

تأثیر عصاره پوست قرمز پسته بر بروز علائم سندرم ترک مرفین در موش های صحرائی نر وابسته به مرفین

تاج پری کلانتری پور^{۱*}، مینا مبشر^۲، مجید اسدی شکاری^۳، شاهرخ رفتاری^۴

۱- عضو هیات علمی دانشکده پرستاری و مامایی دانشگاه آزاد واحد کرمان ۲- پزشک عمومی ۳- عضو هیات علمی مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان ۴- کاردان دامپزشکی

سابقه و هدف: گیاه پسته جزء گیاهان خوراکی است که در طب سنتی خواص متعددی برای آن شناخته شده است. بخش های مختلف این گیاه در درمان بسیاری از بیماریها کاربرد دارد. هدف از این مطالعه با توجه به مشاهدات تجربی اولیه اثر عصاره پوست این گیاه در کاهش علائم سندرم ترک مرفین در موشهای صحرائی نر می باشد.

مواد و روشها: مطالعه بصورت تجربی بر روی ۱۷۶ سر موش صحرائی نر بالغ از نژاد NMARI انجام شد. حیوانات در سه دسته جهت تزریق حاد عصاره، گاوژ حاد عصاره و گاوژ مزمن عصاره تقسیم شدند. به منظور ایجاد وابستگی به مرفین در حیوانات، مرفین در غلظتهای مناسب بمدت ۱۴ روز به آب آشامیدنی آنها افزوده گردید. غلظتهای ۰/۲، ۰/۱ و ۰/۳ میلی گرم در میلی لیتر و هر کدام برای ۴۸ ساعت و غلظت ۰/۴ میلی گرم در میلی لیتر برای بقیه روزها استفاده گردید. در روز پانزدهم نالوکسان بمیزان ۲mg/kg/sc به موشها تزریق گشته و علائم سندرم ترک بررسی شد.

یافته ها: مطالعه فوق نشان داد که عصاره آبکی پوست پسته بصورت تزریقی آن سبب کاهش علائم سندرم ترک مرفین می گردد. بطوری که weight loss در دوزهای ۵۰ mg/kg و ۱۰۰ mg/kg دارای اختلاف معنی داری با گروه سالیین داشت ($p < 0/000$ و $p < 0/05$). Head Shake در تمامی دوزها به جز دوز ۵۰ mg/kg اختلاف معنی داری با گروه سالیین داشت (در دوز ۱۲/۵ mg/kg با $p < 0/01$) و در بقیه دوزها با Wet dog shake ($p < 0/05$) به جز در دوزهای ۵۰ mg/kg و ۱۰۰ mg/kg اختلاف معنی داری در بقیه دوزها با گروه سالیین داشت (در دوز ۱۲/۵ mg/kg با $p < 0/01$)، در دوز ۴۰۰ mg/kg و $p < 0/01$) و در بقیه دوزها با $p < 0/05$)، در بخش گاوژ عصاره به صورت حاد، عصاره فقط توانست سبب کاهش معنی داری در میزان از دست دادن وزن بین گروههای ۱۰۰ mg/kg و ۵۰ با گروه سالیین گردد. (در دوز ۵۰ mg/kg با $p < 0/01$) و در دوز ۱۰۰ mg/kg با $p < 0/006$)، گاوژ مزمن عصاره در هیچ کدام از دوزها سبب کاهش معنی داری در علائم سندرم ترک مرفین نگردید.

بحث و نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که عصاره پوست پسته بصورت تزریقی می تواند سبب کاهش بعضی از علائم سندرم ترک مرفین گردد. اما از آنجائی که در این مطالعه از عصاره کامل پوست پسته استفاده شده است مشخص نیست که کدام جزء آن موثر بوده است.

واژه های کلیدی: موش صحرائی نر، وابستگی به مرفین، پسته.

مثال علائم سندرم ترک مرفین در موشها شامل لرزیدن بدن مثل سگ خیس (Wet dog shake)، به خود پیچیدن (Writhing)،
□ هزینه انجام این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی شماره ۱۹-۸۱ از اعتبارات مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان تامین شده است.

امروزه وابستگی به اپیوئیدها به عنوان یک معضل اجتماعی که جامعه را به سوی نابودی می کشاند مورد بحث است و حل این مشکل نیازمند یک انقلاب فرهنگی، اجتماعی و پژوهشی است. از مسائل عمده ترک اپیوئیدها، بروز علائم سندرم ترک آنهاست. بطور

در ۱۲ ساعت روشنائی و ۱۲ ساعت تاریکی) حیوان خانه مرکز علوم اعصاب کرمان نگهداری و در تمام مدت به جز زمان آزمایش به راحتی به آب و غذا دسترسی داشتند. حیوانات بصورت تصادفی به سه دسته جهت: الف) تزریق تک دوز عصاره، ب) گاواژ تک دوز عصاره و ج) گاواژ مزمن عصاره تقسیم شدند.

به منظور ایجاد وابستگی به مرفین در حیوانات، مرفین سولفات همراه با سوکروز (به میزان سه درصد، وزن به حجم) به آب آشامیدنی اضافه می گردید. غلظت مرفین سولفات در آب آشامیدنی در ۴۸ ساعت اول، دوم و سوم به ترتیب ۰/۱، ۰/۲ و ۰/۳ میلی گرم در هر میلی لیتر بود. از روز هفتم تا روز چهاردهم غلظت مرفین ۰/۴ میلی گرم در هر میلی لیتر بود. در روز پانزدهم نالوکسان هیدروکلراید ۲mg/kg/sc تزریق و علائم سندرم ترک بررسی گردید (۱۷). جهت تهیه عصاره پوست های قرمز پسته پس از آسیاب شدن ۴۸ ساعت خیسانده و سپس صاف گردید و بعد توسط evaporator تغلیظ و در محیط تاریک با جریان هوای کافی تا خشک شدن کامل قرار گرفت.

زیر گروههای مورد آزمون در هر دسته به شرح زیر می باشد: الف) تزریق تک دوز عصاره در روز پانزدهم، ۳۰ دقیقه قبل از تزریق نالوکسان:

گروه ۱: تزریق سالیین + نالوکسان

گروه ۲: تزریق عصاره با دوز ۶ mg/kg + نالوکسان

گروه ۳: تزریق عصاره با دوز ۱۲/۵ mg/kg + نالوکسان

گروه ۴: تزریق عصاره با دوز ۲۵ mg/kg + نالوکسان

گروه ۵: تزریق عصاره با دوز ۵۰ mg/kg + نالوکسان

گروه ۶: تزریق عصاره با دوز ۱۰۰ mg/kg + نالوکسان

گروه ۷: تزریق عصاره با دوز ۲۰۰ mg/kg + نالوکسان

گروه ۸: تزریق عصاره با دوز ۴۰۰ mg/kg + نالوکسان

ب) گاواژ تک دوز عصاره یک ساعت قبل از تزریق نالوکسان در روز پانزدهم:

گروه ۱: گاواژ سالیین + نالوکسان

گروه ۲: گاواژ عصاره با دوز ۵۰ mg/kg + نالوکسان

گروه ۳: گاواژ عصاره با دوز ۱۰۰ mg/kg + نالوکسان

گروه ۴: گاواژ عصاره با دوز ۲۰۰ mg/kg + نالوکسان

کاهش وزن، پرش و ... می باشد (۱). یکی از علل ناموفق بودن ترک اپیوئیدها عدم تحمل این علائم است. در صورت کاهش این علائم جسمانی می توان گامی در جهت سلامت جامعه برداشت. گیاهان داروئی در درمان بسیاری از بیماریها در طب سنتی ایران مورد توجه می باشند. گیاه پسته در اغلب نقاط کشور (بخصوص کرمان و رفسنجان) می روید و تقریباً می توان گفت که بومی ایران است. مطالعات گذشته نشان داده است که بخشهای مختلف گیاه پسته در درمان بسیاری از بیماریها کاربرد دارد. گیاه پسته به دو گروه عمده *pistacia vera* و *pistacia weimannifolia* تقسیم می شود (۲). گونه های مختلف پسته در استان کرمان شامل: *Pistacia atlantica*، *Pistacia Mutica*، *Pistacia vera* می باشد (۳و۴).

گونه های مختلف پسته دارای ترکیباتی از جمله نئوفلاوین، پروسیانیدین و Triterpenes هستند که دارای اثرات مختلفی از جمله اثرات التهابی حاد و مزمن، اثرات شبه استروژنی، درمان زخمهای دئودنال و گاستریک، فعالیت ضد میکروبی علیه تعدادی باکتری و قارچ و فعالیت ضد هیاتوتوکسیتی می باشند (۵-۱۰). از دیگر ترکیبات شناخته شده در پسته، فلوونوئیدها، اسید Oleanonic، لانوستان می باشد (۱۱-۱۳). در این میان فلوونوئیدها از ترکیبات مهمی هستند که دارای اثرات گوناگونی چون اثرات شبه استروژنی و ضد دردی می باشند (۱۴و۱۵). تحمل و وابستگی به مرفین و سایر اپیوئیدها پس از مصرف مکرر آنها، از مهمترین عواملی است که با وجود اثرات ضد دردی مرفین و سایر اپیوئیدها سبب محدودیت استفاده از آنها در کلینیک گردیده است. تحقیقات گذشته نشان داده است که گیاهانی از جمله *Delphinium denudatum* (jadwar) و *Salvia Lerifolia* باعث کاهش علائم سندرم ترک در موشهای سوری وابسته به مرفین شده اند (۱۵و۱۶). هدف از این مطالعه اثر عصاره آبکی پوست قرمز پسته بر کاهش علائم سندرم ترک در موشهای صحرائی نر وابسته به مرفین می باشد.

مواد و روشها

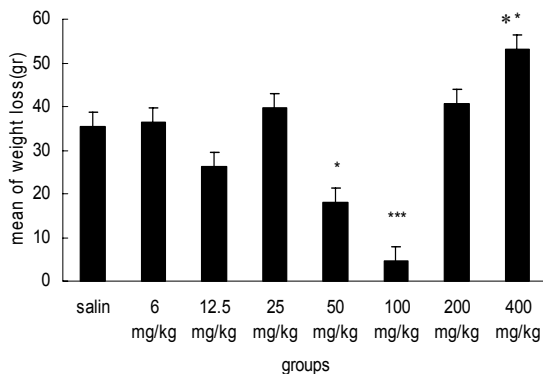
مطالعه به روش کارآزمایی بالینی بر روی ۱۷۶ سر موش صحرائی نر بالغ از نژاد NMARI با وزن تقریبی 200 ± 50 gr انجام شد. حیوانات در شرایط استاندارد (دمای 22 ± 1 درجه سانتی گراد و

۵۰ توانست به طور معنی داری موجب کاهش علامت Wet dog shake نسبت به گروه سالین گردد (نمودار ۳).

ب) گاوآژ حاد عصاره یک ساعت قبل از تزریق نالوکسان:

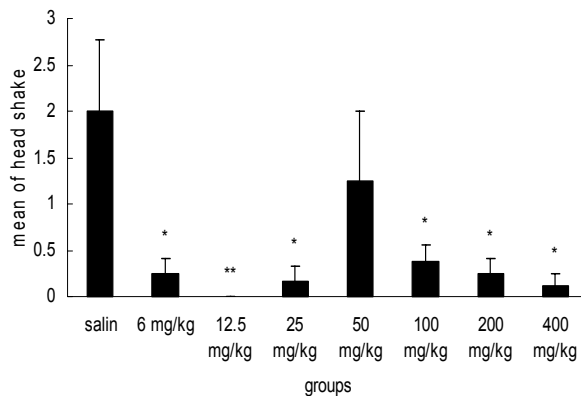
در این قسمت از مطالعه فقط گاوآژ عصاره بصورت تک دوز توانست سبب کاهش معنی داری در میزان weight loss بین گروههای ۵۰ و ۱۰۰ عصاره با گروه سالین گردد ($p < 0.01$). (نمودار ۴).

ج) گاوآژ مزمن عصاره: گاوآژ مزمن عصاره در هیچ کدام از دوزها سبب کاهش معنی داری در علائم سندرم ترک مرفین نشد.



نمودار ۱. مقایسه میانگین کاهش وزن ۲۴ ساعت بعد از تجویز نالوکسان

*** $p < 0.001$ ** $p < 0.01$ * $p < 0.05$



نمودار ۲. مقایسه میانگین تعداد head shake بین گروه کنترل

(سالین) و موشهای وابسته به مرفین نیم ساعت قبل از تزریق نالوکسان

** $p < 0.01$ * $p < 0.05$

گروه ۵: گاوآژ عصاره با دوز ۴۰۰ mg/kg + نالوکسان

گروه ۶: گاوآژ عصاره با دوز ۸۰۰ mg/kg + نالوکسان

گروه ۷: گاوآژ عصاره با دوز ۱۶۰۰ mg/kg + نالوکسان

ج) گاوآژ مزمن عصاره: در این بخش حیوانات طی دوران وابستگی به مرفین هر روز یک دوز عصاره در ساعت ۹ صبح بصورت گاوآژ دریافت می کردند. گروهها در این بخش مطالعه همانند گروههای ذکر شده در بخش گاوآژ تک دوز عصاره هستند. تعداد حیوانات در تمامی زیر گروهها ۸ سر می باشد. به منظور انجام گاوآژ، عصاره در حداقل حجم ممکن حل شده و سپس بوسیله یک سوند فلزی که به انتهای یک سرنگ وصل می گردید از طریق دهان به حیوان خوراند می شد. جهت بررسی آماری تعداد موارد (پرش) Writhing, Jumping (کشیدگی و پیچ و خم دادن بدن)، Headshake (تکان دادن سر)، Wet Dog Shake (تکان دادن تمام بدن مثل وقتی که یک سگ خیس خود را برای خشک کردن تکان می دهد) Ejaculation (انزال) در مدت مشاهده شمارش گردید. در مورد Weight loss (کاهش وزن) توزیع حیوانات قبل از تزریق نالوکسان و ۲۴ ساعت بعد انجام شد و تفاضل آن محاسبه گردید. سپس از آنالیز Kruskal-wallis و متعاقب آن از پس آزمون Donnet استفاده شد.

یافته ها

در این مطالعه علائم سندرم ترک مرفین (head ejaculator, weight loss, wet dog shake, shake) در گروههای مختلف مورد بررسی قرار گرفت.

الف) تزریق تک دوز عصاره، ۳۰ دقیقه قبل از تزریق نالوکسان: نتایج نشان داد که تزریق عصاره آبکی پوست قرمز پسته موجب کاهش علائم wet dog, head shake, weight loss و shake گردید. یعنی دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ عصاره توانست موجب کاهش معنی داری در میزان weight loss نسبت به گروه سالین گردد ($p < 0.05$ و $p < 0.01$). (نمودار ۱). عصاره مذکور در تمامی دوزها به جز دوز ۵۰ سبب کاهش معنی داری در بروز علامت Head Shake شد (دوز ۱۲/۵ و $p < 0.01$ و در بقیه دوزها $p < 0.05$) (نمودار ۲). همچنین تزریق عصاره در تمامی دوزها بجز دوزهای ۶ و

فیتوشیمیایی نیز نشان داده است که این پوسته حاوی مواد آنتراکینون، تانن، فلاونوئیدها مثل آنتوسیانیدین و لکوآنتوسیانیدین می باشد (۱۸). دیگر مطالعات نشان داده است که بعضی از فلاونوئیدها دارای اثرات ضد دردی بوده و اثرات ضد دردی مرفین را افزایش می دهند (۱۴).

از طرفی مطالعات دیگر نشان دهنده کاهش علائم سندرم ترک مرفین توسط فلاونوئیدهایی همچون Quercetin, Flavone, Catechin, Chrysin در Invitro می باشد (۱۹). با توجه به وجود بعضی از فلاونوئیدها در پوست پسته، کاهش علائم سندرم ترک مرفین در مطالعه حاضر با مطالعات گذشته هم خوانی دارد. گاوژ عصاره آبکی پوست قرمز پسته به صورت حاد و مزمن، نتوانست سبب کاهش معنی داری در علائم سندرم ترک مرفین گردد که احتمالاً به دلیل کاهش فراهمی زیستی (Bioavailability) ماده یا مواد موثر در عصاره آبکی پوست قرمز پسته است. منظور از فراهمی زیستی در فارماکولوژی، کسری از داروی تغییر نیافته است که پس از تجویز دارو از هر راهی، وارد گردش عمومی خون می گردد (۲۰).

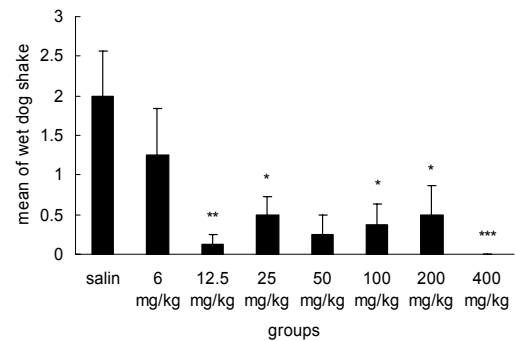
در خاتمه می توان نتیجه گیری کرد که عصاره آبکی پوست قرمز پسته فقط بصورت تزریق داخل صفاقی توانست سبب کاهش برخی از علائم سندرم ترک مرفین گردد. از آنجایی که در مطالعه حاضر از عصاره تام استفاده گردید ماده یا مواد موثر که سبب کاهش علائم سندرم ترک شده اند ناشناخته است. لذا جهت استفاده از این ماده به عنوان یک عامل کاهش دهنده علائم سندرم ترک مرفین نیاز به تحقیق بیشتری است.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از مسئولین وقت مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان، آقای دکتر میرزازاده و کلیه همکارانی که در انجام این طرح با ما همکاری داشته اند، تشکر و قدردانی می گردد.

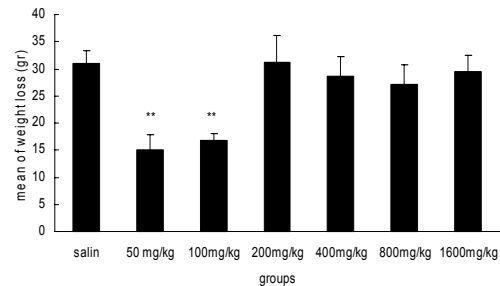
References

1. Badawy AA, Evans CM, Evans M. Production of tolerance and physical dependence in the rat by simple administration of morphine in drinking water. Br J Pharmacol 1982; 75(3): 485-91.



نمودار ۳. مقایسه میانگین تعداد wet dog shake بین گروه کنترل (سالین) و موشهای وابسته به مرفین نیم ساعت قبل از تزریق نالوکسان

$p < 0.001$ *** $p < 0.01$ ** $p < 0.05$ *



نمودار ۴. مقایسه میانگین کاهش وزن ۲۴ ساعت بعد از تجویز نالوکسان بین گروه کنترل و موشهای وابسته به مرفین یک ساعت قبل از تزریق نالوکسان

$p < 0.01$ **

بحث و نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که تزریق داخل صفاقی عصاره آبی پوست قرمز پسته باعث کاهش علائم سندرم ترک مرفین در موشهای صحرائی نر می شود. پوست خارجی پسته دارای ساختمان پارانشیمی و فیبری است. هم چنین این پوسته دارای مواد معدنی مانند پتاسیم، منیزیم، کلسیم، سدیم می باشد. مطالعات

2. Parfitt DE, Badenes ML. Phylogeny of the genus pistacia as determined from analysis of the chloroplast genome. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94(15): 7987-92.
 ۳. قهرمان ا. فلور رنگی ایران، تهران، انتشارات موسسه تحقیقاتی جنگل ها و مراتع بخش گیاه شناسی ۱۳۶۵: ۱۶۲-۵.
 4. Rechinger KH. *Flora Iranica, Acad Duck Graz-Austria* 1979; 63: 3-9.
 5. Nishimura S, Taki M, Takaishi S, Iijima Y, Akiyama T. Structures of 4-aryl- coumarin (neoflavone) dimers isolated from *Pistacia chinensis* BUNGE and their estrogen-link activity. *Chem Pharm Bull* 2000; 48(4): 505-8.
 6. Orhan I, Kupeli E, Aslan M, Kartal M, Yesilada E. Bioassay-guided evaluation of anti-inflammatory and antinociceptive activities of *pistacia vera* L. *J Ethnopharmacol* 2006; 105(1-2): 235-40.
 7. Sanz MJ, Terenico MC, Paya M. Pharmacological actions of a new procyanidin polymer from *pistacia lentiscus* L. *Phamazie* 1993; 48(2): 152-3.
 8. Al Said MS, Ageel AM, Parmar NS, Tariq M. Evaluation of mastic a crude drug obtained from *pistacia lentiscus* for gastric and duodenal anti-ulcer activity. *J Ethnopharmacol* 1986; 15(3): 271-8.
 9. Ozcelik B, Aslan M, Orhan I, Karaoglu T. Antibacterial, antifungal, and antiviral activities of the lipophylic extracts of *pistacia vera*. *Microbiol Res* 2005; 160(2): 159-64.
 10. Janakat S, AL-Merie H. Evaluation of hepatoprotective of the essential oils of *pistacia lentiscus* var. *Chia Planta Med* 1999; 65(8): 749-52.
 11. Romani A, Pinelli P, Galardi C, Mulinacci N, Tattini M. Identification and quantification of galloyl derivatives, flavonoid glycosides and anthocyanins in leaves of *pistacia lentiscus* L. *Phytochem Anal* 2002; 13(2): 79-86.
 12. Giner Larza EM, Manez S, Recio MC, Giner RM, Prieto JM, Cerda Nicolas M, Rios JL. Oleonic acid, a 3-oxotriterpene from *pistacia*, inhibits leukotriene synthesis and has anti-inflammatory activity. *Eur J Pharmacol* 2001; 428(1): 137-43.
 13. Giner-Larza EM, manez S, Giner-pons RM, Carmen Recio M, Rios JL. On the anti-inflammatory and anti-phospholipase A (2) activity of extracts from lanostane-rich species. *J Ethnopharmacol* 2000; 73(1-2): 61-9.
 14. Ramaswamy S, Viswanathan S. Influence of gossypin on the development of acute tolerance to morphine induced antinociception. *Indian J Exp Biol* 1997; 35(4): 413-4.
 15. Zafar S, Ahmad MA, Siddiqui TA. Protective role of delphinium denudatum (Jardwar) against morphine induced tolerance and dependence in mice. *Ethnopharmacol* 2001; 78(1): 95-8.
 16. Hosseinzadeh H, Lary P. Effect of *salvia leriifolia* leaf extract on morphine dependence in mice. *Phytother Res* 2000; 14(5): 384-7.
 17. Haghparast A, Semnianian S, Fathollahi Y. Morphine tolerance and dependence in the nucleus paragigantocellularis: single unit recording study in vivo. *Brain Res* 1998; 814(1-2): 71-7
۱۸. آهنگی ا. بررسی فیتوشیمیایی پوسته خارجی گونه های مختلف پسته منطقه رفسنجان و تعیین مقدار املاح معدنی آن به روش اتمیک ابزوربشن، پایان نامه، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی کرمان ۱۳۷۲.

19. Capasso A, Piacente S, Pizza C, Sorrentino L. Flavonoids reduce morphine withdrawal in-vitro. J Pharm Pharmacol 1998; 50(5): 561-4.

۲۰. مژدهی آذر ه، نیایش م، مدرس موسوی ف، فارماکولوژی پایه و بالینی کاتزونگ، جلد اول، ویرایش هفتم، انتشارات ارجمند ۱۳۷۷؛ ص: ۶۵-۶.

Archive of SID

* آدرس نویسنده مسئول: کرمان، مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان، صندوق پستی ۱۱۳-۷۶۱۷۵، تلفن: ۲۱۲۰۵۴۶-۳۴۱.

tkalantaripour@yahoo.com