبی نمی‌هند. به همین منظور با توجه به اهمیت علم طب سنتی بخصوص گیاه درمانی به دلیل ارزانی، آثار سوء جانبی کمتر و در دسترس بودن [۷ و ۸] طب نوین بخصوص در کشور ایران بر آن شده است تا گیاهان دارویی جدیدی جایگزین داروهای شیمیایی بگردانند. در کتب سنتی ایران گیاهان متعددی به عنوان گیاهان تخدیرکننده ذهن نام برده شده است [۹ و ۱۰]، از جمله این گیاهان می‌توان به گیاه داتوره (*Datura stramonium*, Ds) اشاره کرد که اثرات توهم‌زایی، ضد دردی و ضد التهابی از جمله این آثار هستند. گیاه داتوره سرشار از انواع آلکالوئیدهایی است که مهم‌ترین آن‌ها آلکالوئیدهای آنتی‌موسکارینی است [۱۱]، مشخص شده از جمله مهم‌ترین اجزاء گیاه که دارای ترکیبات غنی از این آلکالوئیدها است بذر این گیاه بوده که در تحقیق ما مورد استفاده قرار گرفته است [۱۲]، از طرفی گزارشات نشان داده‌اند یک تداخل قوی بین عمل داروهای آنتی‌کولینرژیک (بخصوص موسکارینی) و روند وابستگی وجود دارد [۱۳]، به این ترتیب که کاهش فعالیت سیستم کولینرژیک مغز با استفاده از آنتاگونیست‌های این سیستم یا کمبود پیش‌سازهای این واسطه شیمیایی قارداست میزان وابستگی به مواد مخدر را به مقدار مشخصی کاهش دهد. بر این اساس با توجه به معضل اعتیاد و وابستگی به مواد مخدر و همچنین عدم درمان مناسب و قطعی برای

این بیماری و همچنین به دلیل وجود کاندید گیاه داتوره به عنوان نمونه مناسبی برای تخفیف یا درمان این بیماری در تحقیق حاضر به بررسی اثر عصاره گیاه در ایجاد وابستگی پرداخته شده است. علاوه بر این برای مقایسه قدرت درمانی این گیاه اثرات این عصاره با یک داروی شیمیایی (مثل متادون) و داروی گیاهی رها (Raha) انجام خواهد گرفت.

## مواد و روش‌ها

### حیوانات

در این تحقیق که یک مطالعه تجربی است موش‌های صحرایی نر از نژاد NMRI (انستیتو رازی ایران) با وزن ۳۳۰-۲۵۰ گرم برای تمام آزمایش‌ها مورد استفاده قرار گرفتند. موش‌ها به صورت چهارتایی در قفس قرار داده شدند و دمای محیط آن‌ها ۲۵-۲۲ درجه سانتی‌گراد تنظیم شد. نور محیط به صورت یک چرخه ۱۲ ساعت روشن ۱۲ ساعت تاریکی توسط یک تایمر کنترل گردید. آب و غذا به مقدار مورد نیاز در دسترس موش‌ها قرار می‌گرفت. در تمام مراحل آزمایشات اصول اخلاقی و پژوهشی در مورد حیوانات رعایت شده است.

### چگونگی ایجاد وابستگی

برای ایجاد وابستگی در حیوانات، مرفین با غلظت‌های ۰/۱، ۰/۲ و ۰/۳ mg/ml هر کدام به مدت ۴۸ ساعت و ۰/۴ mg/ml در طی روزهای بعد تا روز بیست و یکم به آب آشامیدنی موش‌ها اضافه می‌شد. برای از بین بردن مزه تلخ مرفین سوکروز ۳ درصد به آب آشامیدنی اضافه شد. موش‌های صحرایی گروه شاهد در شرایط یکسان از نظر درجه حرارت، نور محیط و دسترسی به غذا نگهداری می‌شدند، ولی آب آشامیدنی آن‌ها فاقد سوکروز و مرفین بود.

### بررسی مطالعات رفتاری

برای بررسی و مطالعه رفتاری وابستگی معمولاً از هر گروه ده‌تایی موش صحرایی که مصرف مزمن مرفین را شروع می‌کردند بیست و یک روز پس از ابتدای مصرف، به یک موش برای بررسی وابستگی به مرفین، نالوکسان (۲mg/kg)

این زیرگروه‌ها ۴۰ عدد موش است، در کل موش‌های مورد تحقیق در این قسمت مطالعه حدود ۱۶۰ سر حیوان در هر گروه و در کل ۳۲۰ سر حیوان بود. از طرفی برای محاسبه دوز مؤثر عصاره گیاه با توجه به پنج دوز کاربردی در گروه‌های ۱۷-۱۵ تا ۸۰ حدود ۸۰ سر موش برای دوز مؤثر مورد استفاده قرار گرفت که به این ترتیب جملاً حدود ۴۰۰ سر موش در این تحقیق مطالعه شده‌است.

#### محاسبه منحنی دوز- پاسخ عصاره گیاه داتوره:

برای این منظور غلظت‌های ۱۰، ۲۵، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg از عصاره گیاه داتوره به موش‌ها خوراندند شد (از طریق غذا) و تأثیر هر دوز بر کمیت‌های رفتاری سندرم ترک مورد بررسی قرار گرفت. با محاسبه مقیاس کلی سندرم ترک (Overall opiate withdrawal syndrome, OWS) برای هر دوز مصرفی و استفاده از آنالیز گرافیکی LSD میزان دوز مؤثر حدود ۷۰ mg/kg تعیین شد.

#### محاسبات آماری

برای انجام محاسبات آماری، داده‌های رفتاری قابل درجه‌بندی (Graded sign) را به صورت تعداد رفتار بروز کرده در واحد زمان در هر موش ثبت می‌کردیم. سپس به دنبال تأیید کمیته بودن بروز رفتارهای سندرم ترک، تعداد بروز رفتارها در گروه‌های مختلف به کمک آزمون آنالیز واریانس یکطرفه و آزمون کمکی توکی مقایسه می‌گردید. برای مقایسه معناداری داده‌ها بین رفتارهای غیرقابل شمارش (Chocked signs)، درصد بروز رفتار در گروه‌های مختلف با آزمون کای دو مقایسه گردید. در هر دو نوع آزمون مورد استفاده  $p < 0/05$  به‌عنوان سطح معناداری انتخاب گردید.

#### نتایج

##### محاسبه منحنی دوز مؤثر عصاره گیاه

همان‌طور که شکل ۱ نشان می‌دهد. اثر عصاره گیاه در دوزهای ۱۰، ۲۵، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg بر روی کمیت‌های رفتاری سندرم ترک به صورت مقیاس سندرم ترک (Opiate withdrawal syndrome) نشان داده شده‌است. عصاره گیاه در دوزهای بالاتر از ۲۵ mg/kg به‌طور معناداری توانسته‌است علائم سندرم ترک را به‌طور معناداری کاهش

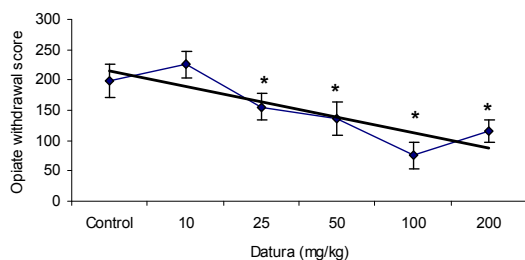
به روش زیر جلدی تزریق می‌شد. شاخص‌های رفتاری سندرم ترک نظیر لرزش سر، اسهال، افتادگی پلک، بخود پیچیدن، بهم خوردن دندان‌ها، حساسیت به تحریکات خارجی و کاهش وزن پس از تجویز نالوکسان مؤید وابستگی حیوان به مورفین هستند. رفتارهای بروز کرده در طی سندرم ترک به‌طور کلی توسط قرارداد استاندارد از لحاظ قابل شمارش یا غیرقابل شمارش بودن به دو گروه ۱- علائم درجه‌بندی شونده (Graded signs) و ۲- علائم غیرقابل درجه‌بندی (Chocked signs) تقسیم می‌شوند. علائم درجه‌بندی شامل موارد کاهش وزن (Weight loss)، پریدن (Jumping)، انقباضات شکمی (Abdominal contraction) و حرکت سگ خیس (Wet dog shakes) هستند. علائم غیرقابل درجه‌بندی شامل موارد اسهال (Diarrhea)، دندان قروچه (Teeth chattering)، بلع (Swallowing)، ترشح بزاق (Salivation)، روی هم افتادن پلک (Ptosis)، وضعیت شکمی (Abdominal posture)، تمیز کردن آلت تناسلی و انزال (Genital grooming/ejaculation) و بی‌قراری (Irritability) است. در کل برای سنجش معناداری تغییر رفتارهای سندرم ترک در هر یک از گروه‌ها از Overall opiate withdrawal score استفاده شد. در این مقیاس طبق فرمول ذیل میزان بروز سندرم ترک در هر موش بررسی گردید.

$$\text{Overall opiate withdrawal score} = (\text{no. of Jumping} \times 0.1) + (\text{no. of Wet dog shakes}) + (\text{no. of Strop tail}) + (\% \text{ Weight loss} \times 5) + (\text{Diarrhea} \times 2) + (\text{Ptosis}) + (\text{Teeth chattering}) + (\text{Genital grooming} \times 2) + (\text{Irritability}) + (\text{Chewing})$$

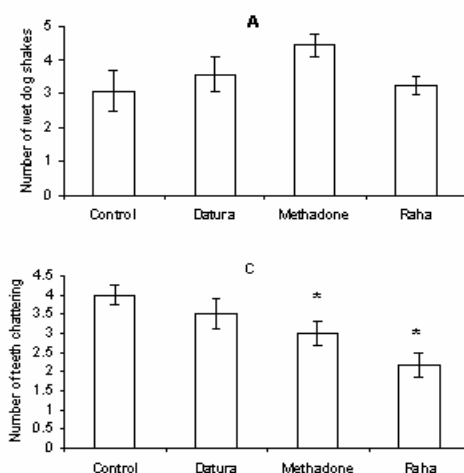
#### گروه‌های آزمایش

تعداد حجم نمونه با توجه به گروه‌های کاری به این ترتیب است. با توجه به طراحی تحقیق در این کار موش‌های معتاد به گروه‌هایی که به شکل فیزیولوژیک یا فارماکولوژیک در آن‌ها سندرم ترک ایجاد می‌شود تقسیم می‌شوند. هر یک از گروه‌ها به زیر گروه‌های ۱- کنترل (عدم درمان) ۲- درمان با داتوره ۳- درمان با متادون (به‌عنوان جایگزین مورفین و کاهش‌دهنده علائم سندرم ترک) ۴- درمان با داروی رها (به‌عنوان داروی گیاهی جایگزین برای مورفین در ترک مورفین) تقسیم‌بندی می‌شوند. با توجه این‌که تعداد نمونه موش در هر یک از

دهد. آنالیز گرافیکی داده‌های حاصل از اثر دوزهای مختلف عصاره نشان داد که دوز نزدیک به  $70 \text{ mg/kg}$  به دوز مؤثر گیاه نزدیک است. همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده می‌شود از علائم قابل شمارش رفتار انزال (B) به تعداد  $1/15 \pm 0/17$  و  $1/22 \pm 0/11$  به ترتیب توسط داتوره و متادون به وجود آمد که در مقایسه با گروه کنترل ( $1/86 \pm 0/23$ ) با احتمال  $(p < 0/05)$  معنادار است. همچنین رفتار دندان قروچه (C) به ترتیب توسط متادون و رها به تعداد  $3 \pm 0/32$  و  $2/16 \pm 0/32$  ایجاد شد که نسبت به گروه کنترل ( $4 \pm 0/26$ ) با احتمال  $(p < 0/05)$  معنادار است. همان‌طور که در شکل ۳ (قسمت A) دیده می‌شود میزان درصد برو علامت غیرقابل شمار اسهال توسط عصاره گیاه داتوره و متادون به ترتیب  $30 \pm 3/11$  و  $15 \pm 3/31$  درصد بود که نسبت به بروز  $55 \pm 6/28$  درصدی در گروه کنترل به مقدار قابل توجهی کاهش یافته‌است ( $p < 0/001$ ).



شکل ۱. مقایسه اثر عصاره گیاه داتوره با متادون و رها بر علائم قابل شمارش در سندرم ترک فیزیولوژیک منحنی دوز - پاسخ عصاره گیاه داتوره: دوزهای ۱۰ الی  $200 \text{ mg/kg}$  عصاره گیاه در گروه‌های مختلف حیوانات تزریق و اثر آن بر میزان بروز سندرم ترک به صورت مقیاس سندرم ترک (OWS) محاسبه شده‌است. ستون‌ها نشان‌دهنده میانگین  $\pm$  انحراف از میانگین است.  $n = 15-17$  در هر گروه و علامت \* به معنا  $p < 0/05$  است.



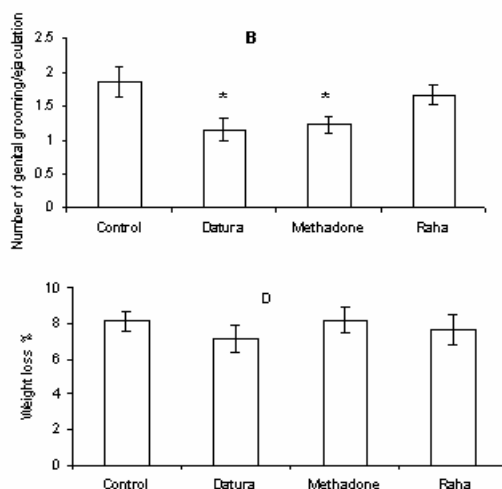
شکل ۲. مقایسه اثر عصاره گیاه داتوره با متادون و رها بر علائم غیرقابل شمارش در سندرم ترک فیزیولوژیک مقایسه اثر عصاره گیاه با داروهای متادون و رها بر علائم قابل شمارش سندرم ترک: میانگین بروز رفتارهای انزال (B) و دندان قروچه (C) به شکل معنادار توسط داتوره و متادون کاهش یافته‌است. ستون‌ها نشان‌دهنده میانگین  $\pm$  انحراف از میانگین تعداد بروز رفتار است.  $n = 40$  در هر گروه و علامت \* به معنا  $p < 0/05$  است.

همان‌طور که در شکل ۳ (قسمت A) دیده می‌شود میزان درصد برو علامت غیرقابل شمار اسهال توسط عصاره گیاه داتوره و متادون به ترتیب  $30 \pm 3/11$  و  $15 \pm 3/31$  درصد بود که نسبت به بروز  $55 \pm 6/28$  درصدی در گروه کنترل به مقدار قابل توجهی کاهش یافته‌است ( $p < 0/001$ ).

همان‌طور که در شکل ۳ نشان داده می‌شود از علائم قابل شمارش رفتار حرکت سگ خیس (A) و کاهش وزن (C) توسط داتوره به ترتیب به تعداد  $1/74 \pm 0/43$  و  $5/86 \pm 0/45$  درصد ایجاد شد که نسبت به گروه‌های کنترل خود (به ترتیب تعداد  $4/25 \pm 0/10$  و  $8/41 \pm 0/65$  درصد) با درصد احتمال  $p < 0/05$  معنادار بود. رفتار پریدن (B) توسط داتوره، متادون و رها به ترتیب به میزان

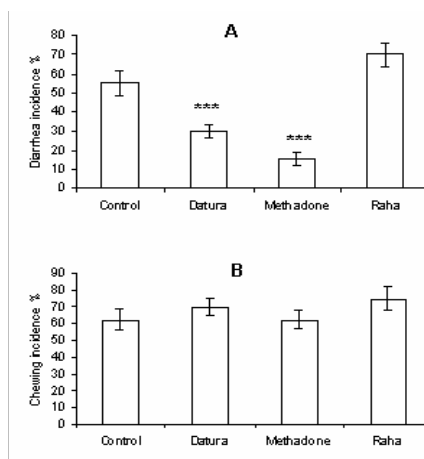
همان‌طور که در شکل ۳ نشان داده می‌شود از علائم قابل شمارش رفتار حرکت سگ خیس (A) و کاهش وزن (C) توسط داتوره به ترتیب به تعداد  $1/74 \pm 0/43$  و  $5/86 \pm 0/45$  درصد ایجاد شد که نسبت به گروه‌های کنترل خود (به ترتیب تعداد  $4/25 \pm 0/10$  و  $8/41 \pm 0/65$  درصد) با درصد احتمال  $p < 0/05$  معنادار بود. رفتار پریدن (B) توسط داتوره، متادون و رها به ترتیب به میزان

همان‌طور که در شکل ۳ نشان داده می‌شود از علائم قابل شمارش رفتار حرکت سگ خیس (A) و کاهش وزن (C) توسط داتوره به ترتیب به تعداد  $1/74 \pm 0/43$  و  $5/86 \pm 0/45$  درصد ایجاد شد که نسبت به گروه‌های کنترل خود (به ترتیب تعداد  $4/25 \pm 0/10$  و  $8/41 \pm 0/65$  درصد) با درصد احتمال  $p < 0/05$  معنادار بود. رفتار پریدن (B) توسط داتوره، متادون و رها به ترتیب به میزان

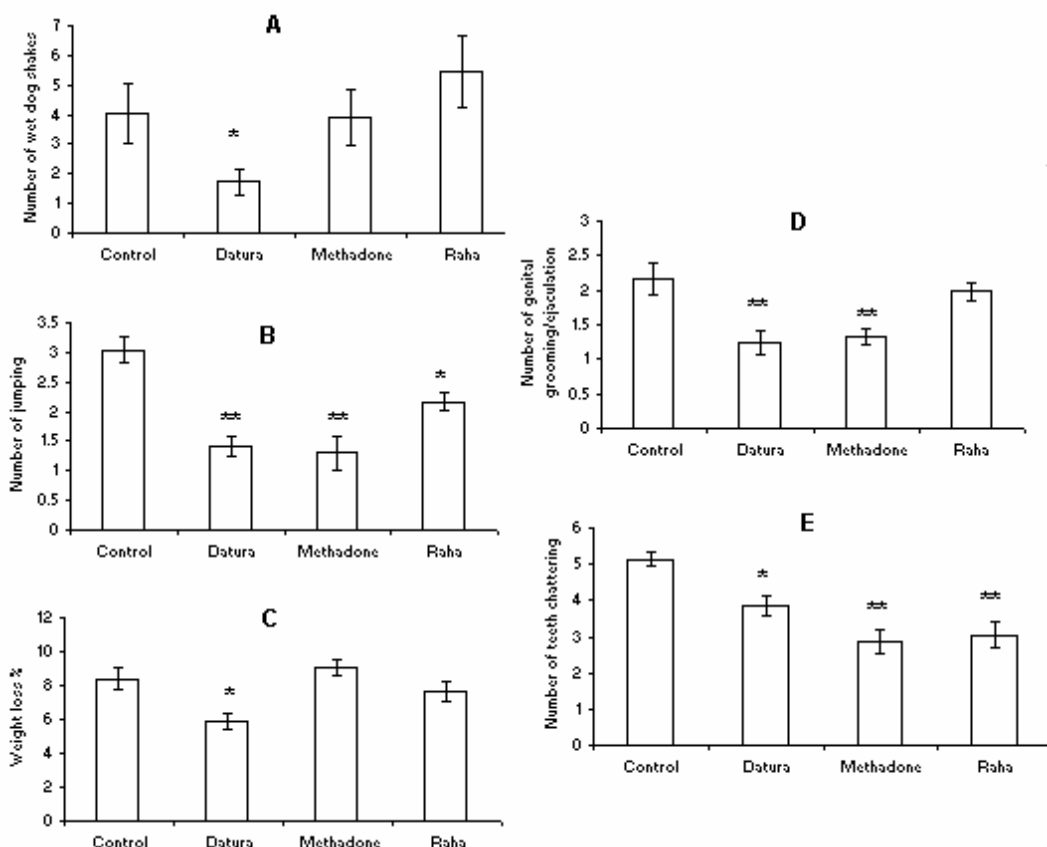


همان‌طور که در شکل ۴ (A) دیده می‌شود رفتار بروز اسهال توسط عصاره داتوره و متادون به ترتیب  $30 \pm 2/78$  و  $45 \pm 3/20$  درصد بود که نسبت به گروه کنترل ( $60 \pm 3/21$ ) با احتمال  $0/05$  و  $0/01$  معنادار بود.

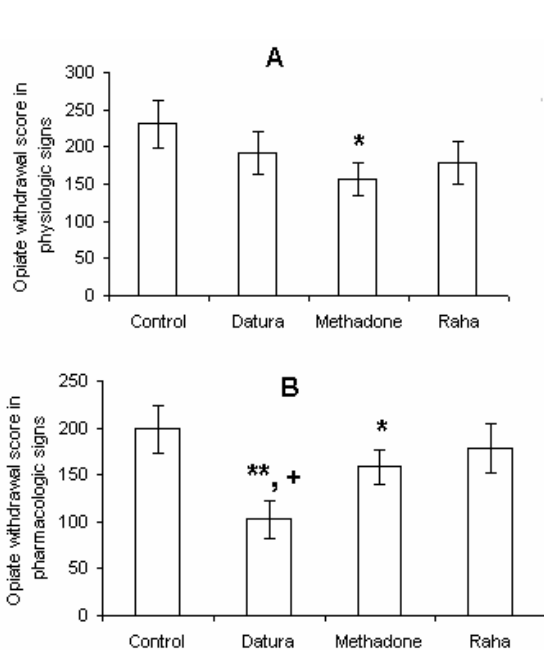
همان‌طور که قبلاً در مبحث روش‌ها توضیح داده شده به‌طور کلی اثربخشی یک‌دارو یا عصاره بر علائم سندرم ترک را از رابطه مقیاس سندرم ترک (Opiate withdrawal score) محاسبه می‌کنند. همان‌طور که در شکل ۵ (A و B) نشان داده می‌شود داروی متادون قادر است علائم سندرم ترک را هم به‌طور فیزیولوژیک و هم به‌طور فارماکولوژیک کاهش معنادار بدهد ( $p < 0/05$ ). علاوه بر این عصاره گیاه داتوره توانسته است علائم ترک فارماکولوژیک را به‌طور کاملاً بارزی نسبت به گروه کنترل کاهش دهد ( $p < 0/01$ ), این تفاوت حتی بین گروه متادونی و گروه داتوره با  $p < 0/05$  وجود دارد.



شکل ۳. مقایسه اثر عصاره گیاه داتوره با متادون و رها بر علائم قابل شمارش در سندرم ترک فارماکولوژیک. مقایسه اثر عصاره گیاه با داروهای متادون و رها بر علائم غیرقابل شمارش در سندرم ترک: همان‌طور که در قسمت A شکل نشان داده می‌شود درصد بروز رفتار اسهال توسط داتوره و متادون به شکل کاملاً بارزی کاهش یافته است. ستون‌ها میانگین  $\pm$  انحراف از میانگین درصد بروز رفتار هستند.  $n=40$  و علامت \*\*\* به معنی  $p < 0/001$  است.

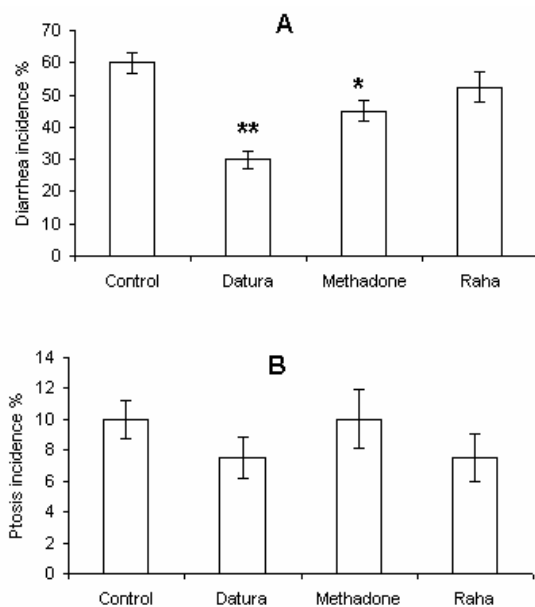


شکل ۴. مقایسه اثر عصاره گیاه داتوره با متادون و رها بر علائم غیرقابل شمارش در سندرم ترک فارماکولوژیک. مقایسه اثر متادون، رها با عصاره داتوره بر علائم قابل شمارش سندرم ترک فارماکولوژیک: همان‌طور که مشاهده می‌شود عصاره گیاه داتوره علائم سگ خیس، پرش، کاهش وزن، انزال و دندان قروچه (A-E) را به‌طور بارز کاهش داده است. علائم پرش، انزال و دندان قروچه توسط متادون و رها به‌طور بارز کاهش یافته است (E, D, B). ستون‌ها نشان‌دهنده میانگین تعداد (یا وزن)  $\pm$  انحراف از میانگین است.  $n=40$  و علامت \*, \*\* به ترتیب  $0/05$  و  $0/01$  است.



شکل ۶. مقایسه مقیاس سندرم ترک ( Opiate withdrawal score, OWS) بین گروه‌های مختلف با کنترل: (A): همان‌طور که شکل نشان می‌دهد تفاوت معنادار بین گروه متادونی با گروه کنترل در سندرم ترک فارماکولوژیک وجود دارد. (B): در سندرم ترک فارماکولوژیک تفاوت معنادار بین گروه‌های داتوره و متادون با گروه کنترل وجود دارد.  $n = 40$  در هر گروه دارویی. ستون‌ها میانگین مقیاس سندرم ترک  $\pm$  انحراف از میانگین است. علامت \* و \*\* معناداری در سطح  $p < 0.05$  و  $p < 0.01$  است. علامت + سطح معناداری با  $p < 0.05$  بین گروه داتوره و متادون است.

داتوره در سندرم ترک فیزیولوژیک نشان می‌دهد اثر متادون بارزتر از عصاره گیاه است. اولین نکته قابل توجه در علائم ترک فیزیولوژیک بروز ضعیف‌تر و ملایم‌تر آن‌ها نسبت به نوع فارماکولوژیک است که مشخصاً بخاطر آنتاگونیته کردن سریع گیرنده‌های مرفینی با نالوکسان در ترک فارماکولوژیک است. در مورد نوع و اثر قوی‌تر متادون نسبت به عصاره گیاه می‌توان گفت احتمالاً وجود تداخل گیرنده‌های مرفینی با این دارو نسبت به اثرات غیرمستقیم عصاره که از طریق آکالوئیدهای آنتی‌کولینرژیک است قابل توجیه باشد [۶]، چنانچه مشخص شده آنتاگونیته کردن سیستم کولینرژیک مرکزی می‌تواند در مهار بروز علائم مؤثر باشد [۱۳]، به این ترتیب که وجود هیوسین و اسکوپولامین به‌عنوان منبع غنی آنتی‌کولینرژیک در بذر گیاه داتوره می‌تواند توجیه مؤثری



شکل ۵. مقیاس سندرم ترک فیزیولوژیک و فارماکولوژیک مقایسه اثر متادون، رها با عصاره داتوره بر علائم غیرقابل شمارش سندرم ترک فارماکولوژیک: درصد وقوع اسهال توسط متادون و به شکل بارزتر توسط داتوره کاهش یافته است.  $n = 40$  و ستون‌ها نشان‌دهنده میانگین درصد بروز علامت  $\pm$  انحراف از میانگین است. علامت \*، \*\*  $p < 0.05$  و  $p < 0.01$  هستند.

### بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه مرفین به صورت خوراکی جهت معتاد کردن موش‌ها تجویز شد. چون حیوان آزادانه به ماده مخدر دسترسی دارد، بنابراین وابسته شدن موش‌ها به وابستگی انسان‌ها نزدیک‌تر است [۱۴]، مقایسه دوز مؤثره عصاره بذر گیاه داتوره در تحقیق حاضر با مطالعات قبل ما [۱۵]، که بر روی درد انجام گرفته بود نشان‌دهنده بالاتر بودن این دوز در تخفیف علائم سندرم ترک نسبت به تخفیف درد است. با توجه به این‌که آکالوئیدهای این عصاره جزء اصلی این گیاه در اکثر اثرات آن گزارش شده است [۱۶ و ۱۷]، می‌توان نتیجه گرفت اثر این آکالوئیدها در تخفیف علائم سندرم ترک با دوز بالاتری نسبت به سایر علائم ظهور می‌کند. مقایسه بروز علائم سندرم ترک فیزیولوژیک نشان می‌دهد علائم غیرقابل شمارش جویدن و اسهال نسبت به علائم قابل شمارش انزال و دندان قروچه به میزان بارزتری توسط متادون و داتوره کاهش یافته است. مقایسه مقیاس سندرم ترک ( Opiate withdrawal score, OWS) اثرات متادون و

آنتی‌کولینرژیک نسبت به آگونیست‌های ضعیف اوبیوئیدی بر روند وابستگی و اعتیاد باشد.

در نهایت از مطالعه حاضر می‌توان چنین نتیجه گرفت که در مقایسه با داروی متادون، علی‌رغم اثرات پراکنده عصاره گیاه بر کمیت‌های سندرم ترک فیزیولوژیک در کل اثر آن بر این کمیت‌ها بارز نیست. اما بررسی اثر داروی متادون و عصاره گیاه بر کمیت‌های سندرم ترک فارماکولوژیک اثر معنادارتر عصاره را بر این کمیت‌ها نشان می‌دهد. تحقیقات تکمیلی برای بررسی ترکیب مؤثره عصاره و مسیر آبخاری دقیق این ترکیب بر روند وابستگی به مرفین مد نظر بوده که در مطالعات بعدی انجام خواهد گرفت.

### تشکر و قدردانی

این مقاله نتیجه یک طرح تحقیقاتی است که با حمایت مادی و معنوی مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه شاهد انجام پذیرفته‌است. بدین‌وسیله نویسندگان این مقاله از حمایت مالی و زحمات بی‌شائبه این مرکز سپاسگزاری می‌کند. همچنین نویسندگان مقاله از زحمات خانم فریبا دانشکده پزشکی شاهد که در تهیه و خالص‌سازی عصاره گیاه زحمات فراوانی کشیده‌اند قدردانی می‌کند

### منابع

1. Chang KJ, Hazum E, Killian A, Cuatrecasas P. Interactions of ligands with morphine and enkephalin receptors are differentially affected by guanine nucleotide. *Mol Pharmacol*. 1981;20(1):1-7.
2. Griffin MT, Law PY, Loh HH. Involvement of both inhibitory and stimulatory guanine nucleotide binding proteins in the expression of chronic opiate regulation of adenylate cyclase activity in NG108-15 cells. *J Neurochem*. 1985;45(5):1585-9.
3. Mamiya T, Noda Y, Ren X, Hamdy M, Furukawa S, Kameyama T, Yamada K, Nabeshima T. Involvement of cyclic AMP systems in morphine physical dependence in mice: prevention of development of morphine dependence by rolipram, a phosphodiesterase 4 inhibitor. *Br J Pharmacol*. 2001; 132(5):1111-7.
4. Johnson SM, Fleming WW. Mechanisms of cellular adaptive sensitivity changes: applications to opioid tolerance and dependence. *Pharmacol Rev*. 1989; 41(4):435-88.
5. Inturrisi CE. Pharmacology of methadone and its isomers. *Minerva anestesiol*. 2005; 7-8: 435-7.

در مهار بروز علائم باشد [۱۱]، کاهش بارز علائم سندرم ترک فارماکولوژیک توسط متادون و خصوصاً عصاره گیاه به اهمیت نقش این گیاه در تخفیف این علائم می‌پردازد. اثر بطنی و جزئی داروی رها (Raha) بر روند بروز علائم ترک فارماکولوژیک به نظر می‌رسد علی‌رغم ترکیبات مؤثره این داروی گیاهی که به نظر کارآمد می‌آیند احتمال نامتناسب بودن (کم یا زیاد) درصد این ترکیبات در تشکیل این دارو و یا احتمال اثر بخشی بهتر این دارو بر کاهش وابستگی‌های روانی اعتیاد باشد، که لازم به تحقیقات بیشتر است. به هر حال بررسی و مقایسه داده‌های حاصل از علائم ترک فارماکولوژیک قابل شمارش نشان می‌دهد که علائم پرش، انزال و دندان قروچه به شکل بارز توسط متادون و داتوره و علائم حرکت سگ خیس و کاهش وزن اختصاصاً توسط داتوره کاهش می‌یابند. از علائم غیرقابل شمارش اسهال توسط متادون و به شکل بارزتر توسط داتوره کاهش یافته‌است. مقایسه این یافته‌ها از طریق مقیاس سندرم ترک نشان می‌دهد که عصاره گیاه به شکل عمومی‌تر و بارزتر بخصوص در مورد علامت اسهال مؤثر واقع شده‌است. از طرفی مقایسه نوع علائم نشان می‌دهد که گیاه داتوره بر علائم ترک اتونومیک (اسهال) مؤثرتر واقع شده‌است. با توجه به مکانیسم‌های مؤثره داروی متادون که به‌عنوان یک داروی مخدر ضعیف شده‌است، می‌توان نتیجه گرفته که به احتمال زیاد این دارو بر مدارهای نرونی اوبیوئیدی سیستم لیمبیک به‌عنوان جایگاه اصلی بروز رفتار مؤثر بوده‌است [۶۵]، از طرفی مقایسه داده‌های عصاره گیاه حاکی از اثر آکالوئیدهای گیاه نه تنها از طریق سیستم لیمبیک بلکه از طریق مدارهای نرونی مؤثر بر سیستم اتونومیک (ساقه مغز) بوده که توانسته‌است بر روند فعالیت آن‌ها مؤثر باشد. در تأیید مطلب فوق توجه خواننده مقاله را اولاً به این موضوع جلب می‌کند که آکالوئیدهای بذر گیاه داتوره سرشار از انواع مواد آنتی‌کولینرژیک بوده [۱۲]، دوم این‌که انواع آنتی‌کولینرژیک‌ها قادرند هم از طریق سیستم لیمبیک [۱۸]، و هم از طریق مراکز تنظیم سیستم اتونومیک بر فعالیت این سیستم‌ها مؤثر باشند [۱۹]، به این ترتیب شاید بتوان گفت مقیاس سندرم ترک (OWS) بارزتر عصاره گیاه داتوره نسبت به داروی متادون عمومی‌تر عمل کردن آکالوئیدهای آن در نقاط مختلف مغز [۲۰ و ۲۱]، و همچنین غیراختصاصی‌تر عمل کردن سیستم سیگنالینگ

15. Khalili M, Atyabi M. Antinociceptive effects of oral and interaperitoneal administration of alcoholic *Datura Stramonium* seeds extract in male rats. I. J. Phar. Resar. 2004;4: 231-236.
16. Hoesinzadeh H, Ramezani M, Salmani G. Antinociceptive, anti-inflammatory and acute toxicity effects of *Zataria multifera* Boiss extract in mice and rat. *Journal of Ethnopharmacology.*, 2000; (73) 379-385
17. Andrew A, Chevallier MN. The encyclopedia of medicinal plant. London dorling Kindersley book, 1996; 171
18. Smith JE, Co C, Lane JD. Limbic acetylcholine turnover rates correlated with rat morphine-seeking behaviors. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1984; 3: 429-42.
19. Smith JE, Co C, Lane JD. Limbic muscarinic cholinergic and benzodiazepine receptor changes with chronic intravenous morphine and self-administration. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1984; 3: 443-50.
20. Schurr A, Rigor BM, Strong R, Gottesfeld Z. The cholinergic system in rat striatum during morphine tolerance and dependence. *Life. Sci.* 1983; 33: 2521-5.
21. Contreras E, Tamayo L, Quijada L. Partial inhibition of abstinence stdrome in morphine tolerant-dependent mice folloing pharmacological denervation. *Arch. Int. Pharmacol. Thre.* 1987;1 124-33.
6. Pierce TL, Hope W, Raper C. The induction and quantitation of methadone dependence in the rat. *J pharmacol Toxicol Methods.* 1996; 3: 137-46.
۷. خراسانی، ع.، مخزن الادویه، انتشارات آموزش انقلاب اسلامی، (۱۳۷۱) ۳۲۴-۳۲۵
8. Zargari A. Medicinal Plants, vol 1. Tehran University, Tehran, 1994, pp. 91-102.
9. Schulman ML., Bolton LA. *Datura* seed intoxication in two horses. *J SAfr Vet Assoc.* 1998; 69 (1): 27-9
10. Piva G., Piva A. Anti-nutritional factors of *Datura* in feedstuffs. *Plant toxin* 1995; (4) 238-41.
11. Miraldi E, Masti A, Ferri S, Barni Comparini I. Distriution of hyoscyamine and scopolamine in *Datura stramonium*. *Fitoterapia.* 2001; 6: 644-8.
12. Schulman ML., Bolton LA., *Datura* seed intoxication in two horses. *J SAfr Vet Assoc.* 1998. 69 (1): 27-9.
13. Bucéfusco JJ, Zhang LC, Shuster LC, Jonnala RR, Gattu M. Prevention of precipitated withdrawal symptoms by activating central cholinergic systems during a dependence-producing schedule of morphine in rats. *Brain Res.* 2000 3;852(1):76-83.
14. Badavy AA, Evans CM. Production of tolerance and physical dependence in the rat by simple administration of morphine in drinking water. *Br. J. Pharmacol.* 1982; 75: 485-491.

Archive of SID