

بررسی و مقایسه اثر مصرف خوراکی بذر گیاه اسپند با داروی متادون بر کمیت‌های رفتاری نشانگان ترک در موش‌های صحرایی نر

محسن خلیلی^{۱*}، محمدحسن قوسیان^۲، اکرم نیک‌نام^۳

۱- دانشیار، گروه تحقیقاتی علوم اعصاب و مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۲- استادیار، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۳- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

پذیرش مقاله: ۸۸/۱۱/۰۷

دریافت مقاله: ۸۸/۰۷/۲۱

چکیده

هدف: بیماری اعتیاد، به‌ویژه وابستگی به مرفین از جمله شایع‌ترین و لاعلاج‌ترین نوع بیماری‌ها است. با توجه به این مسئله و همچنین عدم درمان قطعی یا نبود فرایندهای پیشگیری برای ایجاد وابستگی به مواد مخدر و از طرفی با توجه به توصیه‌های زیاد و گرایش امروزه طب نوین به‌طرف طب سنتی، در این مطالعه با هدف کارآمدسازی طب گیاهی به دلیل ارزانی، در دسترس بودن و عوارض جانبی کمتر، به اثر مصرف خوراکی دانه گیاه اسپند بر روند اعتیاد به مرفین پرداخته شده است.

مواد و روش‌ها: حیوانات با مصرف افزایشی مرفین از طریق آب آشامیدنی طی ۲۱ روز معتاد شدند. پس از ایجاد وابستگی برای مشاهده پارامترهای رفتاری نشانگان ترک فارماکولوژیک در گروه مربوط، نالوکسان به‌صورت داخل صفاقی (۲/۵ میلی‌گرم در هر کیلوگرم) تزریق و علائم نشانگان ترک تا ۴۰ دقیقه بعد از تزریق مشاهده شد. در گروه نشانگان ترک فیزیولوژیک، علائم ۴۸ ساعت بعد از قطع مصرف مرفین ثبت شد. در گروه‌های مورد درمان همگی به شکل خوراکی تجویز شد. اسپند با نسبت ۶/۲۵ در غذای حیوان، متادون و رها به‌ترتیب با دوز ۳۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم و ۱/۷ میلی‌لیتر در هر کیلوگرم در آب خوراکی حیوانات تجویز شد.

نتایج: از علائم قابل شمارش در نشانگان ترک فیزیولوژیک رفتار انزال توسط متادون نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت ($P < ۰/۰۵$). همچنین رفتار دندان قروچه توسط متادون، اسپند و رها نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری پیدا کرد ($P < ۰/۰۵$). از طرفی بروز علامت غیرقابل شمارش اسهال توسط متادون به مقدار بارزی نسبت به گروه کنترل کاهش یافت. از رفتارهای نشانگان ترک فارماکولوژیک علائم قابل شمارش پریدن، انزال و دندان قروچه توسط متادون اسپند و رها نسبت به گروه‌های کنترل خود کاهش معنی‌داری یافت (به‌ترتیب ۰/۰۵ و $P < ۰/۰۱$). به علاوه، علامت غیرقابل شمارش اسهال در نشانگان ترک فارماکولوژیک به شکل بارز توسط متادون و اسپند کاهش یافت. در نهایت مقایسه مقیاس نشانگان ترک در گروه‌های ترک فیزیولوژیک و فارماکولوژیک نشان می‌دهد که اگرچه متادون در هر دو نوع ترک مؤثر است اما اثر اسپند در ترک فیزیولوژیک بارزتر از متادون درمانی است.

نتیجه‌گیری: به‌طور کلی نتایج این تحقیق اثر بارز مصرف خوراکی پودر دانه گیاه اسپند را در کاهش بروز بسیاری از علائم قابل شمارش و غیرقابل شمارش مرفین نشان می‌دهد. همچنین داده‌های تحقیق اثر شاخص‌تر گیاه را در ترک علائم فیزیولوژیک مرفین نسبت به درمان با داروی متادون بیان می‌دارد.

کلیدواژگان: اعتیاد، مرفین، اسپند

*نشانی مکاتبه: تهران، بلوار کشاورز، خیابان دهکده، دانشکده پزشکی شاهد، گروه فیزیولوژی، کدپستی: ۱۴۱۵۶۳۵۱۱۱

۱- مقدمه

اعتیاد به مرفین به عنوان یکی از شایع‌ترین بیماری‌های بشر متأسفانه بسیاری از افراد را درگیر خود کرده است. وابستگی روحی و جسمی سبب شده فرایند درمان این بیماری به سختی صورت گیرد. مشاهده شده اگرچه روش‌های درمان امروزی تا حدودی در درمان عوارض جسمی کارساز هستند، اما وابستگی روحی همچنان به عنوان یک عامل آسیب‌رسان پا برجا باقی می‌ماند.

در مورد چگونگی فرایند وابستگی مکانیسم‌های متعدد ارایه شده که از مهم‌ترین آن‌ها، تغییر در سطح آدنوزین منو فسفات حلقوی (3',5'-cyclic adenosine monophosphate: cAMP) و فاکتورهای نسخه‌برداری است [۱، ۲]. هر چند هنوز مکانیسم دقیق و مولکولی آن مشخص نشده است [۳]. علاوه بر مسئله وابستگی، بروز نشانگان ترک (Withdrawal syndrome) که با قطع مصرف مواد مخدر ایجاد می‌شود گاهی می‌تواند سبب بروز خطرات جبران‌ناپذیر شود. امروزه اگرچه راه مناسبی برای جلوگیری از ایجاد وابستگی وجود ندارد [۴]، درمان بیماران معتاد به علت بروز علائم نشانگان ترک هم مشکل شده است. در حال حاضر درمان‌های شیمیایی مثل استفاده از متادون درمانی (Methadone therapy) مناسب‌ترین راه درمان به نظر می‌رسد [۵، ۶]، اما متأسفانه بسیاری از بیماران به این روش درمانی جواب مناسبی نمی‌دهند. به همین منظور با توجه به اهمیت علم طب سنتی به خصوص گیاه درمانی به دلیل ارزانی، آثار سوء جانبی کمتر و در دسترس بودن [۷، ۸]، طب نوین به خصوص در کشور ایران بر آن شده است تا گیاهان دارویی جدیدی جایگزین داروهای شیمیایی نماید. در کتب سنتی ایران، گیاهان متعددی به عنوان گیاهان تخدیرکننده ذهن نام برده شده است [۹، ۱۰]، از جمله این گیاهان می‌توان به گیاه اسپند (*Peganum harmala*) اشاره کرد که آثار توهم‌زایی، ضد دردی و ضد التهابی از جمله این آثار است. گیاه اسپند سرشار از انواع آلکالوئیدهایی است که مهم‌ترین آن‌ها آلکالوئیدهای

تقلیدکننده سیستم سروتونرژیک (Serotonergic system) است [۱۱]، مشخص شده از جمله مهم‌ترین اجزای گیاه که دارای ترکیبات غنی از این آلکالوئیدها است، بذر این گیاه بوده که در تحقیق حاضر استفاده شده است [۱۲]، از طرفی گزارش‌ها نشان داده است که یک تداخل قوی بین عمل داروهای سروتونرژیک و روند وابستگی وجود دارد، به این ترتیب که افزایش فعالیت سیستم سروتونرژیک مغز با استفاده از آگونیست‌های (Agonists) این سیستم یا افزایش پیش‌سازهای این واسطه شیمیایی قادر است 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 اسپند 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 بررسی قدرت درمانی این گیاه، آثار این عصاره با یک داروی شیمیایی (مثل متادون) و داروی گیاهی رها (Raha) مقایسه شد.

۲- مواد و روش‌ها

۲-۱- حیوانات

در این تحقیق که یک مطالعه تجربی است، موش‌های صحرایی نر از نژاد NMRI (انستیتو رازی ایران) با وزن ۲۵۰ تا ۳۳۰ گرم برای تمام آزمایش‌ها استفاده شد. موش‌ها به صورت چهارتایی در قفس قرار داده شد و دمای محیط آن‌ها ۲۲-۲۵ درجه سانتی‌گراد تنظیم شد. نور محیط به صورت یک چرخه ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی توسط یک زمان‌سنج کنترل شد. آب و غذا به مقدار مورد نیاز در دسترس موش‌ها قرار گرفت. این تحقیق مطابق با اصول نگهداری و استفاده حیوانات آزمایشگاهی مؤسسات بهداشت آمریکا (NIH) و شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شاهد انجام شد.

۲-۲- چگونگی ایجاد وابستگی

برای معتاد کردن موش‌ها از تجویز مرفین در آب خوراکی حیوانات به مدت ۲۱ روز استفاده شد. در این روش، مرفین با غلظت‌های ۰/۱، ۰/۲ و ۰/۳ میلی‌گرم در هر میلی‌لیتر هرکدام به مدت ۴۸ ساعت (مجموعاً ۶ روز) و برای ۱۵ روز باقی مانده از دوز ۰/۴ میلی‌گرم در هر میلی‌لیتر تا روز بیست و یکم استفاده شد. برای از بین بردن مزه تلخ مرفین سوکروز ۳ درصد به آب آشامیدنی اضافه شد. برای اطمینان از معتاد شدن موش‌ها به‌طور تصادفی در هر گروه به یکی دو تا از حیوانات نالوکسان (Naloxone) (۲/۵ میلی‌گرم در هر کیلوگرم) به‌عنوان آنتاگونیست (Antagonist) مرفین تزریق شد. مشاهده علائم نشانگان ترک شاخص مناسبی برای اطمینان از معتاد شدن حیوانات است. بعد از این مرحله موش‌ها برای بررسی و مطالعه رفتاری (نشانگان فیزیولوژیک و فارماکولوژیک) آماده شدند.

۲-۳- بررسی مطالعات رفتاری

۲-۳-۱- مطالعه رفتاری نشانگان ترک فارماکولوژیک

در این روش از مسدود کردن گیرنده‌های مرفین به‌صورت حاد، توسط نالوکسان استفاده می‌شود. به‌دنبال تزریق نالوکسان (۲/۵ میلی‌گرم در هر کیلوگرم) حیوان شروع به ظهور علائم ترک می‌کند. با تزریق نالوکسان موش در جعبه پلکسی‌گلاس (Plexiglass box) قرار داده شد و علائم به مدت نیم ساعت ثبت شد. از جمله علائم نشانگان ترک می‌توان لرزش، اسهال، افتادگی پلک، به‌خود پیچیدن، بهم خوردن دندان‌ها، حساسیت به تحریکات خارجی را نام برد که طبق 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 شدند. علائم درجه‌بندی شامل موارد کاهش وزن (Weight loss)، پریدن (Jumping)، انقباضات شکمی (Abdominal contraction) و حرکت سگ خیس (Wet dog shakes) است. 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. پس از ثبت علائم، می‌توان میزان تغییر بروز هریک از علائم را در گروه‌های مختلف کنترل و درمان مطالعه کرد. همچنین در مجموع برای بررسی مؤثر بودن یک نوع درمان می‌توان از مقیاس نشانگان ترک (Opiate Withdrawal Score: OWS) استفاده کرد. این مقیاس طبق معادله زیر برای هر موش قابل محاسبه و نشان‌دهنده مقیاس کلی درصد بروز نشانگان ترک است [۱۳].

مقیاس سندرم ترک = (تعداد پریدن × ۰/۱) + (تعداد حرکت سگ خیس) + (تعداد راست شدن دم) + (کاهش وزن × ۵) + (اسهال × ۲) + (تعداد افتادن پلک) + (تعداد دندان قروچه) + (تعداد تمیز کردن آلت تناسلی × ۲) + (بی‌قراری) + (تعداد جویدن)

۲-۳-۲- مطالعه رفتاری نشانگان ترک فیزیولوژیک

برای مطالعه نشانگان ترک فیزیولوژیک به‌طور طبیعی بدون تجویز هیچ‌گونه دارویی، ۴۸ ساعت پس از قطع مصرف مرفین، حیوانات مشابه روش قبل در جعبه پلکسی‌گلاس قرار گرفتند و به مدت ۱/۵ ساعت مطالعه رفتاری شدند. پس از ثبت علائم رفتاری مشابه روش قبل، هر رفتار به‌طور جداگانه ارزیابی و همچنین مقیاس نشانگان ترک محاسبه شد.

۲-۴- روش‌های تجویز داروها

برای تجویز خوراکی اسپند، بذر پاک شده گیاه از فروشگاه‌های معتبر تهیه و سپس شناسایی آن توسط مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه شاهد انجام شد. بذر گیاه به شکل پودر در آمده، سپس با نسبت ۶/۲۵ درصد [۱۴] با پودر غذای حیوان (پلیت) مخلوط و سپس مجدداً توسط دستگاه غذاساز پلیت‌های حاوی پودر بذر گیاه ساخته و در اختیار حیوانات قرار داده شد. با توجه به مصرف روزانه حدود ۹ گرم

واریانس یک طرفه و آزمون کمکی توکی (Tukey's test) مقایسه شد. برای مقایسه معنی داری داده‌ها بین رفتارهای غیرقابل شمارش، درصد بروز رفتار در گروه‌های مختلف با آزمون کای دو (Chi square test) مقایسه شد. در هر دو نوع آزمون مورد استفاده $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی داری انتخاب شد.

۳- نتایج

۳-۱- مقایسه اثر مصرف دانه گیاه اسپند با متادون و رها بر علایم قابل شمارش در نشانگان ترک فیزیولوژیک

همان‌طور که در نمودار ۱ نشان داده می‌شود علامت قابل شمارش انزال (ب) در گروه معتاد + متادون به تعداد $0.17 \pm$ ۱/۲۲ بروز کرد که در مقایسه با گروه معتاد ($0.23 \pm 1/86$) با احتمال $P < 0.05$ کاهش معنی دار یافته است. همچنین رفتار دندان قروچه (ج) به ترتیب در حضور اسپند، متادون و رها به تعداد $0.36 \pm 1/83$ ، 0.32 ± 3 و $0.32 \pm 2/16$ ایجاد شد که نسبت به گروه معتاد (0.26 ± 4) با احتمال $P < 0.05$ کاهش معنی دار یافته است. از علایم مورد نظر، کاهش وزن (د) به میزان $0.95 \pm$ ۴/۸۵ درصد در حضور اسپند بروز کرد که نسبت به گروه معتاد با احتمال $P < 0.05$ تفاوت معنی دار نشان داد.

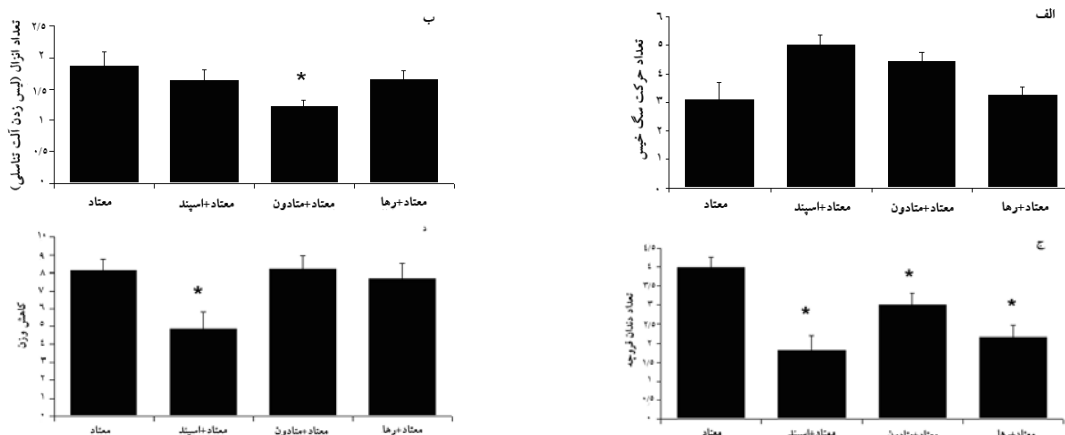
غذا برای هر یک کیلو موش صحرایی که در مطالعه پایه به دست آمد، میزان مصرف گیاه در روز حدود ۰/۵۶ گرم محاسبه شد. مصرف متادون ۳۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم و رها (۱/۷ میلی‌لیتر در هر کیلوگرم) به شکل خوراکی به حیوانات خوراندند.

۲-۵- گروه‌های آزمایش

با توجه به طراحی تحقیق در این بررسی، موش‌های معتاد به گروه‌هایی که به شکل فیزیولوژیک یا فارماکولوژیک در آن‌ها نشانگان ترک ایجاد می‌شود، تقسیم شدند. در هر یک از گروه‌های مورد مطالعه به چهار زیرگروه: (۱) معتاد (بدون درمان) و سه گروه معتاد درمان شده شامل (۲) معتاد + اسپند (۳) معتاد + متادون (۴) معتاد + رها تقسیم‌بندی شدند. با توجه این‌که تعداد نمونه موش در هر یک از این زیرگروه‌ها ۲۰ عدد موش بود، در کل موش‌های مورد تحقیق در این قسمت مطالعه حدود ۸۰ سر حیوان در هر گروه و در کل ۱۶۰ سر حیوان بود.

۲-۶- محاسبات آماری

برای انجام محاسبات آماری، داده‌های رفتاری قابل درجه‌بندی به صورت تعداد رفتار بروز کرده در واحد زمان در هر موش ثبت شد. سپس به دنبال تأیید کمی بودن بروز رفتارهای نشانگان ترک، تعداد بروز رفتارها در گروه‌های مختلف به کمک آزمون آنالیز



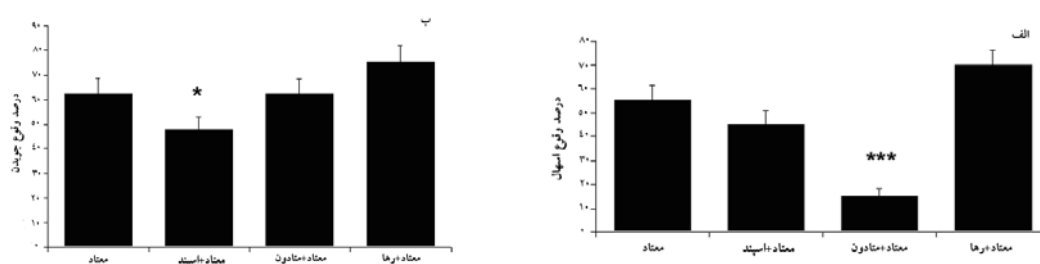
نمودار ۱ مقایسه اثر اسپند با متادون و رها بر چهار علامت حرکت سگ خیس (الف)، انزال (ب)، دندان قروچه (ج) و کاهش وزن (د) در نشانگان ترک فیزیولوژیک: n=۲۰ در هر گروه، * تفاوت معنی دار با گروه معتاد

۲-۳- مقایسه اثر دانه گیاه اسپند با متادون و رها بر

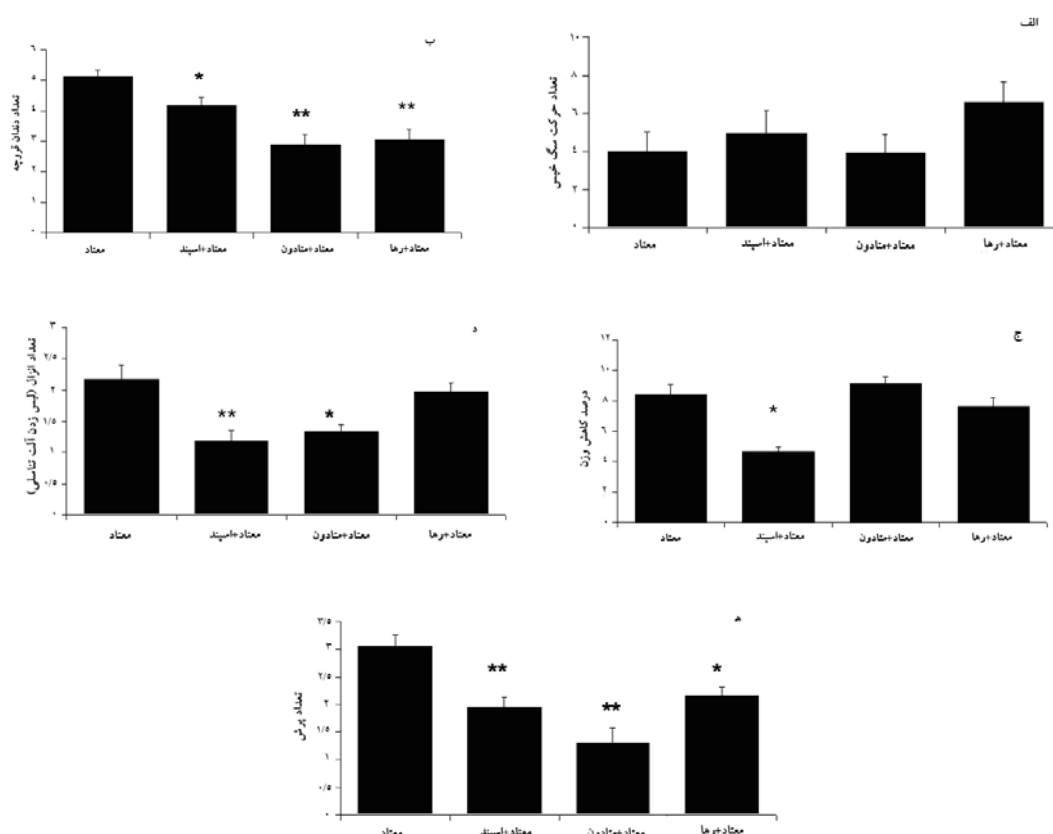
علامه غیر قابل شمارش در نشانگان ترک فیزیولوژیک

همان‌طور که در نمودار ۲ (الف) دیده می‌شود میزان درصد بروز علامت غیر قابل شمارش اسهال توسط متادون

($15 \pm 3/31$) نسبت به وقوع $6/28 \pm 55$ درصدی در گروه معتاد به مقدار قابل توجهی کاهش یافته است ($P < 0/001$). همچنین رفتار جویدن در حضور اسپند به میزان $5/12 \pm 47/5$ درصد ایجاد شد (ب) که نسبت به گروه معتاد $6/22 \pm 62/5$ با $P < 0/05$ کاهش معنی‌دار پیدا کرده است.



نمودار ۲ مقایسه اثر اسپند با متادون و رها بر علامه اسهال (الف) و جویدن (ب) در نشانگان ترک فیزیولوژیک؛ n=20 در هر گروه و * تفاوت معنی‌دار با گروه معتاد

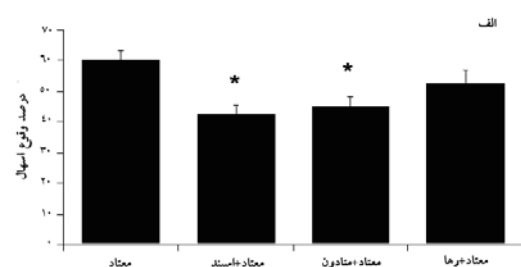
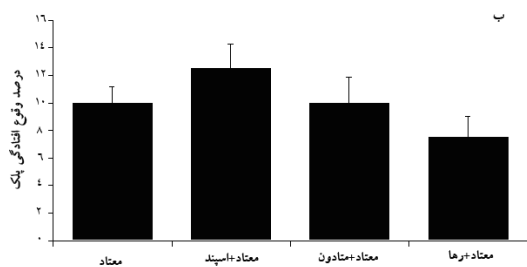


نمودار ۳ مقایسه اثر اسپند با متادون و رها بر علامه دندان فروچه، انزال، حرکت سگ خیس، پریدن و کاهش وزن در نشانگان ترک فارماکولوژیک؛ n=20 در هر گروه و * تفاوت معنی‌دار با گروه معتاد

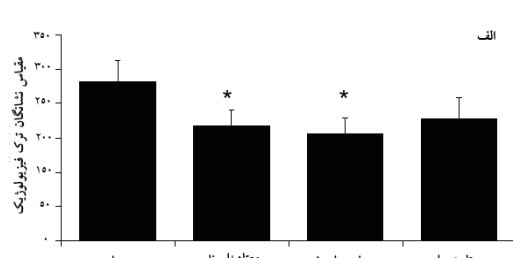
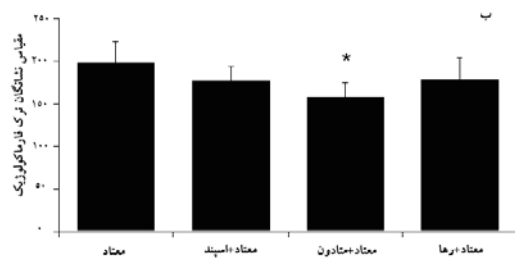
قسمت (د) اثر معنی‌دار اسپند ($0/17 \pm 1/25$) و متادون ($0/11 \pm 2/88$) بر انزال نشان داده شده که هر دو با $P < 0/01$ نسبت به گروه معنادار ($0/23 \pm 2/16$) معنی‌دار است. همچنین رفتار دندان قروچه (ب) که توسط سه داروی اسپند، متادون و رها به ترتیب ($0/28 \pm 3/84$)، ($0/33 \pm 2/88$) و ($0/35 \pm 3/04$) بروز کرد، تفاوتشان نسبت به گروه معنادار ($0/19 \pm 5/12$) معنی‌دار بود. علاوه بر این؛ کاهش وزن در حضور اسپند به شکل بارزی نسبت به گروه معنادار کاهش نشان داد (ج).

۳-۳- مقایسه اثر دانه گیاه اسپند با متادون و رها بر علائم قابل شمارش در نشانگان ترک فارماکولوژیک

همان‌طور که در نمودار ۳ مشاهده می‌شود، از علائم قابل شمارش، رفتار پریدن (ه) در حضور اسپند، متادون و رها به ترتیب به میزان $0/18 \pm 1/41$ ، $0/28 \pm 1/3$ و $0/14 \pm 2/17$ کاهش یافت که نسبت به معنادار ($0/21 \pm 3/04$) به شکل بارزی معنی‌دار بود. در



نمودار ۴ مقایسه اثر اسپند با متادون و رها بر علائم اسهال و افتادگی پلک در نشانگان ترک فارماکولوژیک؛ $n=20$ در هر گروه و * تفاوت معنی‌دار با گروه معنادار



نمودار ۵ مقایسه OWS اسپند با متادون و رها؛ $n=20$ در هر گروه، * و تفاوت معنی‌دار با گروه معنادار

($3/21 \pm 60$ درصد) با احتمال $P < 0/05$ کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد.

۳-۵- مقیاس نشانگان ترک فیزیولوژیک و فارماکولوژیک

همان‌طور که قبلاً در مبحث روش‌ها توضیح داده شد،

۳-۴- مقایسه اثر دانه گیاه اسپند با متادون و رها بر علائم غیرقابل شمارش در نشانگان ترک فارماکولوژیک

همان‌طور که در نمودار ۴ (الف) دیده می‌شود، رفتار بروز اسهال در حضور متادون و اسپند به ترتیب $3/20 \pm 45$ و $2/8 \pm 42/5$ درصد بروز کرد که نسبت به گروه معنادار

داروهای شبه‌مخدردی در دانه این گیاه است. آلکالوئیدهای ترکیبی موجود در این گیاه علاوه بر تأثیر بر گیرنده‌های اوپیوئیدی، از طریق اثر بر سیستم لیمبیک و همچنین مدارهای نورونی سیستم اتونومیک (Autonomic system) در ساقه مغز؛ به‌عنوان جایگاه‌های تنظیم و تعدیل‌کننده رفتارهای سوماتیک (Somatic) و اتونوم؛ می‌تواند بر روند بروز علائم تأثیر بگذارد.

به هر حال با مقایسه علائم نشانگان ترک فیزیولوژیک و فارماکولوژیک و با در نظر گرفتن این موضوع که بروز علائم نشانگان ترک فارماکولوژیک نسبت به فیزیولوژیک قوی‌تر و حادث‌تر ظاهر می‌شود (احتمالاً به‌خاطر مسدود کردن سریع گیرنده‌های مرفین با نالوکسان در نشانگان ترک فارماکولوژیک)، می‌توان نتیجه گرفت که گیاه اسپند به‌خوبی توانسته است این علائم را کاهش دهد. کاهش معنی‌دار OWS که در اثر تجویز گیاه اسپند به‌دست آمد تأیید‌کننده این مطلب است. با توجه به این‌که بروز علائم به شکل بارزی توسط ساقه مغز و سیستم لیمبیک کنترل می‌شود [۱۸]، در نتیجه مکانیسم مؤثر گیاه بایستی از یکی از این مسیرها باشد. گزارش شده است هارمالین (Harmaline) (به‌عنوان مؤثرترین آلکالوئید گیاه اسپند) به دلیل دارا بودن تشابه ساختاری با سروتونین (Serotonin) تمایل زیادی به اتصال با گیرنده سروتونین که در سطح غشای نورون‌های پس‌سیناپسی در ساقه مغز است، دارد و به این ترتیب سبب راه‌اندازی مکانیسم‌های آبشاری ارسال سلولی می‌شود [۱۹]. مطالعات انجام گرفته نشان داده است که هارمالین بر نواحی وسیعی از سیستم اعصاب مرکزی اثر داشته است که از آن جمله می‌توان، نورون‌های تحت تأثیر سیستم بویایی و لیمبیک، هیپوتالاموس و هیپوکامپ (Hippocamp) را نام برد [۲۰، ۲۱]. وقوع آبشارهای ارسال علامت (Signal) درون سلولی در نواحی مذکور احتمالاً به‌واسطه گیرنده‌های جفت شده با G پروتئین‌ها است که نتیجه آن افزایش cAMP درون سلولی و در نهایت تحریک شدن نورون‌ها است [۲۰]. همچنین تحقیقات نشان داده‌اند که

به‌طور کلی اثر بخشی یک دارو یا عصاره بر علائم نشانگان ترک را از رابطه OWS محاسبه می‌کنند. همان‌طور که در نمودار ۵ (الف و ب) نشان داده می‌شود، داروی متادون قادر است، علائم نشانگان ترک را هم به‌طور فیزیولوژیک و هم به‌طور فارماکولوژیک کاهش معنی‌دار دهد ($P < 0.05$). اثربخشی تجویز دانه گیاه اسپند در بروز علائم نشانگان ترک نسبت به متادون و گروه معتاد نشان می‌دهد که گیاه اسپند توانسته است علائم ترک فیزیولوژیک را به‌طور ضعیف ولی معنی‌دار ($P < 0.05$) کاهش دهد.

۴- بحث

در تحقیق حاضر موش‌ها از طریق خوراکی معتاد شدند. به‌نظر می‌رسد این روش ایجاد وابستگی به اعتیاد در انسان شباهت بیشتری داشته باشد، چون حیوان براساس نیاز بدن و به‌طور آزادانه از مرفین استفاده می‌کند [۱۵]. مقایسه داده‌های بروز علائم نشانگان ترک فیزیولوژیک نشان داد که علائم انزال، دندان قروچه و اسهال توسط متادون و علائم کاهش وزن و جویدن توسط اسپند به‌طور بارز کاهش می‌یابد. همچنین گیاه اسپند از علائم ترک فارماکولوژیک علائم بیشتری مثل دندان قروچه، کاهش وزن، انزال، پرش و اسهال را نسبت به متادون (اسهال، انزال، پرش و دندان قروچه) کاهش داده است. اثر قوی‌تر متادون در کاهش بروز علائم فیزیولوژیک نسبت به گیاه اسپند، احتمالاً به علت وجود تداخل گیرنده‌های مرفینی با این دارو نسبت به آثار غیرمستقیم گیاه که از طریق آلکالوئیدهای آن انجام می‌گیرد، قابل توجیه است. با توجه به مکانیسم‌های مؤثر داروی متادون که به‌عنوان یک داروی مخدر ضعیف شده است، می‌توان نتیجه گرفت که به احتمال زیاد با توجه به تأثیر این دارو بر مدارهای نورونی اوپیوئیدی (Opioid neuron)، سیستم لیمبیک (Limbic system) به‌عنوان جایگاه اصلی بروز رفتار این دارو بر میزان بروز علائم، مؤثر باشد [۱۶، ۱۷]، از طرفی مشاهده اثر بارز گیاه اسپند در کاهش بروز علائم فیزیولوژیک نشان‌دهنده وجود ترکیب مؤثر و تقلیدکننده

جزئی داروی رها بر روند بروز علائم نشانگان ترک فارماکولوژیک، به نظر می‌رسد با وجود ترکیبات مؤثر و کارآمد این داروی گیاهی، احتمال نامتناسب بودن (کم یا زیاد) درصد این ترکیبات در تشکیل این دارو یا احتمال اثر بخشی بهتر این دارو بر کاهش وابستگی‌های روانی اعتیاد زیادت‌تر باشد که نیاز به تحقیقات بیشتر است. به هر حال بررسی و مقایسه داده‌های حاصل از علائم ترک نشان می‌دهد که این دارو توانایی معنی‌دار در کاهش علائم بالینی نشانگان ترک اعتیاد ندارد.

نتایج حاصل از مقایسه پارامتر OWS در گروه‌های معتاد و درمان در بررسی حاضر نشان داد که اگرچه نقش متادون در کاهش علائم ترک فیزیولوژیک و فارماکولوژیک مؤثر است؛ اما استفاده از گیاه توانسته است علائم نشانگان ترک فیزیولوژیک را که به روش‌های ترک در مدل انسانی نزدیک‌تر است به شکل قوی‌تری تخفیف دهد.

۵- تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از زحمات خانم فریبا انصاری، کارشناس بخش عصاره‌گیری گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی شاهد که در تهیه غذای خوراکی گیاه اسپند زحمات فراوانی کشیده‌اند قدردانی می‌نماید.

مصرف هارمالین سبب افزایش دما در ساختارهای عصبی مرکزی و احتمالاً ایجاد تغییرات در عملکرد سیستم عصبی مرکزی می‌شود. علاوه بر این‌ها مشخص شده است که تغییر فعالیت گیرنده‌های سروتونین یا دوپامین (Dopamine) در ساقه مغز (مثل هسته رافه) که توسط هارمالین ایجاد می‌شود، می‌تواند در تغییر رفتارهای حیوان مؤثر باشد. در راستای همین داده مشخص شده است که سیستم سروتونرژیک مغز با تأثیر بر مخچه می‌تواند بر فعالیت‌های حرکتی حیوان مؤثر باشد. ترکیبات اندولی موجود در دانه اسپند هم قادر است متابولیسم مواد، به‌خصوص ترکیبات قندی را در نواحی کورتکس فرونتال (Frontal cortex) یا گیجگاهی تغییر دهد [۲۲]. به این ترتیب با توجه به ارتباط عمیق رفتارهای نشانگان ترک با ساقه مغز و سیستم لیمبیک و از طرفی گزارش‌های فراوان و متقن از تمایل هارمالین در اتصال به گیرنده‌های سروتونرژیک مغز (ساقه مغز) و همچنین با توجه به ارتباط مشخص این سیستم با تغییر بروز رفتار از طریق تأثیر بر گیرنده‌های ساقه مغز و لیمبیک، می‌توان تغییر بروز رفتارهای نشانگان ترک به‌وسیله غذای گیاهی را توجیه کرد؛ هر چند بالارفتن سطح منوآمین‌های مغز به‌خصوص دوپامین و سروتونین را هم که از طریق مهار MAO (Monoamine Oxidase) توسط هارمالین رخ می‌دهد را نمی‌توان از نظر دور داشت [۲۳، ۲۴]. همچنین در مورد اثر بطئی و

۶- منابع

- [1] Clark MJ, Linderman JJ, Traynor JR. Endogenous regulators of G protein signaling differentially modulate full and partial mu-opioid agonists at adenylyl cyclase as predicted by a collision coupling model. *Mol Pharmacol* 2008; 73(5): 1538-48.
- [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 adenylyl 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 anesthesiol* 2005; 71(7-8): 435-7.
- [6] Pierce TL, Hope W, Raper C. The induction and quantitation of methadone dependence in the rat. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1996; 36(3): 137-46.
- [7] Khorasani A. *Makhzanoladvieh*. Islamic Republic Educational Press, 1991; p: 324-5.
- [8] Zargari A. *Medicinal Plants*. vol 1, Tehran: Tehran University, 1994; p: 91-102.
- [9] Schulman ML, Bolton LA. Datura seed intoxication in two horses. *J S Afr Vet Assoc* 1998; 69(1): 27-9
- [10] Piva G, Piva A. Anti-nutritional factors of Datura in feedstuffs. *Nat Toxins* 1995; 3(4): 238-41.
- [11] Nicholas CD, Sanders-Bush E. Serotonin receptor signaling and hallucinogenic drug action. *Heffter Rev Psycholeptic Res* 2001; 2: 73-9.
- [12] Arshad N, Zitterl-Eglseer K, Hasnain S, Hess M. Effect of Peganum harmala or its beta-carboline alkaloids on certain antibiotic resistant strains of bacteria and protozoa from poultry. *Phytother Res* 2008; 22(11): 1533-8.
- [13] Wang HL, Xiang XH, Guo Y, Wu WR, Cao DY, Wang HS, Zhao Y. Ionotropic glutamatergic neurotransmission in the ventral tegmental area modulates DeltaFosB expression in the nucleus accumbens and abstinence syndrome in morphine withdrawal rats. *Eur J Pharmacol* 2005; 527(1-3): 94-104.
- [14] Swanston-Flatt SK, Day C, Bailey CJ, Flatt PR. Evaluation of traditional plant treatments for diabetes: studies in streptozotocin diabetic mice. *Acta Diabetol Lat* 1989; 26(1): 51-5.
- [15] 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.
- [16] Fiellin DA, Friedland GH, Gourevitch MN. Opioid dependence: rationale for and efficacy of existing and new treatments. *Clin Infect Dis* 2006; 15: 43 Suppl 4: S173-7.
- [17] Inturrisi CE. Pharmacology of methadone and its isomers. *Minerva anesthesiol*. 2005; 7(8): 435-7.
- [18] Frenois F, Stinus L, Di Blasi F, Cador M, Le Moine C. A specific limbic circuit underlies opiate withdrawal memories. *J Neurosci* 2005; 25(6): 1366-74.
- [19] Chang CW, Poteet E, Schetz JA, Gümüş ZH, Weinstein H. Towards a quantitative representation of the cell signaling mechanisms of hallucinogens: measurement and mathematical modeling of 5-HT1A and 5-HT2A receptor-mediated ERK1/2 activation. *Neuropharmacology* 2009; 56 Suppl 1: 213-25.
- [20] Picentini MP, Piatti E, franternale D, Ricci D, Assorsi A. Phospholipase C-dependent phospho-inositide break down induced by EIF-EMP in peganum harmala call. *Biochem* 2004; 86(5): 343-9.

- [21] Rao Ts, Cler JA, Mick SJ, Lyenger S, Wood PL. Polyamines modulate events mediated N-methyl-Despartate (NMDA) receptor complex through anti-fenproied (insensitive path way; in vitro measurments of cyclic C-amin the cerebellum. *Neuropharmacology* 1991; 30(6): 567-73.
- [22] Gresch PJ, Strickland LV, Sanders-Bush E. Lysergic acid diethylamide-induced Fos expression in rat brain: role of serotonin-2A receptors. *Neuroscience* 2000; 114(3): 707-13.
- [23] Suvage C, Curet O, Damoiseau BJ, Bcatton B. Autoradiographic distribution of [3H]-bexflxane, a selective and reversible MAO-A inhibitor in the rat brain. *Biol. Psychiat* 1997; 42: 36-8.
- [24] Suzuki T, Ishigooka J, Watanabe S, Miyaoka H. Enhancement of delayed release of dopamine in the amygdala induced by conditioned fear stress in methamphetamine-sensitized rats. *Eur J Pharmacol* 2002; 435(1): 59-65.