

بررسی اثر عصاره آبی کلاله گل زعفران (*Crocus sativus L.*) بر کسب و بیان حساسیت حرکتی ناشی از مورفین در موش‌های سوری ماده

هدایت صحرایی^۱، جمال شمس^۲، صدیقه مرجانی^۲، صفیه مولوی^۳، محمد کمالی نژاد^۴

۱- دانشیار، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات علوم رفتاری و مرکز تحقیقات بهداشت نظامی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)

۲- استادیار، گروه روانشناسی، دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳- پزشک، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۴- مریبی، گروه فارماکوگنوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

* آدرس مکاتبه: تهران، گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)

صندوق پستی: ۶۵۵۸ - ۱۹۳۹۵، تلفن: ۰۲۱ ۲۲۲۸۹۹۶۱ (۰۲۱)، نمبر: ۰۲۱ ۲۲۲۸۱۵۶۱

پست الکترونیک: h.sahraei@bmsu.ac.ir

تاریخ تصویب: ۸۵/۷/۲۴

تاریخ دریافت: ۸۴/۲/۱۰

چکیده

مقدمه: شیوع اعیاد به اپوییدها در کشورها نسبتاً بالا است. این مشکل به دلیل ناشناخته بودن مکانیسم‌های یولوژیک اعیاد تاکنون حل نشده است.

هدف: در این تحقیق اثر عصاره آبی کلاله گل زعفران (*Crocus sativus L.*) بر کسب و بیان حساسیت حرکتی ناشی از مورفین در موش‌های کوچک آزمایشگاهی ماده نژاد N-MARI در محدوده وزنی ۲۰-۲۵ گرم بررسی شد.

روش بررسی: حیوانات ابتدا با استفاده از مورفین (۵ mg/kg)، یکبار در روز برای سه روز و سپس ۵ روز استراحت) نسبت به آن حساسیت پیدا کردند و سپس عصاره کلاله گل زعفران در روز آزمون و ۳۰ دقیقه قبل از شروع آزمایش و یا ۳۰ دقیقه قبل از تزریق مورفین در روزهای القای حساسیت به آنها تزریق شد. در یک آزمایش مقدماتی، دوزهای مختلف مورفین و عصاره کلاله زعفران به حیوانات تزریق شد تا اثر این داروها بر القای فعالیت حرکتی مشخص شود.

یافته‌ها: آزمایش‌ها نشان داد که تجویز مورفین (۵، ۱۰ و ۲۰ mg/kg) باعث افزایش حرکات حیوانات گردید. این افزایش در گروه دریافت کننده دوز (۵۰ mg/kg) مورفین کاملاً معنی‌دار بود. تجویز عصاره کلاله زعفران (۱۰ mg/kg، ۵۰ و ۱۰۰) نسبت به گروه سالین به ترتیب سبب افزایش و کاهش فعالیت حرکتی حیوانات گردید. تجویز عصاره کلاله گل زعفران در دوزهای گفته شده و ۳۰ دقیقه قبل از تجویز دوز مورفین سبب کاهش فعالیت حرکتی حیوانات گردید. تجویز مورفین (۵، ۱۰ و ۲۰ mg/kg)، یکبار در روز) به حیوانات در سه روز متوالی و سپس پنج روز استراحت سبب القای حساسیت به مورفین در این حیوانات شد به نحوی که تجویز دوز بی‌اثر مورفین (۰/۵ mg/kg) در این حیوانات سبب القای پاسخ شدید حرکتی شد. همچنین، تجویز عصاره (۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ mg/kg) قبل از تجویز مورفین (۵ mg/kg) در روزهای القای حساسیت، سبب کاهش معنی‌دار کسب حساسیت به مورفین در دوزهای ۱۰ و ۱۰۰ mg/kg گردید. تجویز عصاره کلاله گل زعفران در دوزهای فوق در روز آزمون نیز بیان حساسیت به مورفین را در دوزهای ۱۰ و ۵۰ mg/kg کاهش داد.

نتیجه‌گیری: از این آزمایش‌ها استنباط می‌شود که عصاره کلاله گل زعفران دارای اثر کاهنده بر کسب و بیان حساسیت رفتاری به مورفین است و همچنین اثر مورفین را در القای فعالیت حرکتی در موش‌های کوچک آزمایشگاهی ماده از بین می‌برد.

گل واژگان: مورفین، حساسیت رفتاری، موش کوچک آزمایشگاهی، زعفران

مقدمه

صرف می‌کنند. زعفران گیاهی است از تیره زنبق و چند ساله به ارتفاع ۱۰ تا ۳۰ سانتی‌متر و دارای پیازی سخت و مدور و گوشت‌دار و پوشیده از غشاء‌های نازک و قهوه‌ای رنگ است. این گیاه در نقاط مختلف دنیا می‌روید. گل‌های زعفران پنجه رنگ بوده و دارای خامه بلند و کالله سه قسمتی به رنگ نارنجی یا قرمز است که همین قسمت به عنوان زعفران ارزش تجاری دارد [۸]. زعفران دارای مواد چرب، املاح معدنی و موسیل‌آژ است. ترکیبات زیر نیز در زعفران یافت می‌شود: اسانس بی‌رنگی مرکب از ترین‌ها و سینئول که بوی زعفران مربوط به این مواد است. پیکروکروسین که یک هتروزید تلخ است و در آب و الکل به راحتی حل می‌شود. گلوكزیدی به نام پیکروکروستین که از هیدرولیز آن پیکروکروسین و گلوكز به دست می‌آید. کروسین که ماده اصلی رنگی زعفران است که نوعی کاروتینوئید است [۸]. در تحقیقات قبلی، در مورد کاهش افسردگی در انسان تحقیقات مختلفی انجام گرفته است. آخوندزاده و همکاران در یک تحقیق اثر عصاره گیاه زعفران را با ایمی‌پرامین به عنوان یک داروی ضدافسردگی رایج در درمان افسردگی‌های خفیف تا متوسط مطالعه کردند [۱۱]. نتیجه این تحقیق نشان داد که عصاره زعفران همان کارآیی ایمی‌پرامین را بدون عوارض جانبی آن دارد. همچنین در یک تحقیق دیگر، نوربلا و همکاران [۱۲] اثر عصاره آبی - الکلی این زعفران را بر بهبود افسردگی خفیف تا متوسط مطالعه کرده و اثر آن را با فلوكزتین بررسی کردند. نتایج این تحقیق نیز بر اثر مثبت زعفران در کاهش علایم افسردگی در مقایسه با فلوكزتین تاکید دارد. از سوی دیگر، تحقیقات قبلی بر توانایی ضددردی و ضدالتهابی عصاره زعفران در موش‌های کوچک آزمایشگاهی نسبت به داروهای ضددرد و ضدالتهاب رایج تاکید دارد [۱۳]. با این حال باید اشاره کرد که تاکنون هیچ اشاره‌ای به اثر زعفران در بهبود و یا وخیم شدن اثر مورفين در القاء فعالیت حرکتی نشده است. در این تحقیق اثر عصاره زعفران در کسب و بیان حساسیت و تحمل حرکتی ناشی از مورفين در موش آزمایشگاهی کوچک ماده بررسی شده است. لازم به توضیح است که در تحقیقات قبلی مشخص شده است که موش‌های ماده نسبت به موش‌های نر در مقابل داروهای مخدر به

به دلیل بروز اثرات گوناگون پس از مصرف اوپیوپیدها، ترک اعتیاد به این مواد نیز با مشکلات زیادی همراه است. هنگامی که مصرف اوپیوپیدها برای یک دوره زمانی قطع شود، تشدید اثرات حرکتی و سرخوشی آور این مواد در فرد دیده می‌شود که این حالت را حساسیت دارویی می‌نامند [۲، ۱]. این پدیده با افزایش فعالیت حرکتی موجود پس از دریافت مقادیر کم دارو و همچنین افزایش تمایل به مصرف دارو (ولع دارویی) همراه است [۳، ۴]. آزمایش‌های متعدد نشان داده‌اند که این حالت برای مدت زمان نسبتاً زیادی در فرد باقی مانده و از عوامل اصلی برگشت به مصرف دارو در افرادی است که مصرف دارو را کنار گذاشته‌اند [۵]. تحقیقات مختلف نشان داده‌اند که در بروز حساسیت دارویی مسیر دوپامینی پاداش یعنی مسیر تگمتوم شکمی به هسته آکومبانس و قشر جلو پیشانی اصلی ترین نقش را بر عهده دارد [۵]. همچنین محققین به جز سیستم دوپامینی، سیستم‌های نوروترانسیمیتری دیگری از جمله سیستم گلوتاماتی، اوپیوپیدی، و نیتریک اکسایدی [۶] را در بروز این پدیده دخالت داده‌اند. از نظر سلولی - مولکولی، تغییر در تعداد گیرنده‌های متابوتروپیکی گلوتاماتی [۵، ۷] و بروز پدیده تقویت طولانی مدت [۵، ۷] در ناحیه تگمتوم شکمی را از مهمترین تغییرات در هنگام بروز این پدیده می‌دانند. به همین دلیل، یافتن راههایی که بتواند عوارض حساسیت به داروهای اوپیوپیدی را کاهش دهد، یقیناً در افزایش افراد مایل به ترک مواد مخدر موثر خواهد بود.

داروهای گیاهی به دلیل اثرات جانبی کمتر از چند دهه پیش به عنوان جایگزینی خوب برای داروهای شیمیایی مطرح شده‌اند و مصرف آنها در دنیا رو به افزایش است [۸].

زعفران از جمله گیاهانی است که از قدیم در نقاط مختلف دنیا به عنوان یک گیاه دارویی استفاده شده است [۸]. در ایران این گیاه به عنوان ضد اسپاسم، آرامیکش، کمک‌کننده هضم غذا، ضد نفخ، معرق، خلط‌آور، محرک، محرک میل جنسی و تسکین‌دهنده درد مورد استفاده بوده است [۸]. در طب چینی این گیاه برای درمان آمنوره [۹] و در طب هندی این گیاه برای درمان درد استفاده دارد [۱۰]. این گیاه را به صورت دمکرده



خصوص مورفین پاسخ دهی بهتری دارند [۱۴].

مواد و روش‌ها

عصاره‌گیری

خط متقاطع به چهار قسمت مساوی تقسیم شده است. روش کار با این دستگاه به این ترتیب است که هرگاه سر و دو اندام جلویی حیوان از یکی از این خطوط عبور کرد یک شماره برای حیوان در نظر گرفته می‌شود. تعداد خطوط قطع شده در یک دوره زمانی معین، نمودی از میزان فعالیت حرکتی حیوان را به دست خواهد داد. در هنگام انجام آزمایش‌ها برای عادت کردن حیوانات با محیط دستگاه، هر حیوان ابتدا به مدت ۱۰ دقیقه در داخل دستگاه به حال خود رها می‌شود تا به این محیط عادت کند و سپس فعالیت حرکتی حیوان اندازه‌گیری می‌شود.

داروها

در این تحقیق، مورفین سولفات (تماد - ایران) استفاده شد. مورفین در سالین حل شده و با حجم 10 ml/kg به صورت داخل زیر جلدی استفاده شد. عصاره زعفران نیز پس از توزین در سالین حل شده و به صورت داخل صفاقی و با حجم 10 ml/kg مورد استفاده قرار گرفت. گروههای کنترل در هر قسمت سالین را به صورت زیر جلدی یا داخل صفاقی و با حجم 10 ml/kg دریافت کردند.

گروه‌بندی دارویی

در ابتدا به منظور تعیین دوز موثر مورفین در القای فعالیت حرکتی، منحنی دوز - پاسخ مورفین به دست آمد. همین کار برای عصاره نیز انجام شد و در نتیجه دوزهای موثر و بی‌اثر مورفین و عصاره کلاله گل زعفران شناخته شدند. گروههای کنترل در این مرحله سالین دریافت می‌کردند.

- القای حساسیت رفتاری به مورفین:

به منظور القای حساسیت رفتاری به مورفین، ابتدا در سه روز متوالی و هر روز یکبار به حیوانات مورفین (5 mg/kg) به صورت زیر جلدی تزریق شد. سپس حیوانات به مدت ۵ روز در محلهای نگهداری استراحت کردند. در روز نهم، وجود حساسیت رفتاری با تزریق دوز بی‌اثر مورفین (0.05 mg/kg) در حیوانات بررسی شد.

حیوانات

در این تحقیق از موش‌های کوچک آزمایشگاهی ماده نژاد-NMRI با میانگین وزنی $20-25 \text{ g}$ استفاده شد. حیوانات در قفس‌های 10 تایی با دوره شبانه‌روزی طبیعی و در دمای $22-24$ درجه سانتی‌گراد، با آب و غذای کافی نگهداری شدند. در هر سری آزمایش 8 سر حیوان مورد استفاده قرار گرفت.

روش بررسی حرکت حیوانات

برای بررسی فعالیت حرکتی حیوانات از روش میدان باز^۱ استفاده شد. این دستگاه شامل یک استوانه فلزی به قطر 25 سانتی‌متر و ارتفاع 30 سانتی‌متر است که بر روی یک صفحه چوبی به همین قطر قرار دارد [۱۵]. این صفحه چوبی با دو

¹ Open Field

شدند. یک گرو سالین (به روش ذکر شده در قسمت روش‌ها) دریافت کرد و سه گروه دیگر دوزهای مختلف مورفین (۵، ۱۰ و ۵۰ mg/kg) را به منظور القای فعالیت حرکتی دریافت کردند. تجویز مورفین سبب افزایش فعالیت حرکتی حیوانات در دوز ۵۰ mg/kg شد، $F(3,28)=10$, $p<0.0001$ [شکل شماره ۱]. چون دوز ۵۰ mg/kg مورفین بهترین جواب را القاء کرد، در قسمت‌های بعدی آزمایش از این دوز به عنوان دوز موثر مورفین استفاده گردید. همچنین، دوز ۵۰ mg/kg مورفین نیز به عنوان دوز بی‌اثر در قسمت‌های بعدی آزمایش استفاده شد.

در دور دوم آزمایش‌ها اثر عصاره کلاله گل زعفران در القای فعالیت حرکتی بررسی شد. نتایج نشان دادند که تجویز دوزهای مختلف عصاره گل زعفران (۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ mg/kg) به همان روشی که برای مورفین ذکر شد، باعث افزایش فعالیت حرکتی حیوانات در دوز ۵۰ mg/kg و کاهش حرکت در دوز ۱۰۰ mg/kg نسبت به گروه کنترل می‌شود. $F(3,28)=6.16$, $p<0.01$ [شکل شماره ۲].

- بررسی اثر عصاره کلاله گل زعفران بر کسب حساسیت حرکتی ناشی از مورفین

به منظور بررسی اثر عصاره کلاله گل زعفران بر کسب حساسیت رفتاری ناشی از مورفین، از چهار گروه حیوان استفاده شد. سه گروه از حیوانات در روزهای القای حساسیت، قبل از دریافت مورفین (۵ mg/kg) یکی از سه دوز عصاره (۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ mg/kg) را دریافت کردند. گروه چهارم سالین دریافت کردند. در روز آزمون (روز نهم)، حیوانات تنها دوز بی‌اثر مورفین (۰/۵ mg/kg) را دریافت کردند. نتایج نشان دادند که تجویز عصاره اثر مورفین را در دوزهای $F(4,29)=3.29$, $p<0.05$ [شکل شماره ۳].

- بررسی اثر عصاره کلاله گل زعفران بر کسب حساسیت حرکتی به مورفین

در مرحله کسب، دوزهای مختلف عصاره کلاله گل زعفران (۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ mg/kg) ۳۰ دقیقه قبل از تزریق مورفین (۵ mg/kg) به حیوانات تزریق شد. در روز آزمون (روز نهم)، حیوانات تنها مورفین (۰/۵ mg/kg) را دریافت و سپس آزمایش شدند.

- بررسی اثر عصاره کلاله گل زعفران بر بیان حساسیت حرکتی به مورفین

در ادامه بررسی در چهار گروه از حیوانات در روزهای القای حساسیت رفتاری، مورفین (۵ mg/kg) تزریق شد. در روز آزمون (روز نهم)، ۳۰ دقیقه قبل از تزریق مورفین (۰/۵ mg/kg)، به سه گروه از حیوانات عصاره (۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ mg/kg) تزریق و حیوانات به مدت ۱۰ دقیقه آزمون شدند.

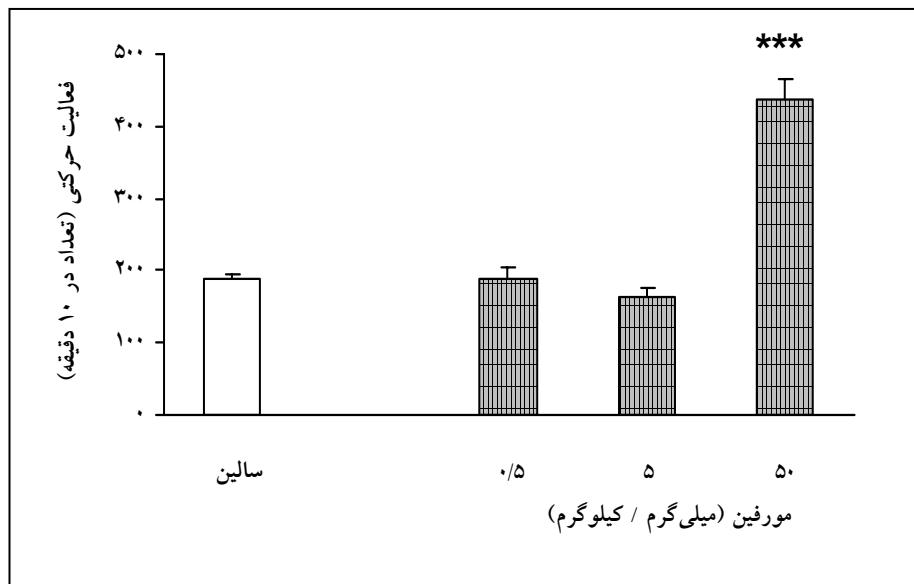
- بررسی اثر عصاره کلاله گل زعفران بر فعالیت حرکتی ناشی از مورفین در این مرحله، دوزهای مختلف عصاره کلاله گل زعفران (۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ mg/kg) ۳۰ دقیقه قبل از تزریق مورفین (۵ mg/kg) به حیوانات تزریق شد. ۵ دقیقه بعد از تجویز مورفین حیوانات تحت آزمایش قرار گرفتند.

تجزیه و تحلیل داده‌ها

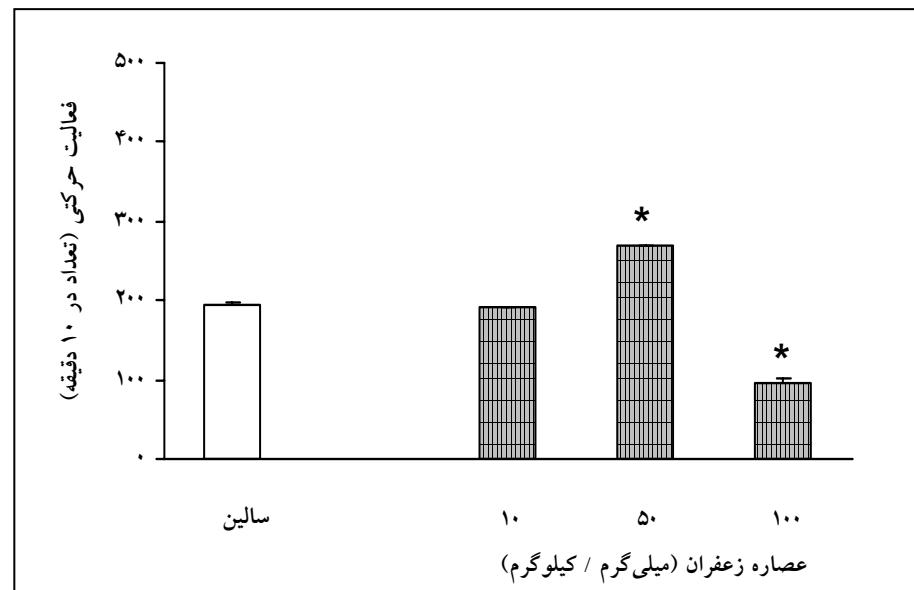
اطلاعات به دست آمده به صورت میانگین \pm انحراف معیار استاندارد (Mean \pm SEM) تعداد قطع خطوط در ۱۰ دقیقه بیان شدند. به منظور تجزیه و تحلیل اطلاعات از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و به دنبال آن تست توکی استفاده شد. $p<0.05$ مرز معنی‌دار بودن اطلاعات در نظر گرفته شد.

نتایج

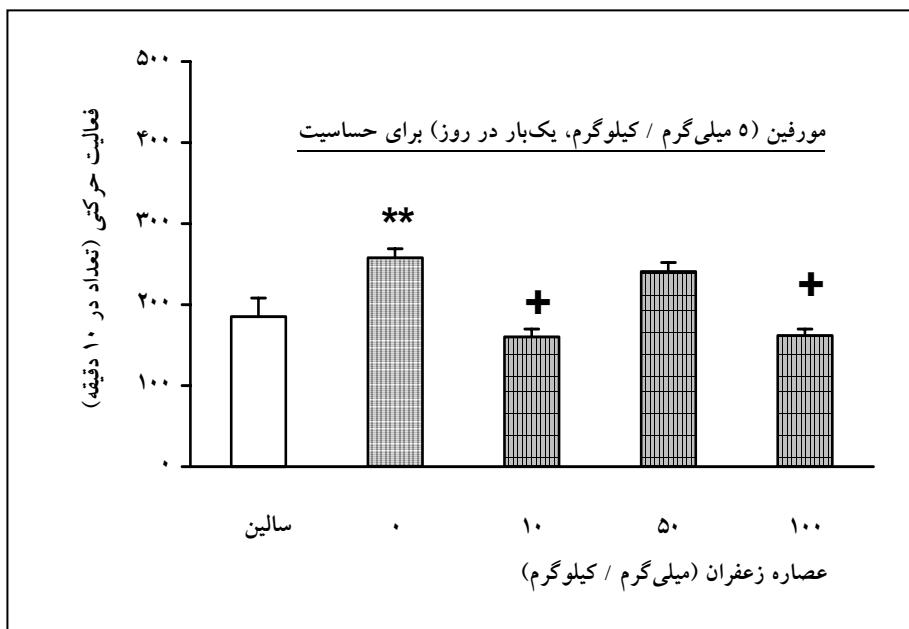
- القای فعالیت حرکتی توسط مورفین و عصاره کلاله گل زعفران در موش‌های کوچک آزمایشگاهی در قسمت اول این آزمایش، موش‌ها به چهار گروه تقسیم



شکل شماره ۱- اثر مورفین در القاء فعالیت حرکتی در موش های کوچک آزمایشگاهی. همچنان که در شکل پیداست، تزریق مورفین به حیوانات باعث افزایش معنی دار تعداد حرکات در حیوانات می شود. تجویز سالین اثری را در القای فعالیت حرکتی ندارد. این نتیجه در مورد دوز 50 mg/kg مورفین کاملاً معنی دار بود. نتایج به صورت (Mean \pm SEM) نمره تعداد حرکات (خطوط قطع شده) در مورد ۸ سر حیوان است. $p < 0.001$ *** تفاوت از گروه شاهد است.



شکل شماره ۲- اثر عصاره کلاله گل زعفران در القای فعالیت حرکتی در موش های کوچک آزمایشگاهی. همچنان که در شکل پیداست، تزریق دوزهای مختلف عصاره به حیوانات باعث تغییر معنی دار در فعالیت حرکتی آنها شد. این نتیجه در مورد دوزهای 50 mg/kg (افزایش) و 100 mg/kg (کاهش) عصاره معنی دار بود. نتایج به صورت (Mean \pm SEM) تعداد حرکات در مورد ۸ سر حیوان است. $p < 0.05$ * تفاوت از گروه شاهد است.



شکل شماره ۳ - اثر تجویز عصاره کلاله گل زعفران بر کسب (ایجاد) حساسیت رفتاری ناشی از مورفین در موش‌های کوچک آزمایشگاهی. حیوانات به مدت ۱۰ دقیقه بررسی شدند. نتایج به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ (Mean \pm SEM) تعداد حرکات در مورد ۸ سر حیوان است. $**p < 0.01$, $+p < 0.05$ تفاوت از گروه شاهد (سالین) و تفاوت از گروه حساس شده است.

[F(4,30)=2.765, p<0.05] (شکل شماره ۴).

- بررسی اثر عصاره کلاله گل زعفران بر بیان حساسیت

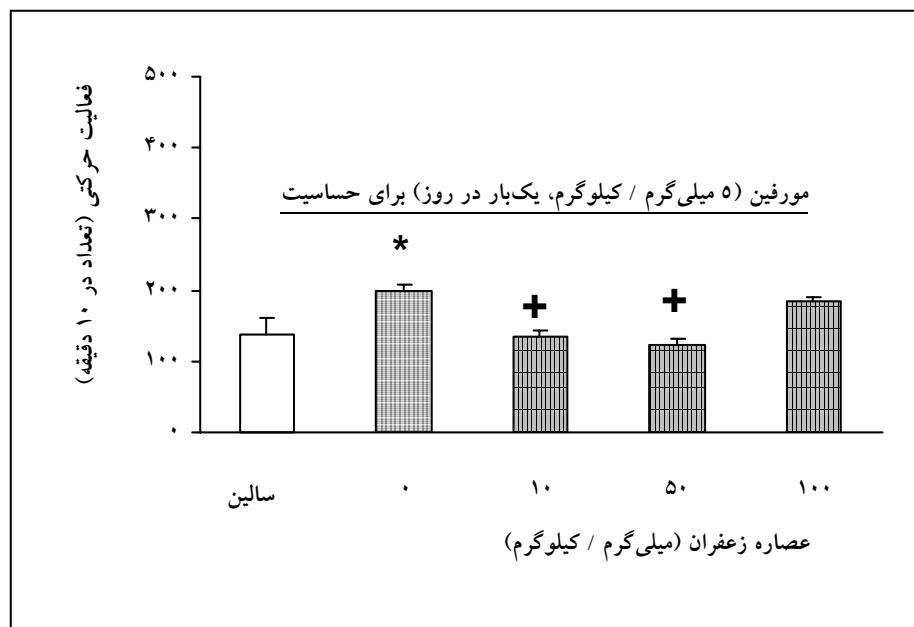
- بررسی اثر عصاره کلاله گل زعفران بر فعالیت حرکتی ناشی از مورفین

به منظور بررسی اثر عصاره کلاله گیاه زعفران بر فعالیت حرکتی ناشی از مورفین، ابتدا چهار گروه حیوان انتخاب شدند. همه گروه‌ها ۳۰ دقیقه قبل از تزریق مورفین (۵۰ mg/kg)، به سه گروه از حیوانات سه دوز از عصاره (۱۰, ۵۰ و ۱۰۰ mg/kg) تزریق شد. گروه چهارم سالین دریافت کردند. آزمایش‌ها نشان دادند که تجویز عصاره در دوزهای گفته شده فعالیت رفتاری ناشی از مورفین را کاهش می‌دهد.

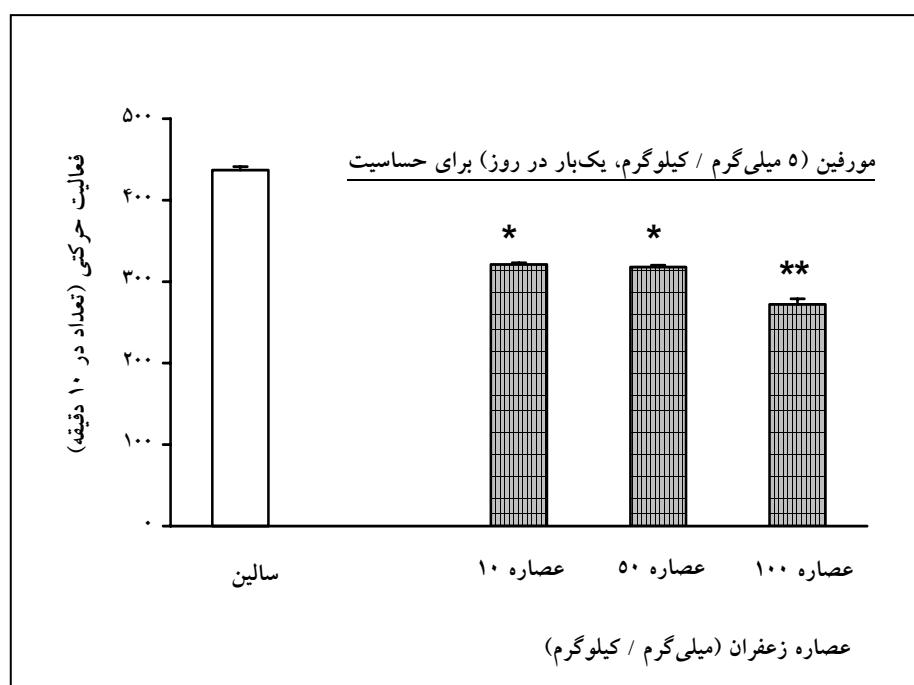
[$F(4,30)=3.28, p<0.05$] (شکل شماره ۵).

- بررسی اثر عصاره کلاله گل زعفران بر بیان حساسیت رفتاری ناشی از مورفین، ابتدا چهار گروه حیوان انتخاب شدند. همه گروه‌ها در روزهای القای حساسیت به روشی که در قسمت قبل ذکر شد، مورفین (۵ mg/kg) دریافت کردند. در روز آزمون (روز نهم)، ۳۰ دقیقه قبل از تزریق دوز بی‌اثر مورفین (۰/۵ mg/kg)، به سه گروه از حیوانات سه دوز از عصاره (۱۰, ۵۰ و ۱۰۰ mg/kg) تزریق شد. گروه چهارم سالین دریافت کردند. آزمایش‌ها نشان دادند که تجویز عصاره بیان حساسیت رفتاری ناشی از مورفین را در دوزهای ۱۰ و ۵۰ mg/kg کاهش می‌دهد.





شکل شماره ۴ - اثر تجویز عصاره کلاله گل زعفران بر بیان حساسیت ناشی از مورفین در موش‌های کوچک آزمایشگاهی. حیوانات به مدت ۱۰ دقیقه بررسی شدند. نتایج به صورت (Mean \pm SEM) تعداد حرکات در مورد ۸ سر حیوان است. $^{*}p < 0.05$ تفاوت از گروه شاهد (سالین) و $^{+}p < 0.05$ تفاوت از گروه حساس شده است.



شکل شماره ۵ - اثر تجویز عصاره کلاله گل زعفران بر فعالیت حرکتی ناشی از مورفین در موش‌های کوچک آزمایشگاهی. حیوانات به روشی که در قسمت روش‌ها گفته شد ۳۰ دقیقه قبل از آزمون ابتدا دوزهای مختلف عصاره کلاله گل زعفران (۱۰۰، ۵۰، ۱۰ mg/kg) را دریافت کرده و ۵ دقیقه پس از دریافت مورفین (۵۰ mg/kg) به مدت ۱۰ دقیقه بررسی شدند. نتایج به صورت (Mean \pm SEM) تعداد حرکات در مورد ۸ سر حیوان است. $^{*}p < 0.05$ و $^{**}p < 0.01$ تفاوت از گروه شاهد (سالین) است.

بحث

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که تجویز مورفین به حیوانات سبب القای حرکات شدید در آنها می‌شود. این نتیجه با نتایج قبلی همخوانی داشته و نشان می‌دهد که تجویز دوزهای بالای مورفین به صورت حد سبب افزایش رفتار حرکتی در حیوانات می‌شود [۱۵]. مدارهای نورونی دوپامینزیک مسیر مزولیمیک به خصوص قسمت مرکزی هسته آکومبانس را مهمترین محل اثر مورفین در این زمینه می‌دانند [۱۳]. به این ترتیب که مورفین با مهار اثرات مهاری نورون‌های گابائژیک بر روی نورون‌های دوپامینی موجود در ناحیه تگمتوم شکمی، سبب افزایش رها شدن دوپامین از این نورون‌ها در منطقه ختم آنها یعنی هسته آکومبانس شده و دو اثر اصلی خود یعنی القای فعالیت حرکتی و سرخوشی را موجب شده است [۲۳]. البته احتمال اینکه سایر مدارهای نورونی و همچنین سایر سیستم‌های نوروترانسیمیتری در این پدیده شرکت داشته باشد نیز نباید از نظر دور داشت [۵]. از سوی دیگر، تجویز عصاره کلاله گل زعفران به حیوانات هم‌چنین سبب افزایش فعالیت حرکتی حیوانات شد. تاکنون در زمینه اثر عصاره این گیاه بر تغییر فعالیت رفتاری در حیوانات یا انسان گزارشی نشده است. در مقابل، گزارش‌های بسیار زیادی درباره اثر زعفران و عصاره آن بر کاهش افسردگی وجود دارد [۱۱، ۱۲]. همچنین، گزارش‌هایی در باره اثر ضد درد این گیاه منتشر شده است [۱۳]. گزارش حاضر را می‌توان جزو اولین گزارش‌ها درباره اثر عصاره زعفران بر افزایش فعالیت حرکتی حیوانات دانست. اینکه چنین حالتی در موارد انسانی نیز وجود دارد یا خیر، و محل اثر و سیستم یا سیستم‌های درگیر در این پدیده کدام هستند، امری است که در تحقیقات بعدی بایستی مدنظر قرار گیرد.

در ادامه آزمایش‌ها، اثر تجویز عصاره زعفران بر القاء و بیان حساسیت رفتاری به مورفین بررسی شد. نتایج نشان داد که تجویز منقطع مورفین همان‌طور که قبل از نیز گزارش شده بود [۱۵]، سبب القای حساسیت به این دارو شد به نحوی که تجویز دوز بی‌اثر مورفین به این حیوانات رفتار حرکتی بسیار قوی را در آنها برانگیخت. حساسیت به مورفین امری کاملاً



اثر حرکتی مورفین را خشی کرد. با توجه به اینکه پاسخهای به دست آمده بین پاسخ مورفین و پاسخ عصاره هستند، می‌توان گفت که عصاره و مورفین یک تداخل عمل آنتاگونیستی از خود نشان می‌دهند که در این میان اثر مورفین کمی غالب است. در هر صورت این نتایج نشان می‌دهد که عصاره زعفران بر حساسیت ناشی از مورفین اثر دارد و این اثر به صورت کاهش عملکرد مورفین است، بنابراین، مصرف آن در حین ترک اعتیاد به اوپیوپیدها و یا حتی بعد از آن (دوران افزایش حساسیت) می‌تواند مفید باشد.

تشکر و قدردانی

نویسنده‌گان از جناب آقای مهندس جعفری، مدیر عامل محترم شرکت طلاکاران مزرعه خراسان (بیرجند) به خاطر اهدای زعفران کمال تشکر را دارند. این مقاله قسمتی از طرح تحقیقاتی مصوب مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی است. بدین‌وسیله از حمایت مالی مرکز مذکور تشکر می‌گردد.

ناشی از مورفین گزارش نشده است. از این‌رو، به طور دقیق نمی‌توان گفت که کدام مسیر عصبی و یا چه دستگاه نوروترانسمیتری در کار این عصاره دخالت داشته است. با توجه به اینکه سیستم‌های منوآمینی مانند سروتونین و نورآدرنالین و دوپامین [۱۷] در افسردگی دخالت دارند و نیز همین سیستم‌ها در کار مورفین دخالت دارند [۶]، شاید از این طریق بتوان ارتباط ارگانیک بین مورفین و عصاره زعفران برقرار کرد. پاسخ عصاره زعفران در قسمت کسب و بیان حساسیت به مورفین نشان می‌دهد که این دارو و مورفین احتمالاً دارای جایگاه‌های عمل مشترک هستند. تحقیقات بیشتر در آینده شاید بتواند به این سوال پاسخ بدهد که چه اشتراکی در عملکرد مورفین و زعفران در مسیرهای عصبی و سیستم‌های نوروترانسمیتری وجود دارد.

در قسمت پایانی کار ما، تجویز عصاره زعفران توانست فعالیت حرکتی ناشی از مورفین را نیز مهار کند. معنای این سخن آن است که عصاره زعفران با آنکه به تنهایی اثرات فعال‌سازی حرکتی داشت، اما تجویز این دارو پیش از مورفین

منابع

1. Nestler EJ. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001; 2: 119-128.
2. Koob GF. Drug of abuse: anatomy, pharmacology, and function of reward pathways. *Trends. Pharmacol. Sci.* 1992; 13: 177-184.
3. De Vries TJ and Shippenberg TS. Neural systems underlying opiate addiction. *J. Neurosci.* 2002; 22: 3321-25.
4. Cami J and Farre M. Drug addiction. *New Engl. J. Med.* 2003; 349: 975-86.
5. Robinson TE and Berridge KC. Addiction. *Annu. Rev. Psychol.* 2003; 54: 25-53.
6. Nestler EJ. Molecular mechanisms of opiate and cocaine addiction. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1997; 7: 713-19.
7. Stolerman I. Drugs of abuse: behavioral principles, methods and terms. *Trends Pharmacological Science* 1992; 13: 170-176.
8. زرگری علی. گیاهان دارویی. چاپ ششم. موسسه انتشارات و چاپ دانشگاه تهران. ۱۳۷۵، صفحات ۹۱-۱۰۲.
9. Huang KCH. The Pharmacology of Chinase Herb. 2th ed. CRC Press. USA. 1999, pp: 172, 474-475.
10. Duke JA. Handbook of Medicinal Herbs. 2nd ed. CRC PressLLC. USA. 2001, pp 256-268.
11. Akhondzadeh Sh, Fallah-Pour H, Afkham Kh, Jamshidi A.H. and Khalighi-Cigaroudi F. Comparison of Crocus sativus L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a pilot double-blind randomized trial. *BMC Complement. Altern. Med.* 2004; 4: 12-16.
12. Noorbala AA, Akhondzadeh Sh, Tahmacebi-Pour N and Jamshidi A.H. Hydro-alcoholic extract of Crocus sativus L. versus fluxetine in the treatment of mild to moderate depression: a

double-blind, randomized pilot trial. *J. Ethnopharmacol.* 2005; 97: 281-284.

13. Hosseinzadeh H and Younesi HM. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Crocus sativus* L. stigma and petal extracts in mice. *BMC Pharmacol.* 2002; 2: 7-15.

14. Miquel M, Aguilar MA, Aragon CMG. Ascorbic acid antagonizes ethanol-induced locomotor activity in the open-field. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1999; 62: 361-266.

15. Zarrindast MR, Gholami A, Sahraei H and

Haeri-Rohani A. Role of nitric oxide in the acquisition and expression of apomorphine- or morphine-induced locomotor sensitization. *Eur. J. Pharmacol.* 2003; 482: 205-213.

16. Abe K, Saito H. Effects of saffron extract and its constituent crocin on learning behavior and long-term potentiation. *Phytother. Res.* 2002; 14: 149-152.

17. MacDonald TM, Treatment of depression: prescription for success? *Prim. Care. Psychiatry.* 1997; 3 (Suppl I): 7-10.