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[1*]، جمال شمس[2]، صدیقه مرجانی[2]، صفیه مولوی[3]، محمد کمالی‌نژاد[4]

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

٤- مربی، گروه فارماکوگنوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

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

صندوق‌پستی: ٦٥٥٨ - ١٩٣٩٥، تلفن: ٣- ٢٢٢٨٩٩٤١ (٠٢١)، نمابر: ٢٢٢٨١٥٦١ (٠٢١)

پست الکترونیک: h.sahraei@bmsu.ac.ir

تاریخ دریافت: ٨٤/٢/١٠ **تاریخ تصویب:** ٨٥/٧/٢٤

چکیده

مقدمه: شیوع اعتیاد به اپیوییدها در کشورما نسبتاً بالا است. این مشکل به دلیل ناشناخته بودن مکانیسم‌های بیولوژیک اعتیاد 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 ۲۵-۲۰ 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 (۰/۵ mg/kg، ۵ و ۵۰) 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 موثر مورفین سبب کاهش فعالیت حرکتی حیوانات گردید. تجویز مورفین (۵ 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 mg/kg، ۵۰ و ۱۰۰) قبل از تجویز مورفین (۵ mg/kg) در روزهای القای حساسیت، سبب کاهش معنی‌دار کسب حساسیت به مورفین در دوزهای ۱۰ mg/kg و ۱۰۰ گردید. تجویز عصاره کلاله گل زعفران در دوزهای فوق در روز آزمون نیز بیان حساسیت به مورفین را در دوزهای ۱۰ mg/kg و ۵۰ 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.

گل‌واژگان: مورفین، حساسیت رفتاری، موش کوچک آزمایشگاهی، زعفران

[Downloaded from jmp.ir on 2025-08-24]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.21.12.3]

مقدمه

به دلیل بروز اثرات گوناگون پس از مصرف اوپیوییدها، ترک اعتیاد به این مواد نیز با مشکلات زیادی همراه است. هنگامی‌که مصرف اوپیوییدها برای یک دوره زمانی قطع شود، تشدید اثرات حرکتی و سرخوشی‌آور این مواد در فرد دیده می‌شود که این حالت را حساسیت دارویی می‌نامند [۱،۲]. 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،٤]. 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 تگمنتوم شکمی به هسته آکومبانس و قشر جلو پیشانی اصلی‌ترین نقش را بر عهده دارد [۵]. همچنین محققین به جز سیستم دوپامینی، سیستم‌های نوروترانسمیتری دیگری از جمله سیستم گلوتاماتی، اوپیوییدی، و نیتریک اکسایدی [٦] را در بروز این پدیده دخالت داده‌اند. از نظر سلولی – مولکولی، تغییر در تعداد گیرنده‌های متابوتروپیکی گلوتاماتی [۵،۷] و بروز پدیده تقویت طولانی‌مدت [۵،۷] در ناحیه تگمنتوم شکمی را از مهمترین تغییرات در هنگام بروز این پدیده می‌دانند. به همین دلیل، یافتن راه‌هایی که بتواند عوارض حساسیت به داروهای اوپیوییدی 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، آرامبخش، 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 مصرف 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 بنفش رنگ بوده و دارای خامه بلند و کلاله 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 موسیلاژ است. ترکیبات زیر نیز در زعفران یافت می‌شود: اسانس بی‌رنگی مرکب از ترپن‌ها 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. گلوکزیدی به نام پیکروکروستین که از هیدرولیز آن پیکروکروسین و گلوکز به دست می‌آید. کروسین که ماده اصلی رنگی زعفران است که نوعی کاروتنویید 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، نوربالا و همکاران [۱۲] اثر عصاره آبی – الکلی این زعفران را بر بهبود افسردگی خفیف تا متوسط مطالعه کرده و اثر آن را با فلوکزتین بررسی کردند. نتایج این تحقیق نیز بر اثر مثبت زعفران در کاهش علایم افسردگی در مقایسه با فلوکزتین 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 مورفین در القاء فعالیت حرکتی نشده است. در این تحقیق اثر عصاره زعفران در کسب و بیان حساسیت و تحمل حرکتی ناشی از مورفین 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

[Downloaded from jmp.ir on 2025-08-24]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.21.12.3]

خصوص مورفین پاسخ‌دهی بهتری دارند [۱٤].

مواد و روش‌ها

عصاره‌گیری

کلاله گیاه زعفران توسط شرکت طلاکاران مزرعه (تربت حیدریه – خراسان رضوی) در اختیار این گروه قرار گرفت. زعفران به آزمایشگاه دانشکده دارو سازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی منتقل گردید و توسط مهندس کمالی‌نژاد شناسایی شد و کد ٤٠٨ به آن داده شد. سپس کلاله پودر شده و در دستگاه تقطیر، عصاره آبی آن گرفته شد. برای این منظور، ۱۰۰ گرم از پودر کلاله خشک شده در یک مخزن شیشه‌ای ریخته شد و به آن ۱۰۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر اضافه شد و برای مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد جوشانده شد. سپس محلول رویی از یک صافی عبور داده شد و برای مدت یک هفته در دستگاه بن ماری با دمای ۵۵ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت تا آب عصاره نیز به آرامی تبخیر شده و پودر عصاره به جا بماند. از هر ۱۰۰ گرم پودر کلاله به این روش، ۲۵ گرم عصاره به دست آمد. این عصاره در سالین حل شد و به صورت داخل صفاقی به حیوانات تزریق شد.

حیوانات

در این تحقیق از موش‌های کوچک آزمایشگاهی ماده نژاد-N MRI با میانگین وزنی ۲۵–۲۰ گرم استفاده شد. حیوانات در قفس‌های ۱۰ تایی با دوره شبانه‌روزی طبیعی و در دمای ٢٤– ٢٢ درجه سانتی‌گراد، با آب و غذای کافی نگهداری شدند. در هر سری آزمایش ۸ سر حیوان مورد استفاده قرار گرفت.

روش بررسی حرکت حیوانات

برای بررسی فعالیت حرکتی حیوانات از روش میدان باز[1] استفاده شد. این دستگاه شامل یک استوانه فلزی به قطر ۲۵ سانتی‌متر و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر است که بر روی یک صفحه چوبی به همین قطر قرار دارد [۱۵]. این صفحه چوبی با دو 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 ml/kg ۱۰ 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 ml/kg ۱۰ مورد استفاده قرار گرفت. گروه‌های کنترل در هر قسمت سالین را به صورت زیر جلدی یا داخل صفاقی و با حجم ml/kg ۱۰ 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 (۵ 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 (۰/۵ mg/kg) در حیوانات بررسی شد.

[1] Open Field

[Downloaded from jmp.ir on 2025-08-24]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.21.12.3]

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

در مرحله کسب، دوزهای مختلف عصاره کلاله گل زعفران (۱۰ mg/kg، ۵۰ و ۱۰۰) 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 mg/kg، ۵۰ و ۱۰۰) 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 mg/kg، ۵۰ و ۱۰۰) ۳۰ دقیقه قبل از تزریق مورفین (۵۰ 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 ± انحراف معیار استاندارد (Mean ± 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. $p < ۰/۰۵$ 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 شدند. یک گرو سالین (به روش ذکر شده در قسمت روش‌ها) دریافت کرد و سه گروه دیگر دوزهای مختلف مورفین (۰/۵ mg/kg، ۵ و ۵۰) 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 موفین بهترین جواب را القاء کرد، در قسمت‌های بعدی آزمایش از این دوز به عنوان دوز موثر مورفین استفاده گردید. همچنین، دوز ۰/۵ 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 mg/kg، ۵۰ و ۱۰۰) 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 زعفرا ن 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 mg/kg، ۵۰ و ۱۰۰) 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 ۱۰ mg/kg و ۱۰۰ کاهش می‌دهد ($F(4,29)=3.29$, $p<0.05$) (شکل شماره ۳).

[Downloaded from jmp.ir on 2025-08-24]

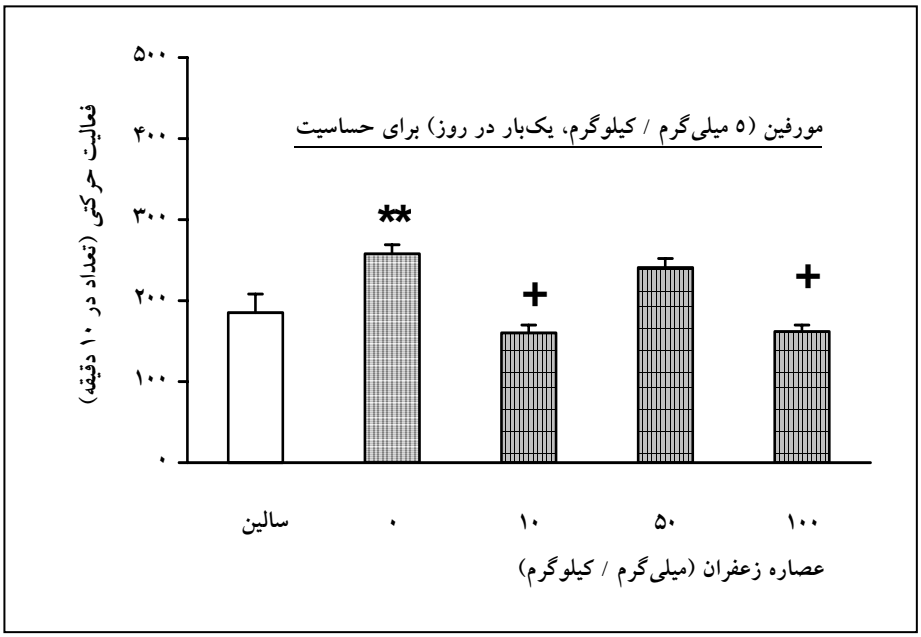
[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.21.12.3]

شکل شماره ۱- اثر مورفین در القاء فعالیت حرکتی در موش‌های کوچک آزمایشگاهی. همچنان‌که در شکل پیداست، تزریق مورفین به حیوانات باعث افزایش معنی‌دار تعداد حرکات در حیوانات می‌شود. تجویز سالین اثری را در القای فعالیت حرکتی ندارد. این نتیجه در مورد دوز mg/kg ۵۰ مورفین کاملاً معنی‌دار بود. نتایج به صورت (Mean ± SEM) نمره تعداد حرکات (خطوط قطع شده) در مورد ۸ سر حیوان است. ۰/۰۰۱ >p* تفاوت از گروه شاهد است.**

شکل شماره ۲- اثر عصاره کلاله گل زعفران در القاي فعالیت حرکتی در موش‌های کوچک آزمایشگاهی. همچنان‌که در شکل پیداست، تزریق دوزهای مختلف عصاره به حیوانات باعث تغییر معنی‌دار در فعالیت حرکتی آنها شد. این نتیجه در مورد دوزهای mg/kg ۵۰ (افزایش) و ۱۰۰ (کاهش) عصاره معنی‌دار بود. نتایج به صورت (Mean ± SEM) تعداد حرکات در مورد ۸ سر حیوان است. ۰/۰۵ >p* تفاوت از گروه شاهد است.

[Downloaded from jmp.ir on 2025-08-24]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.21.12.3]



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 (Mean ± SEM) تعداد حرکات در مورد ۸ سر حیوان است. ۰/۰۱ >p تفاوت از گروه شاهد (سالین) و ۰/۰۵ >p+ تفاوت از گروه حساس شده است.**

– بررسی اثر عصاره کلاله گل زعفران بر بیان حساسیت حرکتی ناشی از مورفین

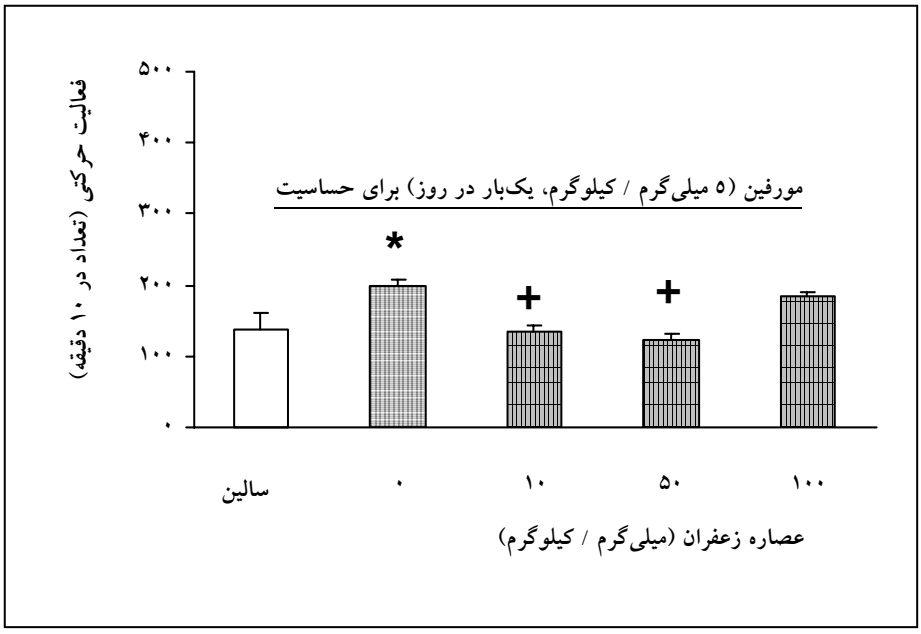
به منظور بررسی اثر عصاره کلاله گیاه زعفران بر بیان حساسیت رفتاری ناشی از مورفین، ابتدا چهار گروه حیوان انتخاب شدند. همه گروه‌ها در روزهای القای حساسیت به روشی که در قسمت قبل ذکر شد، مورفین (۵ mg/kg) دریافت کردند. در روز آزمون (روز نهم)، ۳۰ دقیقه قبل از تزریق دوز بی‌اثر مورفین (۰/۵ mg/kg)، به سه گروه از حیوانات سه دوز از عصاره (۱۰ mg/kg، ۵۰ و ۱۰۰) تزریق شد. گروه چهارم سالین دریافت کردند. آزمایش‌ها نشان دادند که تجویز عصاره بیان حساسیت رفتاری ناشی از مورفین را در دوزهای ۱۰ mg/kg و ۵۰ کاهش می‌دهد. [$F(4,30)=2.765, p<0.05$] (شکل شماره ٤).

– 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 mg/kg، ۵۰ و ۱۰۰) 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. [$(3,28)=2.88, p<0.05$] (شکل شماره ۵).

[Downloaded from jmp.ir on 2025-08-24]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.21.12.3]



شکل شماره ٤ – 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 ± SEM) تعداد حرکات در مورد ۸ سر حیوان است. ۰/۰۵ >p* تفاوت از گروه شاهد (سالین) و ۰/۰۵ >p+ 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 (mg/kg ۱۰، ۵۰، ۱۰۰) را دریافت کرده و ۵ دقیقه پس از دریافت موفین (mg/kg ۵۰) به مدت ۱۰ دقیقه بررسی شدند. نتایج به صورت (Mean ± SEM) تعداد حرکات در مورد ۸ سر حیوان است. ۰/۰۵ >p* و ۰/۰۱ >p تفاوت از گروه شاهد (سالین) است.**

[Downloaded from jmp.ir on 2025-08-24]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.21.12.3]

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 حاد سبب افزایش رفتار حرکتی در حیوانات می‌شود [۱۵]. مدارهای نورونی دوپامینرژیک مسیر مزولیمبیک به خصوص قسمت مرکزی هسته آکومبانس را مهمترین محل اثر مورفین در این زمینه می‌دانند [۱،۳]. به این ترتیب که مورفین با مهار اثرات مهاری نورون‌های گابائرژیک بر روی نورون‌های دوپامینی موجود در ناحیه تگمنتوم 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 [۲،۳]. البته احتمال اینکه سایر مدارهای نورونی و همچنین سایر سیستم‌های نوروترانسمیتری در این پدیده شرکت داشته باشند 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 قبلاً 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 شناخته شده در بین محققان است و از عوامل اصلی بازگشت فرد به اعتیاد پس از ترک محسوب می‌شود [۵]. این حساسیت هم در رفتار حرکتی [۱۵] و هم در رفتارهای مربوط به اعتیاد روانی [٤،٥] مشاهده می‌شود. مسیر دوپامینی مزوکورتیکولیمبیک به عنوان اصلی‌ترین محل بروز حساسیت به انواع داروهای مخدر شناخته شده است [٤،٥]. محققان به خصوص بر نقش محوری ناحیه تگمنتوم شکمی در این زمینه توافق نظر دارند (برای مرور رجوع شود به: ۵ و ٦).

تحقیقات ما نشان داد که تجویز عصاره زعفران به صورت حاد و در روز آزمون و یا به صورت مزمن و در روزهای القای حساسیت باعث کاهش بیان و کسب حساسیت حرکتی ناشی از مورفین شد. این یافته بدین معنا است که مکانیسم (یا مکانیسم‌هایی) که توسط عصاره زعفران فعال می‌شوند، توانایی مهار اثرات ایجاد شده توسط مورفین را دارند و بنابراین، کارآیی ویژه‌ای در مهار آن از خود نشان می‌دهند. شاید هم این مکانیسم‌ها در هر دو مورد (مورفین و زعفران) تشابهی به هم دارند و بدین ترتیب برهم کنش خاصی با هم دارند. توجیه دیگر در این زمینه این است که این دو دارو با مکانیسم‌های کاملاً جداگانه‌ای کار خود را انجام می‌دهند ولی در کار یکدیگر تداخل عمل ارگانیک دارند. در هر صورت، اثر عصاره زعفران بایستی در سایر عملکردهای مورفین نیز بررسی شود تا بتوان در مورد میزان و چگونگی تداخل این دو دارو اظهار نظر قطعی کرد. ضمن اینکه تا کنون نیز گزارشی از تداخل این دو دارو وجود ندارد که بتوان به استناد آن در مورد این نتیجه اظهار نظر کرد.

شاید بتوان عنوان کرد که جزء یا اجزایی از عصاره زعفران با مکانیسم‌های متفاوتی که در هنگام القاء (کسب) و یا بیان حساسیت به مورفین فعال می‌شوند، تداخل کرده و حداقل در برخی مقادیر، بخشی (اگر نگوییم همه) از آنها را از کار می‌اندازند. عصاره زعفران دارای اثرات ضددردی و ضد التهابی است [۱۳]. این عصاره همچنین بر یادگیری و پدیده تقویت طولانی مدت نیز موثر است [١٦]. از سوی دیگر، عصاره زعفران اثر بسیار خوبی بر کاهش علایم افسردگی‌های خفیف و متوسط دارد [۱۱،۱۲]. اما تاکنون اثر این عصاره بر حساسیت

[Downloaded from jmp.ir on 2025-08-24]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.21.12.3]

ناشی از مورفین گزارش نشده است. از این رو، 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 [٦]، 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 اثر حرکتی مورفین را خنثی 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 اوپیوییدها و یا حتی بعد از آن (دوران افزایش حساسیت) می‌تواند مفید باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان 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 علوم‌پزشکی شهید بهشتی است. بدین‌وسیله از حمایت مالی مرکز مذکور تشکر می‌گردد.

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 opite 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.

۸. زرگری علی. *گیاهان دارویی*. چاپ ششم. موسسه انتشارات و چاپ دانشگاه تهران. ۱۳۷۵، صفحات ۱۰۲ – ۹۱.

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 imiperamine 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

[Downloaded from jmp.ir on 2025-08-24]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.21.12.3]

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 costituent 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.

[Downloaded from jmp.ir on 2025-08-24]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.21.12.3]