

بررسی اثر حاد عصاره هیدروالکلی علف چای دیهیمی (*Hypericum scabrum*) بر علائم قطع مصرف مورفین در موش‌های سوری نر

رامش احمدی^۱، سعیده پیشقدم^۲، امین میرعلی^۲

^۱ استادیار، دکتری فیزیولوژی جانوری، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد قم

^۲ کارشناسی ارشد فیزیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد قم

چکیده

سابقه و هدف: در حال حاضر استفاده از گیاهان دارویی جهت کاهش علائم سندرم ترک مواد مخدر و تسهیل روند ترک کاربرد چشم‌گیری پیدا کرده است. از آنجایی که *Hypericum scabrum* دارای اثرات ضد دردی، ضد اضطرابی و ضد افسردگی است، این تحقیق با هدف بررسی اثر حاد عصاره هیدروالکلی علف چای دیهیمی بر علائم قطع مصرف مورفین در موش‌های سوری نر بالغ انجام شد. **روش بررسی:** موش‌های سوری نر، به دو گروه کنترل و تجربی تقسیم شدند. گروه کنترل دریافت‌کننده مورفین و حامل دارو و گروه تجربی دریافت‌کننده مورفین و دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره هیپریکوم اسکابروم بودند. مورفین طی ۳ روز و در هر روز ۳ نوبت با فواصل ۵ ساعت، به ترتیب با دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۴۰ mg/kg و در روز چهارم یک نوبت دوز ۴۰ mg/kg به صورت زیر جلدی تزریق شد (روش مارشال). در همه گروه‌ها جهت القاء سندرم ترک، ۳ ساعت پس از آخرین تزریق مورفین، یک دوز ۵ mg/kg نالوکسان به صورت درون صفاقی تزریق شد. در کلیه گروه‌ها پس از تزریق نالوکسان، علائم قطع مصرف مورفین، شامل پرش، ایستادن روی دوپا، صعود کردن از دیواره و کاهش وزن به مدت نیم ساعت بررسی گردید. **یافته‌ها:** تجویز حاد عصاره گیاه علف چای دیهیمی توانست علائم ترک اعتیاد را به طور معنی‌داری نسبت به گروه مورفین کاهش دهد. **نتیجه‌گیری:** کاهش علائم ترک اعتیاد به دنبال تجویز حاد عصاره گیاه علف چای دیهیمی احتمالاً ناشی از اثرات شبه اپیوئیدی علف چای دیهیمی است.

واژگان کلیدی: هیپریکوم اسکابروم، قطع مصرف مورفین، موش سوری نر.

مقدمه

ترک اپیوئیدها، بروز علائم سندرم ترک مثل، دردهای عضلانی، تحریک پذیری شدید عصبی، تشنج، اسهال و اضطراب هستند. شدت بروز این عوارض در بعضی از معتادین به قدری رنج‌آور و غیر قابل تحمل است که باعث گرایش مجدد به مصرف مواد مخدر در فرد می‌شود (۱). از آنجا که هنوز مکانیسم دقیق بروز اعتیاد مشخص نشده است و پیچیده بودن مکانیسم آن باعث شده اکثر روش‌های 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

مورفین سال‌ها است که به عنوان یک داروی کاهش‌دهنده درد مورد استفاده قرار می‌گیرد. استفاده مکرر از مورفین و سایر اپیوئیدها باعث ایجاد وابستگی (اعتیاد) و تحمل (کاهش اثر مواد) در فرد می‌شود که در بروز این پدیده‌ها سیستم عصبی درگیر می‌باشد. امروزه، وابستگی به اپیوئیدها یکی از بزرگ‌ترین مشکلات جوامع است و از مسائل عمده در رابطه با

آدرس نویسنده مسئول: قم، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد قم، گروه زیست‌شناسی، دکتر رامش احمدی

(email: ramahmd@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۹۲/۷/۱۷

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۳/۲/۱۳

موشها به ۲ گروه کنترل (دریافت کننده مورفین + حامل دارو) و گروه تجربی (دریافت کننده مورفین + عصاره با دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم) تقسیم شدند ($n=10$).

برای ایجاد وابستگی به مورفین، گروه کنترل یا دریافت کننده مورفین به روش مزمن به مدت ۴ روز، دوزهای افزایش یابنده ای از مورفین (۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم) که در سالیین حل شده بود، را با فواصل زمانی ۶ ساعت به صورت زیر جلدی دریافت کرده و در آنها وابستگی ایجاد شد. دوز بالاتر در تزریق بعد از ظهر برای به حداقل رساندن هرگونه سندرم محرومیت در طی شب در نظر گرفته شد و در روز چهارم فقط یک دوز ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم مورفین تزریق گردید.

به گروه تجربی (گروه دریافت کننده مورفین مزمن و عصاره) نیم ساعت قبل از تزریق مورفین، عصاره با دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم که در سالیین حل شده بود به صورت داخل صفاقی تزریق گردید. گروه کنترل نیم ساعت قبل از تزریق نالوکسان، مورفین دریافت کردند.

برای القاء سندرم قطع مورفین، در تمامی گروهها جهت ایجاد سندرم ترک، ۳ ساعت پس از آخرین تزریق (تزریق روز چهارم)، نالوکسان با دوز ۵ میلی گرم بر کیلوگرم تزریق گردید و بلافاصله پس از تزریق نالوکسان، موشها درون استوانه‌ای شفاف، به قطر ۲۵ و ارتفاع ۵۰ سانتیمتر قرار داده و به مدت نیم ساعت علائم ترک اعتیاد از قبیل پرش، ایستادن روی دوپا، بالارفتن اژدیواره (صعود کردن) و کاهش وزن برای آن موش شمارش و ثبت گردید.

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

یافته‌ها

اثر حاد عصاره هیپریکوم اسکا بروم بر تعداد پرش ناشی از قطع مصرف مورفین

در نمودار ۱ مقایسه تعداد پرش ناشی از ترک در گروه‌های کنترل و تجربی دریافت کننده سه دوز ۲۰، ۱۰ و ۳۰ mg/kg مورفین و نشان داده شده است. در گروه تجربی دریافت کننده مورفین و عصاره با دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی گرم بر کیلو گرم نسبت به گروه کنترل دریافت کننده مورفین و حامل دارو کاهش معنی‌دار ($P < 0.01^{**}$) و در گروه دریافت کننده دوز ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره نیز کاهش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل مشاهده شد ($P < 0.001^{+++}$).

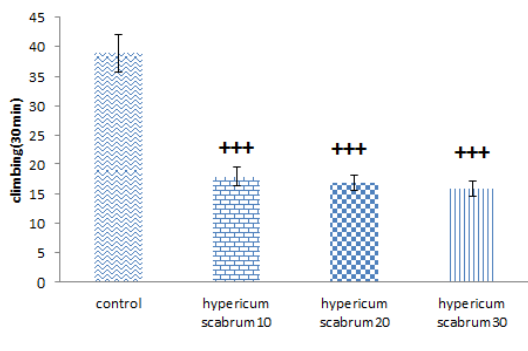
علائم قطع مصرف مواد مخدر ایجاد شده است (۲). مطالعات بسیاری نشان می‌دهند که مصرف گیاهان داروئی می‌تواند علائم قطع مصرف مواد مخدر را کاهش دهد (۳). در این میان گیاه هیپریکوم اسکا بروم به دلیل خواص تسکینی، آرامبخشی و اثرات ضد افسردگی مورد توجه می‌باشد. در طب سنتی و طب قدیم از این گیاه برای درمان کزاز، مننژیت و دردهای پشت گردن و همچنین دردهای میگرنی و دردهای قاعدگی کاربرد داشته است (۴). امروزه مهم‌ترین استفاده گیاه در درمان افسردگی با مکانیسم مهار کنندگی آنزیم مونوآمینوآکسیداز است که کاملاً مانند داروی ترانیل سیپرومین عمل می‌کند. ترکیبات موثره گیاه در درمان افسردگی، هایپرسیسین و پزدوهایپرسیسین می‌باشند (۵). از ترکیبات مهم گیاه که دارای اثرات ضد اکسید کنندگی، ضد افسردگی و ضد دردی می‌باشد، فلاونوئیدها هستند. از فلاونوئیدهای مهم گیاه هیپریکوم اسکا بروم می‌توان به روتین، هیپروسید، ایزوکوئرستین و کوئرستین اشاره کرد که اثرات ضد افسردگی و ضد دردی گیاه اثبات شده است (۶). بنابراین براساس اثرات ضد دردی و ضد التهابی این گیاه و نیز وجود مواد موثره مختلف موجود در آن، این گیاه احتمالاً می‌تواند بر علائم ناشی از قطع مصرف مورفین اثر داشته باشد. لذا در این مطالعه، اثر عصاره هیپروالکلی گل و سرشاخه‌های این گیاه با دوزهای مختلف در مدل تجربی بر علائم ناشی از قطع مصرف مورفین مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها

این مطالعه تجربی بر روی موش‌های سوری نر بالغ نژاد NMRI با محدوده وزن 2 ± 30 گرم انجام شد. موش‌ها تحت شرایط محیطی دما 22 ± 2 درجه سانتیگراد و ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با دسترسی آزاد به غذا و آب نگهداری شدند و ۳ روز قبل از شروع آزمایش جهت سازگاری به اتاق رفتاری منتقل و همان شرایط برای آنها فراهم گردید.

گیاه هیپریکوم اسکا بروم در اواخر اردیبهشت سال ۱۳۹۱ از ارتفاعات اسداباد در ۱۴۰ کیلومتری همدان به کرمانشاه جمع آوری و در سایه خشک گردید و با استفاده از دستگاه سوکسله عصاره گیری شده و به منظور حذف حلال (متانول ۷۰٪) به دستگاه روتاری منتقل و در پایان عصاره غلیظ مومی شکل به دست آمده را داخل ظرف تیره درب دار ریخته و داخل یخچال فریزر در دمای 17°C - نگهداری شد.

تجربی دریافت کننده مورفین و سه دوز عصاره ۲۰، ۱۰ mg/kg و ۳۰ نشان داده شده است. در گروه‌های تجربی دریافت کننده سه دوز ۲۰، ۱۰ و ۳۰ میلی گرم بر کیلو گرم نسبت به گروه کنترل کاهش معنی دار مشاهده شد ($P < 0.001$).

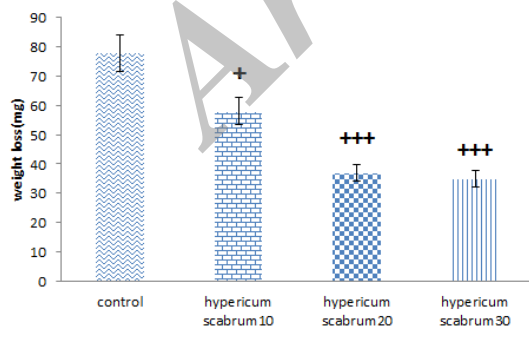


Morphine(40mg/kg)

نمودار ۳. اثر تزریق مزمن مورفین بر تعداد بالا رفتن از دیواره در هنگام قطع مصرف مورفین در گروه‌های دریافت کننده عصاره نسبت به گروه کنترل. ستون‌ها بیانگر میانگین \pm خطای معیار است. ($n=10$) ($P < 0.001$)

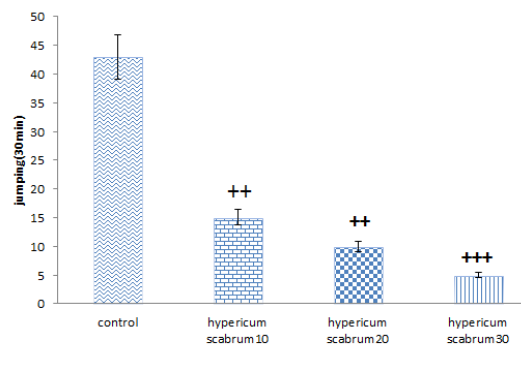
اثر حاد عصاره هیپریکوم اسکا بروم بر مقدار کاهش وزن ناشی از قطع مصرف مورفین

در نمودار ۴ مقایسه مقدار کاهش وزن ناشی از ترک در گروه تجربی با سه دوز ۲۰، ۱۰ و ۳۰ mg/kg در مقایسه با گروه کنترل نشان داده شده است. در گروه تجربی دریافت کننده دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم ($P < 0.05$) و دوزهای ۲۰ و ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره کاهش معنی دار نسبت به گروه کنترل مشاهده شد ($P < 0.001$).



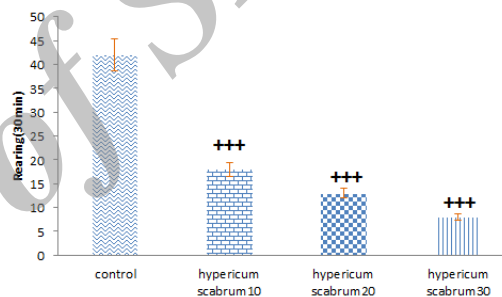
Morphine(40mg/kg)

نمودار ۴. اثر تزریق مزمن مورفین بر کاهش وزن (میلی گرم) در هنگام قطع مصرف مورفین در گروه‌های عصاره نسبت به گروه کنترل. ستون‌ها بیانگر میانگین \pm خطای معیار است. ($n=10$) ($P < 0.05$, $P < 0.001$)



Morphine(40mg/kg)

نمودار ۱. اثر تزریق مزمن مورفین بر تعداد پرش در هنگام قطع مصرف مورفین در گروه‌های دریافت کننده عصاره نسبت به گروه کنترل. ستون‌ها بیانگر میانگین \pm خطای معیار است. ($n=10$) ($P < 0.01$ و $P < 0.001$)



Morphine(40mg/kg)

نمودار ۲. اثر تزریق مزمن مورفین بر تعداد ایستادن روی دپا در هنگام قطع مصرف مورفین در گروه‌های دریافت کننده عصاره نسبت به گروه کنترل. ستون‌ها بیانگر میانگین \pm خطای معیار است. ($n=10$) ($P < 0.001$)

اثر حاد عصاره هیپریکوم اسکا بروم بر تعداد ایستادن روی دپا ناشی از قطع مصرف مورفین

در نمودار ۲ مقایسه تعداد ایستادن روی دو پا ناشی از ترک در گروه‌های کنترل دریافت کننده مورفین و حامل دارو و گروه تجربی دریافت کننده مورفین و سه دوز عصاره ۲۰، ۱۰ mg/kg و ۳۰ نشان داده شده است. در گروه‌های تجربی دریافت کننده سه دوز ۲۰، ۱۰ و ۳۰ میلی گرم بر کیلو گرم نسبت به گروه کنترل کاهش معنی دار مشاهده شد. ($P < 0.001$)

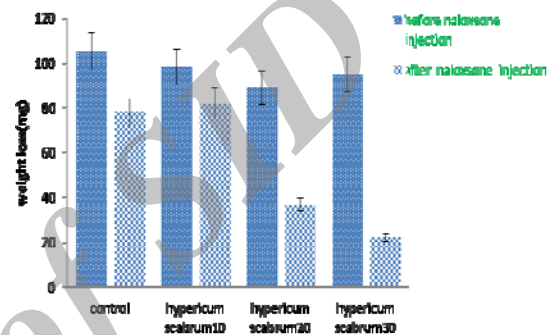
اثر حاد عصاره هیپریکوم اسکا بروم بر تعداد دفعات بالا رفتن از دیواره

در نمودار ۳ مقایسه تعداد بالا رفتن از دیواره ناشی از ترک در گروه‌های کنترل دریافت کننده مورفین و حامل دارو و گروه

طریق مهار آنزیم مونوآمین اکسیداز (MAO) می‌باشد. مهار این آنزیم باعث جلوگیری از تجزیه آدرنالین و نورآدرنالین شده و از افسردگی جلوگیری می‌شود (۷،۶). از سوی فلاونوئیدهای گیاه نظیر آپیجنین (آپی ژنین) و کوئرستین دارای خواص ضد اضطرابی هستند و به عنوان فعال کننده دستگاه عصبی مرکزی، با تحریک سیستم مداخله کننده در اضطراب، اثر خود را در سطح گیرنده GABA_A اعمال کرده و اثرات شبه بنزودیازپینی از خود بروز داده و دارای اثر آرام بخشی است (۸-۱۰). لذا احتمالاً عصاره با وجود ترکیبات استخراج شده در مطالعات قبلی، 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 مورفین باعث کاهش شدید سروتونین در چندین ناحیه CNS از جمله هسته‌های رافه پشتی می‌شود و همچنین تحریک الکتریکی هسته رافه پشتی، آزاد سازی سروتونین را افزایش می‌دهد. سروتونین در هیپوتالاموس منجر به تحریک آزاد سازی انکفالین‌ها شده و علائم قطع مصرف کاهش می‌یابد. بنابراین به نظر می‌رسد که سروتونین یکی از فاکتورهایی است که در تغییرات فیزیولوژیک و رفتارهای ایجاد شده در مراحل ترک مصرف اپیوئیدها دخالت دارد (۱۱-۱۳). احتمالاً ترکیبات موثره عصاره نظیر هایپرسیکون و فلاونوئیدهای موجود نظیر کوئرستین توانایی تحریک سیستم سروتونرژیک را دارند. لذا با توجه به موارد بیان شده می‌توان چنین توجیه کرد که عصاره احتمالاً با آزاد سازی سروتونین، علائم قطع مصرف را کاهش داده است. تحقیقات نشان می‌دهند که فلاونوئیدها از طریق تداخل با سیستم اپیوئیدی اثرات ضد دردی دارند (۱۴) و در تحقیقی نشان داده شد که تزریق نالوکسان به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های μ اپیوئیدی باعث کاهش اثرات ضد دردی عصاره گردیده و بیان شد که احتمالاً بخشی از اثرات ضد دردی عصاره ناشی از اعمال اثری مشابه سیستم اپیوئیدی است (۱۵). لذا با توجه به اینکه در طی تزریق مزمن مورفین، اپیوئیدهای درون زا از جمله مت انکفالین‌ها کاهش می‌یابند و این کاهش در هنگام قطع مصرف با تزریق نالوکسان به صورت پردردی ظاهر می‌شود، عصاره توانسته است از بروز این علائم جلوگیری کند. می‌توان با احتمال زیاد مطرح کرد که برخی از ترکیبات عصاره مانند فلاونوئید و پارتنولید با داشتن خواص شبه اپیوئیدی توانسته جایگزین اپیوئیدهای درون زا شده و مانع از بروز درد شود و بدین طریق باعث کاهش علائم قطع مصرف مورفین می‌گردد (۱۶، ۱۷). در جمع بندی موارد مطرح شده می‌توان بیان کرد که عصاره از طریق مکانیسم‌های

مقایسه اثر حاد عصاره هیپریکوم اسکابروم بر مقدار کاهش وزن ناشی از قطع مصرف مورفین قبل و بعد از مصرف نالوکسان

در نمودار ۵ مقایسه مقدار کاهش وزن ناشی از ترک در گروه کنترل و گروه تجربی با سه دوز ۲۰، ۱۰، ۳۰ mg/kg در قبل و بعد از تزریق نالوکسان نشان داده شده است. در گروه کنترل و تجربی دریافت کننده دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلو گرم (+P<۰/۰۵) و گروه‌های ۲۰ و ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره (P<۰/۰۰۱) بعد از تزریق نالوکسان نسبت به قبل از تزریق نالوکسان کاهش معنی‌دار مشاهده شد.



نمودار ۵. اثر تزریق مزمن مورفین بر کاهش وزن (میلی گرم) در هنگام قطع مصرف مورفین در گروه‌های دریافت کننده عصاره و کنترل قبل از تزریق نسبت به بعد از تزریق نالوکسان. ستون‌ها بیانگر میانگین ± خطای معیار است. (n=۱۰) (P<۰/۰۰۱) +++ و (P<۰/۰۵)

بحث

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که تزریق عصاره گیاه هیپریکوم اسکابروم با دوزهای ۱۰، ۲۰، ۳۰ mg/kg سی دقیقه قبل از تزریق نالوکسان کاهش معنی‌داری بر تعداد پرش، بالارفتن اذیوار، ایستادن روی دوپا و وزن موش‌های وابسته به مورفین در مقایسه با گروه کنترل دارد. تحقیقات حاکی از آن است که علف چای باعث کاهش شدت عوارض میگرن (درد مزمن مرکزی) و دردهای پشت گردن می‌شود (۱). همچنین برای درمان مننژیت، رفع شب ادراری و نقرس در طب سنتی استفاده از علف چای را بسیار مناسب دانسته‌اند. تحقیقات دیگری نشان داده‌اند که برای درمان زخم‌ها و سوختگی‌های عمیق پوستی گیاه علف چای به علت خواص ضد التهابی بسیار مناسب می‌باشد (۴۹). ماده موثره این گیاه هایپرسیکون می‌باشد و خاصیت این گیاه در درمان افسردگی به اثبات رسیده و مکانیزم اثر ضد افسردگی آن از

گوناگون باعث کاهش بروز علائم سندرم ترک مورفین می‌شود. سروتونین‌ریزیک است. که مهم‌ترین آنها مکانیسم‌های گابارژیک، اپیوئیدریزیک و

REFERENCES

1. Baranes J, Anderson LA, Philipson D. ST. Johns wort (*hypericum perforatom*): a review of its chemistry pharmacology and clinical properties. *J Pharm Pharmacol* 2001; 53:583-600.
2. Esmaeili MH, Honarvaran F, Kesmati M, JahaniHashemi H, Jaafari H, Abbasi E. Effects of *Matricaria Chamomilla* extract on morphine withdrawal syndrome in mice. *The Journal of Qazvin University of medical Sciences* 2007;11:13-18. [In Persian]
3. Sahraei H, Faghih-Monzavi Z, Fatemi SM, Pashaei-Rad S, Shams J, Ghoshooni H. Effects of *Papaverhooeas* extract on the expression and development of morphine – induced behavioral sensitization in mice. *Physiol and Pharmacol* 2006;6:151-58.
4. Eslami B, Nabavi SF, Ebrahimzadeh MA, Mahmoudi M. Pharmacological activities of *Hypericum Scabrum*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15: 532-37.
5. Mohammad Abu-Darwish S, Mazen Ateyyat A. The pharmacological and pesticidal actions of naturally occurring 1,8-dihydroxyanthraquinones derivatives. *World J Agric Sci* 2008 ;4: 495-505.
6. Ayan AK, Radušienė J, Çirak C, Ivanauskas L, Janulis V. Secondary metabolites of *Hypericum scabrum* and *Hypericum bupleuroides*. *Pharmaceutical Biology* 2009; 47: 847-53.
7. Nathan PJ. *Hypericum perforatum* (St. John's wort): a non-selective reuptake inhibitor? A review of the recent advances in its pharmacology. *J Psychopharmacol* 2001;15: 47-54.
8. Assadi A, Zarrindast MR, Jouyban A, Samini M. Comparing of the effects of hypericin and synthetic antidepressants on the expression of morphine-induced conditioned place preference. *Services Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 2011; 10: 619-26.
9. Wu CC, Chen JYR, Tao P, Chen YA, Yeh GC. Serotonin reuptake inhibitors attenuate morphine withdrawal syndrome in neonatal rats passively exposed to morphine. *Eur J Pharmacol* 2005; 512: 37-42.
10. Alaei H, Pourshanzari AA, Rafati A. Electrical stimulation of nucleus raphe dorsalis change morphine self – administration and withdrawal symptoms in rats. *Pathophysiology* 2002;9:1-5.
11. Fereidoni M, Etemadi L. Involvement of Opioidergic and Serotonergic systems in the anti-nociceptive effect of *Tanacetum parthenium*. *Physiol Pharmacol* 2008;12:115-20.
12. Hagenacker T, Hillebrand I, Wissmann A, Busselberg D, Schafers M. Anti-allodynic effect of the flavonoid myricetin in a rat model of neuropathic pain: involvement of p38 and protein kinase C mediated modulation of Ca²⁺ channels. *Eur J Pain* 2010; 14 : 992-98.
13. Law PY, Loh HH, Wei LN. Insights into the receptor transcription and signaling: implications in opioid tolerance and dependency. *Neuropharmacology* 2004; 47:300-11.
14. Sadée W, Wang D, Bilsky EJ. Basal opioid receptor activity, neutral antagonists and therapeutic opportunities. *Life Sci* 2005; 76:1427-37.
15. Sbhani F, Khan M, Ibrar M, Islam N, Gilani A, Khan A. Effect of aqueous ethanol extract of *Hypericum perforatum* on naloxone-precipitated opium withdrawal syndrome. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 2004; 3 :42-43.
16. Quillian N, Lau E, Virk M, Zastrow MV, Williams J. Recovery from Mu-opioid receptor desensitization following chronic treatment with morphine and methadone. *J Neurosci* 2011;23:4434-43.
17. Hao S, Hu J, Fink DJ. Transgene-mediated enkephalin expression attenuates signs of naloxone-precipitated morphine withdrawal in rats with neuropathic pain. *Behav Brain Res* 2009;30:84-89.