

بررسی اثر حاد عصاره تاناستوم بر علائم قطع مصرف مرفین در موش‌های سوری نربالغ

علیرضا عبداللہی نیا¹، نسرین حیدریه^{2*}، مریم خوش‌سخن²

تاریخ پذیرش: 90/9/16

تاریخ دریافت: 90/6/21

چکیده

زمینه وهدف: در حال حاضر استفاده از گیاهان داروئی جهت کاهش علائم سندرم ترک مواد مخدر و تسهیل روند ترک کاربرد چشمگیری پیدا کرده است. از آنجائیکه تاناستوم پارتنیوم (*Tanacetum parthenium*) اثرات ضد دردی است هدف این تحقیق بررسی اثر حاد عصاره‌های تاناستوم بر علائم قطع مصرف مرفین در موش سوری نربالغ می‌باشد

مواد و روش کار: در این تحقیق 42 سر موش سوری بالغ نژاد NMRI با محدوده وزنی 2 ± 30 گرم، به دو گروه اصلی شاهد (سالین) و مرفین، تقسیم شدند. گروه مرفین دارای 4 زیر گروه بودند که به روش مزن طی 3 روز و در هر روز 3 نوبت با فواصل 6 ساعت، به ترتیب دوزهای 10، 20 و 40 و در روز چهارم یک نوبت دوز 40 mg/kg مرفین را به صورت زیر جلدی دریافت نمودند. گروه شاهد نیز طی این مدت با همان حجم، فقط سالین دریافت کردند. در همه گروه‌ها جهت القاء سندرم ترک، 3 ساعت پس از آخرین تزریق، یک دوز نالوکسان 5 میلی گرم بر کیلوگرم به صورت درون صفاقی تزریق شد. به سه زیر گروه مرفین 30 دقیقه قبل از تزریق نالوکسان، عصاره تاناستوم (کد گرفته توسط هرباریوم دانشگاه) با دوزهای 10، 25 و 50 mg/kg به صورت داخل صفاق تزریق گردید. گروه کنترل، حلال تاناستوم (سالین) را دریافت کردند. در کلیه گروه‌ها پس از تزریق نالوکسان، علائم قطع مصرف مرفین، شامل پرش، ایستادن روی دوبا، صعود کردن از دیواره و کاهش وزن به مدت نیم ساعت بررسی گردید.

نتایج: یافته‌ها نشان دادند در موش‌های وابسته به مرفین، تاناستوم در دوز 50 mg/kg به صورت حاد، در علائم قطع مصرف مرفین مانند پرش و ایستادن روی دوبا با $p < 0.01$ ، صعود کردن از دیواره و از دست دادن وزن با $p < 0.001$ کاهش معنی‌داری ایجاد کرد.

نتیجه‌گیری: این نتایج احتمالاً ناشی از اثرات شبه اپیوئیدی تاناستوم می‌باشد.
کلمات کلیدی: مرفین، نالوکسان، تاناستوم، موش سوری

1- دانشجوی کارشناسی ارشد دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم

* 2- عضو هیات علمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم

مقدمه

دخالت سیستم سروتونرژیک توسط عصاره و تاثیر عصاره بر جلوگیری از رها سازی اسید آراشیدونیک وجود دارد (8). بنابراین بر اساس اثرات ضد دردی و ضد التهابی این گیاه و نیز وجود موثره مختلف موجود در آن، این گیاه احتمالا می تواند بر علائم ناشی از قطع مصرف مرفین اثر داشته باشد. لذا در این مطالعه، اثر عصاره هیدروالکلی گل و سر شاخه های این گیاه با دوزهای مختلف در مدل تجربی بر علائم ناشی از قطع مصرف مرفین مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها

این مطالعه بر روی 42 سر موش سوری نر بالغ نژاد NMRI با محدوده وزن 2 ± 30 گرم انجام شد موش ها تحت شرایط محیطی دما 2 ± 22 درجه سانتیگراد و 12 ساعت روشنایی و 12 ساعت تاریکی با دسترسی آزاد به غذا و آب نگهداری شدند و 3 روز قبل از شروع آزمایش جهت سازگاری به اتاق رفتاری منتقل و همان شرایط برای آنها فراهم گردید.

گیاه *Tanacetum parthenium* در اواخر خرداد سال 1390 از منطقه تنگه صباد اطراف شهر جمع آوری و در سایه خشک گردید و توسط سرکار خانم دکتر خوش سخن شناسایی و به آن کد شناسایی داده شد. وبا استفاده از دستگاه سوکسله عصاره گیری شده و به منظور حذف حلال (متانول 70%) به دستگاه روتاری منتقل و در پایان عصاره غلیظ مومی شکل بدست آمده راداخل ظرف تیره درب دار ریخته و داخل یخچال فریزر در دمای 17- نگهداری شد. در این مطالعه، موشها به 2 گروه اصلی شاهد (سالین) و مرفین تقسیم شدند گروه مرفین دارای 4 زیر گروه بود. گروه مرفین به روش مزمن به مدت 4 روز، دوزهای افزایش یابنده ای از مرفین (10، 20 و 40 میلی گرم بر کیلوگرم) که در سالین حل شده بود را با فواصل زمانی 6 ساعت به صورت زیر جلدی دریافت کرده و در آنها وابستگی ایجاد شد. دوز بالاتر در تزریق بعد از ظهر برای به حداقل رساندن هر گونه سندرم محرومیت در طی شب در نظر گرفته شده بود و در روز چهارم فقط یک دوز

مرفین سالها است که بعنوان یک داروی کاهش دهنده درد مورد استفاده قرار می گیرد. استفاده مکرر از مرفین و سایر اپیوئیدها باعث ایجاد وابستگی (اعتیاد) و تحمل (کاهش اثر مواد) در فرد می شود که در بروز این پدیده ها سیستم عصبی درگیر می باشند. امروزه، وابستگی به اپیوئیدها یکی از بزرگترین مشکلات جوامع است و از مسائل عمده در رابطه با ترک اپیوئیدها، بروز علام سندرم ترک مثل، دردهای عضلانی، تحریک پذیری شدید عصبی، تشنج، اسهال، اضطراب و... می باشند. شدت بروز این عوارض در بعضی از معتادین به قدری رنج آور و غیر قابل تحمل است که باعث گرایش مجدد به مصرف مواد مخدر در فرد می شود (1). از آنجا که، هنوز مکانیسم دقیق بروز اعتیاد مشخص نشده است و پیچیده بودن مکانیسم آن باعث شده اکثر روش های موجود جهت درمان معتادین موثر نبوده و خطر بازگشت به سمت این مواد حتی سالها پس از ترک، وجود داشته باشد. در سالهای اخیر، با روشن شدن عوارض جانبی و زیانبخش داروهای شیمیایی، گرایش جدیدی به استفاده از داروهای گیاهی، جهت کاهش علائم قطع مصرف مواد مخدر ایجاد شده است (2). مطالعات بسیاری نشان می دهند که مصرف گیاهان دارویی می تواند علائم قطع مصرف مواد مخدر را کاهش دهد (3). در این میان گیاه *Tanacetum parthenium* به دلیل خواص تسکینی و آرامبخشی مورد توجه می باشد. در طب سنتی در درمان میگرن و آرتریت بکار می رود (4). وجود ترکیباتی مثل کامفور و مونوترپن ها در عصاره، این امکان را که عصاره دارای تاثیر ضد دردی مرکزی باشد را قوت می بخشد (5). همچنین اثر ضد دردی و ضد التهابی ترکیب سزکوئی ترپن لاکتون پارتولید، که یک ترکیب استخراج شده از این گیاه است نیز در تست درد ناشی از اسید استیک به اثبات رسیده است (6). ترکیب سزکوئیترپن مونوترپنس در این گیاه به نام پنینین دارای اثرات سرخوشی آور و خواب آلودگی خفیف می باشد (7). گزارشات متعددی مبنی بر

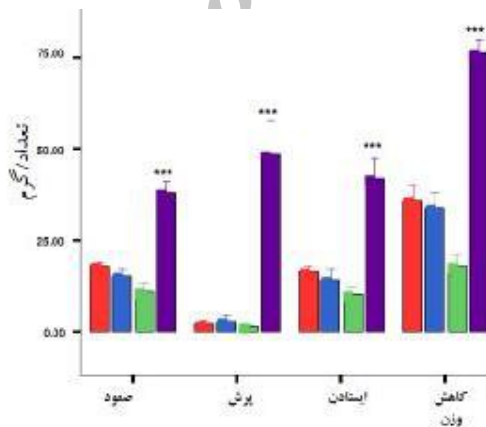
تجزیه و تحلیل از طریق آزمون‌های آماری واریانس یک طرفه (one-way ANOVA) و مقایسه دو به دو گروه‌ها از طریق آزمون توکی انجام گرفت و سطح معنی‌دار $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

بررسی علائم قطع مصرف در گروه‌های مختلف: تفاوت معنی‌داری بین گروه دریافت‌کننده مرفین + نالوکسان با گروه‌های intact دریافت‌کننده سالین به تنهایی و سالین + نالوکسان در علائم قطع مصرف وجود داشت ($p < 0.001$). این علائم شامل بالا رفتن از دیواره (صعود کردن)، پرش، ایستادن روی دو پا و از دست رفتن وزن بدن می‌باشند. در بررسی‌های بعدی، گروه مرفین + نالوکسان بعنوان گروه کنترل در نظر گرفته شد.

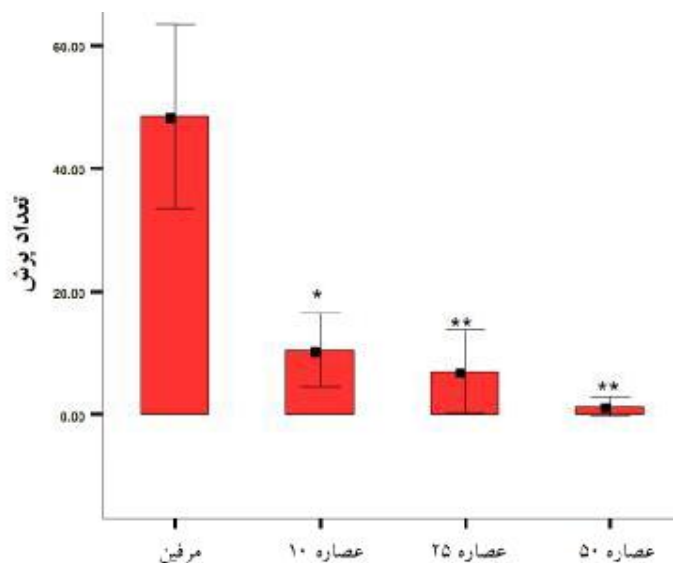
40 میلی گرم بر کیلوگرم مرفین تزریق گردید. گروه شاهد نیز در این مدت حلال مرفین (سالین) دریافت کرد. به 3 زیرگروه از گروه مرفین نیم ساعت قبل از تزریق نالوکسان، عصاره با دوزهای 10، 25 و 50 میلی گرم بر کیلوگرم، که در سالین حل شده بود به صورت داخل صفاقی تزریق گردید. زیرگروه چهارم نیم ساعت قبل از تزریق نالوکسان، حلال عصاره (سالین) دریافت کردند (گروه کنترل).

در تمامی گروه‌ها، جهت ایجاد سندرم ترک، 3 ساعت پس از آخرین تزریق (تزریق روز چهارم)، نالوکسان با دوز 5 میلی گرم بر کیلوگرم تزریق گردید و بلافاصله پس از تزریق نالوکسان، موشها درون استوانه‌ای شفاف، به قطر 25 و ارتفاع 50 سانتیمتر قرار داده و به مدت نیم ساعت علائم ترک اعتیاد از قبیل پرش، ایستادن روی دوپا، بالا رفتن از دیواره (صعود کردن) و کاهش وزن برای آن موش شمارش و ثبت گردید.

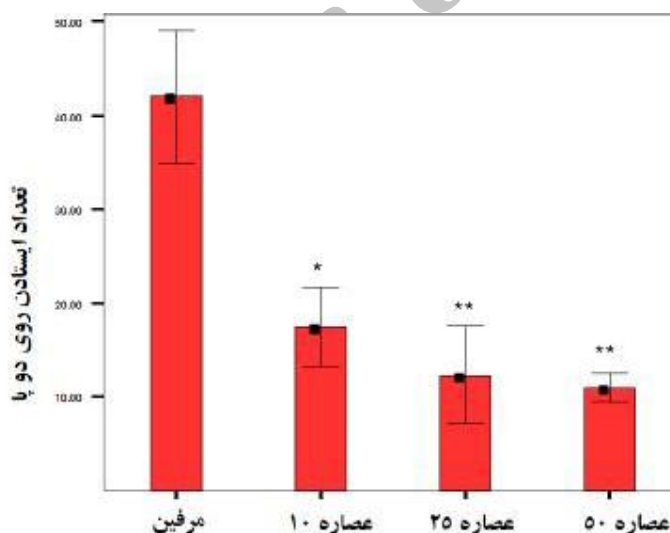


شکل 1: علائم قطع مصرف در گروه‌های دریافت‌کننده مرفین + نالوکسان، سالین + نالوکسان، دریافت‌کننده سالین به تنهایی و بدون تزریق نشان داده شده است. این علائم شامل بالا رفتن از دیواره، پرش، ایستادن روی دو پا و کاهش وزن بدن می‌باشند. نمودارها به صورت میانگین \pm انحراف معیار استاندارد می‌باشند ($p < 0.001$).

دوزهای مختلف عصاره تاناستوم (10، 25 و 50 میلی گرم بر کیلوگرم) قبل از نالوکسان سبب کاهش تعداد پرش ناشی از قطع مصرف مرفین در موش سوری نر بالغ شدند. تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های دریافت‌کننده عصاره و گروه دریافت‌کننده مرفین + نالوکسان وجود داشت (شکل 2). ($p < 0.05$, $**p < 0.01$).

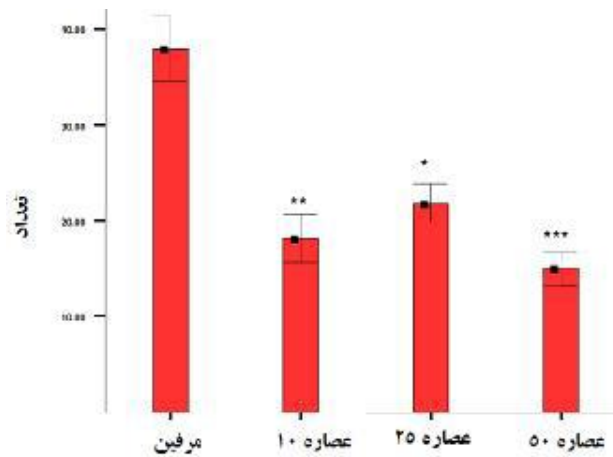


شکل 2: اثر دوزهای مختلف عصاره تاناستوم (10، 25 و 50 میلی گرم بر کیلوگرم) بر تعداد دفعات پش در هنگام قطع مصرف مرفین در مقایسه با گروه کنترل نشان داده شده است. نمودارها به صورت میانگین \pm انحراف معیار استاندارد می‌باشند. (* $p<0.05$, ** $p<0.01$)



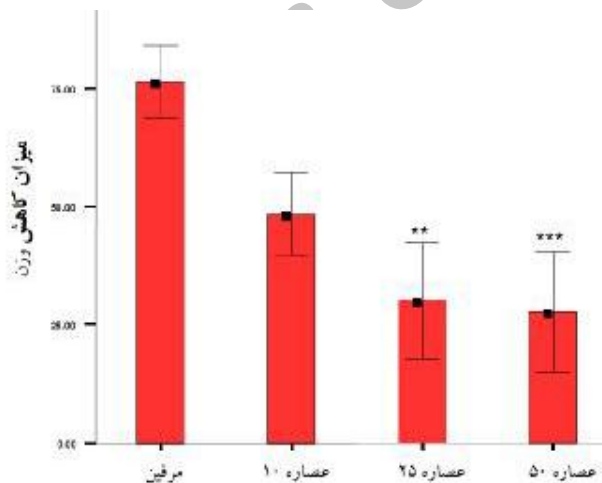
شکل 3: اثر دوزهای مختلف عصاره تاناستوم (10، 25 و 50 میلی گرم بر کیلوگرم) بر تعداد دفعات ایستادن روی دو پادرنهنگام قطع مصرف مرفین در مقایسه با گروه کنترل نشان داده شده است. نمودارها به صورت میانگین \pm انحراف معیار استاندارد می‌باشند. (* $p<0.05$, ** $p<0.01$)

دوزهای مختلف عصاره تاناستوم (10، 25 و 50 میلی گرم بر کیلوگرم) قبل از نالوکسان سبب کاهش تعداد بالا رفتن از دیواره ناشی از قطع مصرف مرفین در موش سوری نر بالغ شدند. تفاوت معنی داری بین گروه‌های دریافت‌کننده عصاره و گروه دریافت‌کننده مرفین + نالوکسان وجود داشت (شکل 4) (* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$).



شکل 4: اثر دوزهای مختلف عصاره تاناستوم (10، 25 و 50 میلی گرم بر کیلوگرم) بر تعداد دفعات بالارفتن از دیواره در هنگام قطع مصرف مرفین در مقایسه با گروه کنترل نشان داده شده است. نمودارها به صورت میانگین \pm انحراف معیار استاندارد می‌باشند. ($p < 0.05$ ، $p < 0.01$ ، $p < 0.001$) (***)

دوزهای مختلف عصاره تاناستوم (10، 25 و 50 میلی گرم بر کیلوگرم) قبل از نالوکسان سبب جلوگیری از کاهش وزن ناشی از قطع مصرف مرفین در موش سوری نر بالغ شدند. تفاوت معنی داری بین گروه‌های دریافت‌کننده عصاره و گروه دریافت‌کننده مرفین + نالوکسان وجود داشت (شکل 5). ($p < 0.01$ ، $p < 0.001$) (***)



شکل 5: اثر دوزهای مختلف عصاره تاناستوم (10، 25 و 50 میلی گرم بر کیلوگرم) بر کاهش وزن در هنگام قطع مصرف مرفین در مقایسه با گروه کنترل نشان داده شده است. نمودارها به صورت میانگین \pm انحراف معیار استاندارد می‌باشند. ($p < 0.01$ ، $p < 0.001$) (***)

بحث و نتیجه گیری

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که تزریق عصاره گیاه تاناستوم با دوزهای 10mg/kg، 25 و 50 سی دقیقه قبل از تزریق نالوکسان کاهش معنی‌داری بر تعداد پرش، بالارفتن ازدیواره، ایستادن روی دوپاواز دست رفتن وزن موشهای وابسته به مرفین در مقایسه با گروه کنترل دارد. تحقیقات حاکی از آن است تاناستوم باعث کاهش شدت عوارض میگرد (درد مزمن مرکزی) می‌شود (9). مطالعه‌ای نشان داد تجویز خوراکی عصاره این گیاه باعث ایجاد اثرات ضد درد و ضد التهابی در موشها شده و پارتولید به عنوان جزء فعال عصاره این تاثیرات را داشته و واین اثر با تزریق نالوکسان (آنتاگونیست اپیوئیدی) برگشت داده می‌شود (6). مطالعات بعدی مشخص نمودند عصاره آبی گیاه موجب فعالیت ضد درد محیطی و مرکزی شده و همچنین موجب تقویت خواب می‌گردد و ترکیب پنین عصاره دارای اثر خواب آلودگی خفیف می‌باشد. (8). از سوی فلاونوئید آپیجین (آپی ژنین) دارای خواص ضد اضطرابی است به عنوان فعال کننده دستگاه عصبی مرکزی، با تحریک سیستم مداخله کننده در اضطراب، اثر خود را در سطح گیرنده گابای GABA_A اعمال کرده و اثرات شبه بنزودیازپینی از خود بروز داده و دارای اثر آرام بخشی است (10 و 11 و 12). از آنجا که دوزهای عصاره هیدروالکلی بکار رفته در این آزمایش عصاره با وجود این آپیجین و پنین‌ها می‌باشد لذا احتمالاً عصاره با وجود این ترکیبات می‌تواند در هنگام قطع مصرف مواد مخدر با کاهش اضطراب و ایجاد آرامش منجر به کاهش علائم قطع مصرف شود. بررسی‌ها نشان می‌دهند قطع مصرف مرفین، باعث کاهش شدید سروتونین در چندین ناحیه CNS از جمله هسته‌های رافه پستی می‌شود و همچنین تحریک الکتریکی هسته رافه پستی، آزاد سازی سروتونین را افزایش داده و سروتونین در هیپوتالاموس منجر به تحریک آزاد سازی انکفالین‌ها شده و علائم قطع مصرف کاهش می‌یابد بنابراین به نظر می‌رسد که سروتونین یکی از فاکتورهای است که در تغییرات فیزیولوژیک

ورفتارهای ایجاد شده در مراحل ترک مصرف اپیوئیدها دخالت دارد (13 و 14 و 15). از آنجائی که گزارشات متعددی مبنی بر تداخل سیستم سروتونرژیک و عصاره تاناستوم در بروز بی‌دردی وجود دارد (16 و 17). لذا با توجه به موارد بیان شده می‌توان چنین توجیه کرد که عصاره باعث آزاد سازی سروتونین شده و علائم قطع مصرف را کاهش داده است. تحقیقات نشان می‌دهند که فلاونوئیدها، از طریق تداخل با سیستم اپیوئیدی اثرات ضد درد دارند (18) و در تحقیقی نشان داده شد که تزریق نالوکسان بعنوان آنتاگونیست گیرنده‌های اپیوئیدی باعث کاهش اثرات ضد درد عصاره گردیده و بیان شد که احتمالاً بخشی از اثرات ضد درد عصاره ناشی از اعمال اثری مشابه سیستم اپیوئیدی است (17). لذا با توجه به اینکه در طی تزریق مزمن مرفین، اپیوئیدهای درون‌زا از جمله مت‌انکفالین‌ها کاهش می‌یابند و این کاهش در هنگام قطع مصرف با تزریق نالوکسان به صورت پردردی ظاهر می‌شود و عصاره توانسته است از بروز این علائم جلوگیری کند می‌توان با احتمال زیاد مطرح کرد که برخی از ترکیبات عصاره مانند فلاونوئید و پارتولید با داشتن خواص شبه اپیوئیدی توانسته جایگزین اپیوئیدهای درون‌زا شده و مانع از بروز درد شود بدین طریق باعث کاهش علائم قطع مصرف مرفین می‌گردد (19 و 20). در جمع بندی موارد مطرح شده می‌توان بیان کرد که عصاره از طریق مکانیسم‌های گوناگون باعث کاهش بروز علائم سندرم ترک مرفین می‌شود که مهمترین آنها، مکانیسم‌های گابارژیک، اپیوئیدی و سروتونرژیک است.

منابع

1. Esmaeili MH, Parivar K, Yaghmaei P, Abbasi E, Jahani HH. Effect of *Matricaria chamomilla* extract injection into paraventricular nucleus on morphine withdrawal signs in rats, *Journal of zanzan university of medical sciences and health services*. 2006;14(55): 9-16.
2. Esmaeili MH, Honarvaran F, Kesmati M, Jahani Hashemi H, Jaafari H, E Abbasi. Effects of *Matricaria Chamomilla* extract on morphine withdrawal syndrome in mice. *The Journal of Qazvin University of medical Sciences*. 2007;11(2): 13-18.
3. Sahraei H, Faghih-Monzavi Z, Fatemi SM, Pashaei-Rad S, Shams J, Ghoshooni H. Effects of *Papaver rhoeas* extract on the expression and development of morphine – induced behavioral sensitization in mice. *Physiol and Pharmacol*. 2006;6(2): 151-8.
4. Cady RK, Schreiber CP, Beach ME, Hart CC. Gelstat migraine (sublingually administered feverfew and ginger compound) for acute treatment of migraine when administered during the mild pain phase. *Med Sci Monit*. 2005;11(9): 65-69.
5. El-Shamy AM, El-Hawary SS, Rateb ME. Quantitative estimation of parthenolide in *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz-Bi. Cultivated in Egypt. *J AOAC Int*. 2007;90(1): 21-7.
6. Jain NK, Kulkarni SK. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Tanacetum parthenium* L. extract in mice and rats. *J Ethnopharmacol*. 1999;68(1-3): 251-9.
7. Hendricks H, Bos R, Woerdenbag H. The essential oil of *Tanacetum parthenium* (L.). *Flavor and Fragrance*. 1996;11: 367-71.
8. Freydouni M, Etemadi L, Borouk A. Analgesic effect of flower and leaf extracts of *Tanacetum parthenium* using formalin test in mice. *Physiology and Pharmacology*. 2002;5(2): 189-198.
9. Palevitch D, Earon G, Carasso R. Feverfew (*Tanacetum parthenium*) as a prophylactic treatment for migraine: A double-blind placebo-controlled study. *Phytotherapy Res*. 1997;11: 508-11.
10. Campbell EL, Chebib M, Johnston GAR. The flavonoid epigallocatechin gallate blocks steroid, benzodiazepine and GABA actions at GABA(A) receptor more potently than apigenin. *Clinical and Experimental Pharmacology and Toxicology*. 1999;6: 109-115.
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. *J Pharm Pharmacol*. 1999;51(5): 519-26.
12. Salgueiro JB, Ardenghi P, Dias M, Ferreira MB, Izquierdo I, Medina JH. Anxiolytic natural and synthetic flavonoid ligands of the central benzodiazepine receptor have no effect on memory tasks in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 1997;58(4): 887-91.
13. Tao R, MA Z, Auerbach SB. Alteration in serotonin release in rat dorsal raphe nucleus after prolonged exposure to morphine. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1998;286: 481-488.
14. Wu CC, Chen JYR, Tao PL, Chen YA, Yeh GC. Serotonin reuptake inhibitors attenuate morphine withdrawal syndrome in neonatal rats passively exposed to morphine. *European Journal of Pharmacology*. 2005;512(1): 37-42.
15. Alaei H, Pourshanzari AA, Rafati A. Electrical stimulation of nucleus raphe dorsalis change morphine self – administration and withdrawal symptoms in rats. *Pathophysiology*. 2002;9(1): 1-5.
16. Hewlett MJ, Begley M, Groenewegen WA, Heptinstall S, Knight D, May J, et al. Sesquiterpen lactones from Feverfew (*Tanacetum parthenium*) isolation structural revision activity against human blood platelet function and implication for migraine therapy. *Chem Soc*. 1996;16: 1979-1986.
17. Fereidoni M, Etemadi L. Involvement of Opioidergic and Serotonergic systems in the anti-nociceptive effect of *Tanacetum parthenium*. *Physiology and Pharmacology*. 2008;12(2): 115-120.
18. Thirugnanasambantham P, Viswanathan S, Ramaswamy S, Krishnamurthy V, Mythirayee CI, Ramachandran S, Kameswaran L. Involvement of calcium in flavonoid analgesia. *Eur J Pharmacol*. 1988;152(3): 367-9.
19. Law PY, Loh HH, Wei LN. Insights into the receptor transcription and signaling: implications in opioid tolerance and dependency. *Neuropharmacology*. 2004;47(1): 300-11.
20. Sadée W, Wang D, Bilsky EJ. Basal opioid receptor activity, neutral antagonists and therapeutic opportunities. *Life Sci*. 2005;76(13): 1427-37.