

اثرات تزریق عصاره بابونه به درون هسته پاراژینگانتوسلولاریس مغز بر علایم قطع مصرف مرفین در موش سفید صحرائی دکتر پریچهر یغمائی^۱، دکتر کاظم پریور^۲، دکتر محمد حسین اسماعیلی^۳، اسماعیل عباسی^۴، دکتر حسن جهانی هاشمی^۳

^۱ استادیار گروه زیست شناسی جانوری، واحد علوم و تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی تهران
^۲ استاد گروه زیست شناسی جانوری، واحد علوم و تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی تهران
^۳ استادیار گروه فیزیولوژی و آمار، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین
^۴ دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی، واحد علوم و تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی تهران

چکیده

سابقه و هدف: گزارش‌های قبلی نشان داده‌اند که استفاده از عصاره گیاه بابونه همراه با مرفین، وابستگی به مرفین را به میزان زیادی کاهش می‌دهد و تزریق آن قبل از نالوکسان، از بروز سندرم ترک جلوگیری می‌کند. هسته‌های لکوس سرولئوس (LC) و پاراژینگانتوسلولاریس (PGi) در بروز علایم ترک اعتیاد نقش مهمی دارند. این مطالعه به منظور تعیین اثرات تزریق عصاره بابونه به درون هسته پاراژینگانتوسلولاریس مغز بر علایم قطع مصرف مرفین در موش صحرائی انجام شد.

روش بررسی: تعداد ۳۰ موش نر (با وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم) بعد از کانول گذاری هسته PGi به کمک جراحی استرئوتاکسی به دو گروه سالیین (گروه شاهد، $n=6$) و مرفین ($n=24$) تقسیم شدند. گروه مرفین روزی دو بار و به مدت ۷ روز مرفین دریافت داشتند. دوز مرفین در روز اول و دوم ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود. این دوز در روز های بعد تا روز ۶ هر روز دوبرابر شد. حیوانات در روز ۷، آخرین تزریق که ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود را دریافت و به ۴ زیرگروه تقسیم شدند: گروه مرفین که فقط مرفین دریافت کردند و گروه های سه گانه بابونه. روز هفتم، ۵ دقیقه قبل از تزریق نالوکسان، یک میکرولیتر عصاره بابونه (۱۰، ۲۵ و ۵۰ میکروگرم بر میکرولیتر) به درون هسته PGi آنها تزریق شد. در تمام گروه‌ها ۳ ساعت بعد از آخرین تزریق مرفین، ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم نالوکسان تزریق و علایم ترک همچون پریدن و بالارفتن برای ۳۰ دقیقه مطالعه شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که تزریق هر سه دوز عصاره بابونه، به ویژه دوز ۲۵ میکروگرم در میکرولیتر آن، به درون هسته PGi می‌تواند میزان بروز علایم ترک اعتیاد به مرفین را به طور کاملاً معنی دار کاهش دهد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تزریق عصاره بابونه به درون PGi می‌تواند در درمان علایم سندرم ترک اعتیاد به مرفین مفید باشد.

واژگان کلیدی: اعتیاد، بابونه، هسته پاراژینگانتوسلولاریس، مرفین، سندرم ترک اعتیاد.

مقدمه

روانی و فیزیکی باعث بروز عوارضی می‌شود که ترک اعتیاد را مشکل می‌سازد. این عوارض و علایم که شامل دردهای عضلانی، تحریک پذیری شدید عصبی، تشنج، اسهال و اضطراب می‌باشند به قدری رنج‌آور و غیر قابل تحمل هستند که در بسیاری موارد، افراد معتاد از شدت عوارض ذکر شده، دوباره به مصرف مواد مخدر روی می‌آورند (۱-۳). متأسفانه مکانیسم پیچیده اعتیاد نیز باعث شده که اکثر راه‌های موجود برای درمان معتادان کافی نبوده، خطر بازگشت به سمت این

مساله اعتیاد به مواد مخدر و مشکلات ایجاد شده بر اثر آن همواره از مهم‌ترین مسایل اجتماعی و فرهنگی در هر جامعه به شمار می‌رود و قطع داروهای اعتیاد آور به علت وابستگی

آدرس نویسنده مسئول: دانشگاه علوم پزشکی قزوین - گروه فیزیولوژی

دکتر پریچهر یغمائی (email: esmail66@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۸۴/۹/۱۹

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۵/۱/۳۰

صورت در وابستگی به مرفین و بروز برخی از علائم سندرم ترک، کاهش معنی‌داری خواهیم داشت. همچنین فعالیت الکتریکی هسته لوکوس سرلئوس و پاراژینگانتوسولولاریس در طی سندرم ترک افزایش می‌یابد. با استفاده از تزریق میکرونی لیدوکائین در پاراژینگانتوسولولاریس این نتیجه بدست آمده است که این هسته در فعال کردن هسته لوکوس سرلئوس طی سندرم ترک نقش دارد (۱۷).

با توجه به اینکه هسته های لکوس سرلئوس و پاراژینگانتوسولولاریس در بروز علائم ترک اعتیاد نقش مهمی دارند و نیز مشخص شده است که عصاره بابونه می تواند از وابستگی به مرفین و بروز علائم ترک آن جلوگیری کند (۱۹)؛ مشخص نیست که این اثر محیطی است یا مرکزی و اگر مرکزی است از طریق کدام هسته مغزی صورت می‌گیرد. از این رو تحقیق حاضر به منظور بررسی اثرات تزریق عصاره گیاه بابونه به درون هسته پاراژینگانتوسولولاریس صورت گرفت.

مواد و روش‌ها

جهت انجام این آزمایش تجربی که در دانشگاه علوم پزشکی قزوین صورت گرفت، از ۳۰ عدد موش سفید صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات در حیوان‌خانه با شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری شدند. در مدت آزمایش، آب و غذای کافی در اختیار آنها قرار داشت و دما نیز در حد ۲۳ درجه سانتی‌گراد تنظیم شده بود. قبل از شروع آزمایش تمامی حیوانات با استفاده از کتامین (۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و گزیلازین (رامپوان، ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بصورت تزریق داخل صفاقی بیهوش شدند، سپس جهت گذاشتن کانول راهنما داخل هسته PGI حیوان به دستگاه استرئوتاکسی (Stolting؛ ساخت آمریکا) انتقال یافت و با استفاده از اطلس (paxinos) $L = +1.2$, $AP = -11.6$ مشخصات هسته PGI بر روی سطح جمجمه مشخص شد. به کمک دریل دندانپزشکی در نقطه مورد نظر یک سوراخ و در دو طرف آن نیز به فاصله ۴ میلی‌متر دو سوراخ در جمجمه حیوان ایجاد و سپس سر سوزن شماره ۲۳ به عنوان کانول راهنما به درون هسته PGI با مشخصات (DV=-8) از سطح جمجمه وارد شد (۱۸). سپس تمامی کانول و سطح جمجمه و پیچ‌ها به وسیله اکریل و سیمان دندانپزشکی به جمجمه فیکس شدند. جهت جلوگیری از عفونت احتمالی به تمامی حیوانات جنتامایسین و سفازولین عضلانی (۰/۲ ml/rat) از هر کدام) تزریق شد و موش‌ها و پس

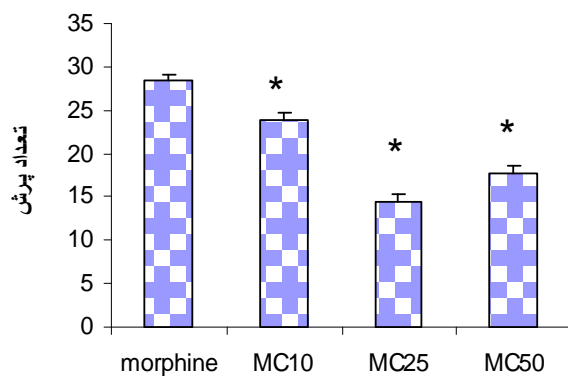
مواد حتی سال‌ها پس از ترک آنها همچنان وجود داشته باشد. به همین علت در سال‌های اخیر به دلیل تأثیر بهتر و عوارض منفی کمتر گیاهان دارویی، گرایش جدیدی به سمت آنها ایجاد شده است (۴ و ۵). در این میان گیاه بابونه به دلیل خواص تسکینی و آرامبخشی خود مورد توجه ویژه قرار دارد. این گیاه که در طب سنتی نیز به صورت گسترده مورد استفاده قرار می‌گرفته است، واجد یک خاصیت ضد درد قوی است که برای درمان علائم سندرم ترک بسیار ضروری است. به عنوان مثال اثر ضد درد این عصاره در تست صفحه داغ و همچنین تست فرمالین اثبات شده است (۶ و ۷). همچنین خاصیت ضد اضطرابی و آرامبخشی سیستم عصبی آن نیز به کمک «ماز به‌علاوه مرتفع» و تست Hole-bord مشخص گردیده است که این خواص نیز برای مهار و یا کاهش رفتارهای ناشی از اضطراب در هنگام ترک اعتیاد بسیار مفید و کار آمد خواهند بود (۸ و ۹). همچنین برخی منابع برای بابونه خصلت شبه بنزودیازپینی قایل شده‌اند و از آنجا که اثر تسکینی بنزودیازپین‌ها بر علائم سندرم ترک نشان داده شده است (۱۳-۱۰)، عصاره بابونه نیز باید چنین اثری داشته باشد و علائم ترک را کاهش دهد.

در تحقیقی که در سال ۲۰۰۶ توسط Reis و همکاران صورت گرفت مشخص شد که عصاره گیاه بابونه می‌تواند به مقدار زیاد استرس و اضطراب ناشی از بی‌حرکتی را در موش‌ها کاهش دهد، به گونه‌ای که در موش‌هایی که عصاره بابونه دریافت کرده بودند بعد از استرس، کورتیزول خون آنها نسبت به گروه شاهد افزایش پیدا نکرد (۱۴). در تحقیق دیگری که در سال ۲۰۰۳ صورت گرفت مشخص شد که عصاره گیاه بابونه می‌تواند به مقدار زیادی از گرگرفتگی در زنان یائسه جلوگیری کند و اختلالات خواب و خستگی را در آنها کاهش دهد (۱۵).

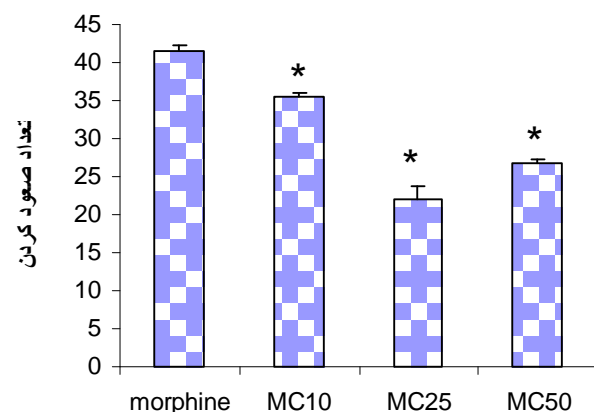
محققان از طریق تزریق دارو با مقادیر بسیار کم به درون نواحی مغزی (intra-cerebral microinjection) در تلاش برای یافتن آن دسته از نواحی مغز که در ایجاد سندرم ترک دخالت دارند، هستند (۱۶). در حال حاضر هیچ نقطه‌ای از مغز که مسوول ظهور تمام نشانه‌های سندرم ترک بشود پیدا نشده است. ولی مشخص شده است که هسته های لکوس سرلئوس (Lc) و پاراژینگانتوسولولاریس (PGI) در بروز علائم ترک اعتیاد نقش مهمی دارند. در وابستگی به مرفین ابتدا هسته لوکوس سرلئوس و سپس هسته پاراژینگانتوسولولاریس فعال می‌گردد. لذا چنانچه هسته لوکوس سرلئوس با لیدوکائین ۰/۲٪ غیرفعال گردد، در آن

معنی دار وجود دارد؛ این یافته بدین معنی است که تزریق مرفین طی ۷ روز باعث ایجاد نوعی وابستگی و اعتیاد به مرفین در موش‌ها گردیده است، ولی تزریق سالیین چنین اثری نداشته است (برای رعایت اختصار این مقایسه در نمودارها نشان داده نشده است).

ب) در گروه مرفین ۵ علامت مهم سندرم ترک اعتیاد، شامل پرش و بالا رفتن از دیواره استوانه و ایستادن روی دو پا و کاهش وزن و اسهال، مشاهده شد.



شکل ۱- اثر تزریق دوزهای مختلف عصاره بابونه (MC) ۱۰، ۲۵ و ۵۰ میکروگرم بر میکرولیتر به درون هسته PGi بر تعداد پرش. هر سه دوز بابونه کاهش معنی داری ایجاد کردند که این کاهش در دوز ۲۵ میکروگرم بر میکرولیتر بابونه بیشتر بود ($p < 0.001$).



شکل ۲- اثر تزریق دوزهای مختلف عصاره بابونه (MC) ۱۰، ۲۵ و ۵۰ میکروگرم بر میکرولیتر به درون هسته PGi بر تعداد صعود کردن. هر سه دوز بابونه کاهش معنی داری ایجاد کردند ($p < 0.001$).

از به هوش آمدن به قفس های انفرادی منتقل شدند. بعد از کانول گذاری و طی دوره بهبودی (۷روز) موش‌ها به دو گروه شاهد (سالیین، $n=6$) و مرفین ($n=24$) تقسیم شدند. گروه مرفین به چهار زیر گروه ۶ تایی تقسیم شد (۱۹).

روش ایجاد اعتیاد به مرفین

گروه ۲۴ تایی مرفین در مدت ۷ روز با روزی دو بار تزریق مرفین به روش ذیل معتاد شدند: دوز مرفین در روز اول و دوم ۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی بود. این دوز در روزهای بعد هر روز دوبرابر شد تا در روز ۶ به ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم رسید. حیوانات در روز ۷، آخرین تزریق مرفین را که ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم بود دریافت کردند و به چهار زیر گروه تقسیم شدند: ۱) گروه مرفین ($n=6$) که فقط مرفین دریافت کردند، ۲) گروه‌های بابونه که بعد از معتاد شدن در روز هفتم، ۵ دقیقه قبل از تزریق نالوکسان یک میکرولیتر عصاره بابونه (۱۰، ۲۵ و ۵۰ میکروگرم بر میکرولیتر) به درون هسته PGi آنها تزریق شد (۲۱-۱۹). این دوزها نیز با حل کردن مقدار مناسب از عصاره هیدروآلکلی بابونه (که به روش سوکسله از سرشاخه‌های خشک گل بابونه تهیه و به وسیله تقطیر در خلا «کاملا» خشک شده بود) در سالیین به صورت روزانه تهیه و به موش‌ها تزریق می‌شد. گروه ۶ تایی شاهد نیز در طی ۷ روز، تزریق‌های مشابهی از سالیین دریافت کرد (۲۵/۰ میلی لیتر داخل صفاقی) (۱۹). در تمام گروه‌ها ۳ ساعت بعد از آخرین تزریق مرفین، نالوکسان (۵ میلی گرم بر کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی تزریق و هر موش بلافاصله پس از دریافت نالوکسان، در یک استوانه شیشه‌ای قرار داده شد و به مدت نیم ساعت علائم ترک اعتیاد همچون پرش، بالا رفتن از دیواره استوانه، ایستادن روی دو پا و کاهش وزن برای هر موش شمارش و ثبت شد (۱۹ و ۷).

نتایج به دست آمده از گروه‌ها به کمک نرم افزار SPSS و انجام آنالیز واریانس یک طرفه ANOVA و آزمون تعقیبی دانن، آزمون t زوجی و نیز آزمون کروسکال والیس مورد بررسی قرار گرفت. سطح معنی داری در این حالات $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

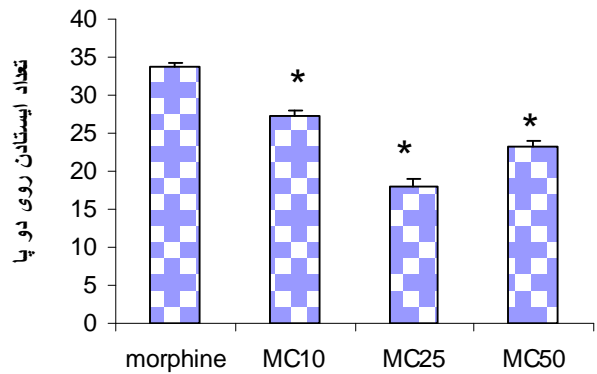
الف) گروه‌های شاهد که فقط سالیین دریافت کرده بودند هیچکدام از علائم ترک اعتیاد را نشان ندادند. به عبارت دیگر مقایسه علائم ترک بین گروه دریافت کننده مرفین و گروه شاهد نشان داد که بین این دو گروه در این علائم تفاوت

کرد و علائم ترک اعتیاد را بیشتر کاهش داد (نمودارهای ۱-۴).

بحث

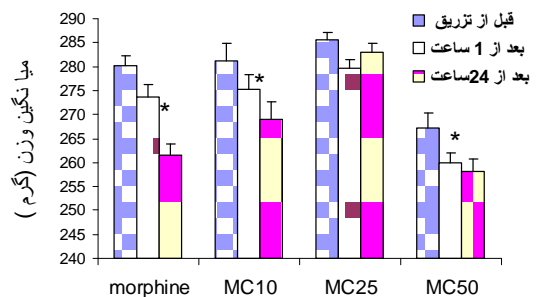
نتایج نشان داد که تزریق عصاره بابونه به درون هسته PGi می تواند از بروز بسیاری از علائم ترک اعتیاد به مرفین در موش صحرایی جلوگیری کند. بنابراین مشخص می شود که بخشی از اثرات تزریق داخل صفاقی عصاره بابونه در کاهش علائم ترک اعتیاد وابسته به مرکز بوده و از طریق هسته PGi صورت می گیرد. همینطور نتایج نشان داد که تزریق دوز ۲۵ میکروگرم بر میکرولیتر عصاره بابونه به درون هسته PGi قویتر از دو دوز دیگر بابونه یعنی ۱۰ و ۵۰ میکروگرم بر میکرولیتر عمل می کند و این دوز علائم ترک اعتیاد را نسبت به دو دوز دیگر بیشتر کاهش می دهد، به گونه ای که در تمام گروه ها تزریق نالوکسان موجب کاهش معنی دار وزن گردید، به جز گروه بابونه ۲۵ میکروگرم بر میکرولیتر که از کاهش وزن جلوگیری کرد. این موضوع نشان می دهد که اثرات تزریق عصاره بابونه به درون هسته PGi وابسته به دوز نیست. نقش هسته PGi که در بصل النخاع قرار دارد در تعدیل درد از اهمیت زیادی برخوردار است. نورون های هسته PGi در انواعی از عملکردهای حیاتی شامل تنظیم قلب و عروق، تنفس، درد، بی دردی و بیداری، وابستگی به مرفین و بروز علائم ترک آن دخالت دارند. بنابراین کاهش علائم ترک اعتیاد بعد از تزریق عصاره بابونه به درون آن، قابل انتظار و توجیه پذیر است. نتایج ما با تحقیقی که در سال ۲۰۰۳ بر روی موش های رت نر صورت گرفته است، مطابقت دارد. در آن پژوهش تزریق یک دوز بابونه در روز هفتم اعتیاد، نیم ساعت قبل از تزریق نالوکسان به موش های رت نر معتاد باعث شد تا رفتارهای سندرم ترک در این گروه به شدت از گروه شاهد، کمتر باشد (۱۹). همچنین در آن پژوهش تأثیر این تک دوز بابونه بر کاهش وزن القایی توسط نالوکسان نیز بررسی شده است، نتیجه این که بابونه این کاهش را مهار کرده، ولی این مهار چندان واضح نیست (۱۲) و این یافته با نتایج ما همخوانی دارد. در مطالعه دیگری نشان داده شده است که تزریق تک دوز بابونه، نیم ساعت قبل از نالوکسان به موش های سوری نر معتاد، علائمی همچون پرش و دفع مدفوع را کاهش می دهد (۲۱). در ارتباط با مکانیسم اثر عصاره بابونه در کاهش علائم ترک اعتیاد دیدگاه های متفاوتی وجود دارد. برخی منابع برای بابونه یا برخی از ترکیبات آن خاصیت شبه بنزودیازپینی

(ج) مقایسه علائم ترک بین گروه های دریافت کننده دوزهای مختلف عصاره بابونه و گروه مرفین نشان داد که هر سه دوز عصاره بابونه، تعداد پرش و بالا رفتن از دیواره استوانه و ایستادن روی دو پا را ($p < 0.001$) کاهش داده اند (نمودارهای ۱-۳).



نمودار ۳- اثر تزریق دوزهای مختلف عصاره بابونه (MC) ۱۰، ۲۵ و ۵۰ میکروگرم بر میکرولیتر به درون هسته PGi بر تعداد ایستادن روی دو پا. هر سه دوز بابونه کاهش معنی داری ایجاد کردند ($p < 0.001$).

(د) در تمام گروه ها تزریق نالوکسان موجب کاهش معنی دار وزن گردید، به جز گروه بابونه ۲۵ میکروگرم بر میکرولیتر که در این گروه بابونه توانست از کاهش وزن موش ها به ویژه در درازمدت (۲۴ ساعت بعد از تزریق نالوکسان) جلوگیری کند ($p < 0.001$ ، نمودار ۴).



نمودار ۴- اثر تزریق دوزهای مختلف عصاره بابونه (MC) ۱۰، ۲۵ و ۵۰ میکروگرم بر میکرولیتر به درون هسته PGi بر میزان کاهش وزن موش ها در ۱ و ۲۴ ساعت بعد از تزریق نالوکسان. در تمام گروه ها تزریق نالوکسان موجب کاهش معنی دار وزن گردید، به جز گروه بابونه ۲۵ میکروگرم بر میکرولیتر، ۲۴ ساعت بعد از تزریق نالوکسان ($p < 0.001$).

(ه) در تمام موارد تزریق دوز ۲۵ میکروگرم بر میکرولیتر عصاره بابونه به درون هسته PGi قویتر از دوزهای ۱۰ و ۵۰ عمل

ترتیب بنزودیازپین‌ها هم از بروز درد زیاد در هنگام ترک جلوگیری می‌کنند و به این طریق هم شدت و سختی سندرم ترک را کاهش می‌دهند و هم مکانیسم‌های دخیل در ایجاد تحمل و وابستگی را که cAMP در آن نقش مهم و اساسی دارد تا حدی مهار می‌کنند. با قبول دیدگاه افرادی که برای فلاونوئیدهایی بابونه فعالیت شبه بنزودیازپینی قابل هستند، می‌توان کاهش علائم ترک اعتیاد به مرفین را نیز در همین راستا توجیه کرد. همچنین از آنجا که اثر ضددردی، یکی از بارزترین اثرات مصرف حاد مرفین است، طبیعی است که استفاده از آنتاگونیست اپیویدی همچون نالوکسان می‌تواند با بلوک این گیرنده‌ها سبب ایجاد درد شود. در چنین حالتی استفاده از ماده‌ای همچون عصاره بابونه که بنا به تحقیقات متعدد از جمله تست صفحه داغ و فرمالین، ویژگی‌های ضددردی آن اثبات شده است، می‌تواند توجیه‌گر کاهش چشمگیر علائم سندرم ترک باشد (۶ و ۷). با توجه به اینکه مصرف مرفین اثرات سداتیو و سرخوشی‌آور به دنبال دارد و برعکس مصرف نالوکسان می‌تواند حالتی از بی‌قراری و ناآرامی را ایجاد کند و با توجه به نقش ضداضطرابی بابونه (۸)، ۹، ۱۴، ۱۵) می‌توان باز هم کاهش بعضی از نشانه‌های سندرم ترک از جمله اضطراب و بی‌قراری و تحریک‌پذیری را به وسیله بابونه، بر همین اساس قابل توجیه دانست. در هر حال نتایج تحقیق ما با مطالعاتی که برای بابونه و با برخی ترکیبات آن فعالیت شبه بنزودیازپینی قایلند هماهنگی دارد و با کلیه شواهدی که نشان می‌دهد بابونه می‌تواند علائم سندرم ترک و تحمل و وابستگی به مرفین را کاهش دهد، همخوان است (۲۸، ۱۸، ۱۲). در مجموع و با مطالعه شواهد موجود، به نظر می‌رسد که عصاره بابونه دارای توانایی ارزشمند کاهش علائم رنج‌آور سندرم ترک باشد، با این وجود از آنجا که عصاره بابونه خصلت فیتواستروژنی دارد و در پدیده‌هایی چون درد و اضطراب وابسته به جنس عمل می‌کند، ضروری است که تحقیقات بیشتری با در نظر گرفتن نقش هورمون‌های جنسی و تفاوت‌های دو جنس در این زمینه انجام شود (۲۰، ۹).

قایلند (۱۰ و ۱۳). بنزودیازپین‌ها داروهایی هستند که به طور گسترده برای درمان اضطراب و بی‌خوابی به کار گرفته می‌شوند، چرا که با کاهش تحریک نورونی، باعث ایجاد تسکین و آرامش می‌گردند (۱۱ و ۱۲). در واقع پیشنهاد شده که ممکن است به کارگیری توأم دیازپام به عنوان یک بنزودیازپین همراه با مرفین، از برخی تغییرات نوروشیمیایی که در کورتکس صورت می‌گیرد، جلوگیری کرده و از این طریق میزان وابستگی به مرفین را کاهش دهد (۲۲). همچنین برخی منابع پیشنهاد می‌کنند که بنزودیازپین‌ها، تغییرات سازشی را که در طی اعتیاد مزمن در سطح cAMP و متانکفالین صورت گرفته مهار می‌کنند که این کار باعث کاهش وابستگی به مرفین می‌شود (۲۳-۲۵). با توجه به این ویژگی‌های ذکر شده برای بنزودیازپین‌ها، در صورتی که بابونه و یا اجزایی از آن نیز دارای این خصوصیت باشند می‌توانند نتایجی مانند آنها را به وجود بیاورند و نتایج بدست آمده در این تحقیق نیز بر همین اساس قابل توجیه خواهد بود، یعنی بابونه به کمک ترکیبات شبه بنزودیازپینی خود از طریق ایجاد تسکین و آرامش و یا جلوگیری از تغییرات نوروشیمیایی در کورتکس مغز از وابستگی به مرفین و به دنبال آن از بروز علائم ترک جلوگیری کرده است.

در حالی که برخی منابع اعتقاد دارند بابونه دارای فلاونوئیدهایی است که از خود فعالیت شبه بنزودیازپینی نشان می‌دهند (۲۶ و ۱۰)، منابع دیگر اظهار می‌کنند که لااقل در مورد اثر تسکینی آپی‌ژنین (یکی از فلاونوئیدهایی موجود در بابونه) گیرنده‌های بنزودیازپینی نقشی ندارند، چرا که تمایل آپی‌ژنین به این گیرنده‌ها بسیار پایین است و اثر تسکینی آن به وسیله آنتاگونیست اختصاصی گیرنده بنزودیازپینی بلوکه نمی‌شود (۲۷ و ۱۱).

از طرف دیگر یکی از پیامدهای مصرف مرفین، کاهش اپیوئیدهای درون‌زا از جمله متانکفالین است که این امر در هنگام قطع مصرف مرفین و تزریق نالوکسان، خود را به صورت پردردی نشان می‌دهد، حال آنکه بنزودیازپین‌ها این کاهش را مهار می‌کنند و همچنین باعث جلوگیری از بیان G- پروتئین‌ها و ترکیبات پروتئینی مسیر cAMP می‌شوند که این امر در کاهش وابستگی بسیار اهمیت دارد (۲۳-۲۵). به این

REFERENCES

1. Kest B, Palmese CA, Hopkines E, Adler M, Juni A. Assesment of acute and chronic morphine dependence in male and female mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 70: 149-56.
2. Mamiya T, Noda Y, Ren X, Hamdy M, Furukawa S, Kameyama T, et al. Involvement of cyclic AMP systems in morphine physical dependence in mice: prevention of development of morphine dependence by rolipram, a phosphodiesterase 4 inhibitors. *Br J Pharmacol* 2001; 32: 1111-7.
3. Sheu MJ, Sribanditmongkol P, Santosa D, Tejwani GA. Inhibition of morphine tolerance and dependence by diazepam and its relation to cyclic AMP levels in discrete rat brain regions and spinal cord. *Brain Res* 1995; 675: 31-7.
۴. زرگری علی(مؤلف). گیاهان دارویی، چاپ چهارم، جلد سوم. تهران: انتشارات دانشگاه تهران، ۱۳۷۸.
۵. میرحیدر حسین(مؤلف). معارف گیاهی، چاپ اول، جلد پنجم. تهران: انتشارات دفتر نشر فرهنگ اسلامی، ۱۳۷۳.
۶. ایزدی لقمان. بررسی و مقایسه اثر ضداضطرابی عصاره هیدروالکلی گل بابونه در دو مدل مختلف اضطراب سنجی در موش‌های سوری نر و ماده بالغ. پایان نامه کارشناسی ارشد، اهواز: دانشگاه شهید چمران اهواز، دانشکده علوم، ۱۳۸۲.
۷. جعفری حسین، واعظ مهدوی محمد رضا، قره باغی رضا. بررسی میزان کفایت تحریکات الکتریکی زیرجلدی و استرس متناوب آب سرد در مقابله با وابستگی به مرفین در موش صحرایی و مقایسه این دو روش. *مجله دانشور* ۱۳۷۹؛ سال ۸، شماره ۲۹: صفحات ۱۰-۴.
۸. رضا بهادری، دلارام آرین. ترجمه هورمون شناسی بالینی زنان و سترونی اسپراف، گلاس، کیس. چاپ اول. تهران: انتشارات مرکز نشر دانشگاهی، ۱۳۶۶.
۹. برفی نژاد ندا. بررسی اثر ضد دردی عصاره هیدروالکلی گل بابونه در موش سوری نر و ماده در حضور و عدم حضور هورمون‌های جنسی. پایان نامه کارشناسی ارشد، اهواز: دانشگاه شهید چمران اهواز، دانشکده علوم، ۱۳۸۳.
10. Avallone R, Zanolì P, Corsil L, Cannazza G, Baraldi M. Benzodiazepine-like compounds and GABA in flower head of *Matricaria chamomilla*. *Phytother Res* 1996; 10: s177-s179.
11. Avallone R, Zanolì P, Puia G, Kleinschnitz M, Schreier P, Baraldi M. Pharmacological profile of apigenine, a flavonoid isolated from *Matricaria chamomilla*. *Biochem pharmacol* 2000; 59(11): 1387-94.
12. Clement Y, Chapouthier G. Biological basis of anxiety. *Neurosci Biobehav Rev* 1998; 22(5): 623-33.
13. Zanolì P, Avallone R, Baraldi M. Behavioral characterisation of the flavonoids apigenin and chrysin. *Fitoterapia* 2000; 71: S117-S123.
14. Reis LS, Pardo PE, Oba E, Kronka Sdo N. *Matricaria chamomilla* CH12 decreases handling stress in Nelore calves. *J Vet Sci* 2006; 7(2): 189-92.
15. Kupfersztain C, Rotem C, Fagot R, Kaplan B. The immediate effect of natural plant extract, *Angelica sinensis* and *Matricaria Chamomilla* (Climex) for the treatment of hot flushes during menopause. A preliminary report. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2003; 30(4): 203-6.
16. Nemezc G. Herbal Pharmacy: chamomile. This widely available herb has diverse therapeutic uses, including antiphlogistic, sedative and antimicrobial effects. *US Pharmacist* 2000; 23: 115-23.
17. Sarkaki A. Role of the PGI nucleus on local EEG locus coeruleus of brain in morphine's addiction and withdrawal syndrome signs in rats. Abstract book of 16th Iranian congress of physiology and pharmacology 2003. Tarbiat Modarres University, Tehran, Iran.
18. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates, 2nd ed. Orlando: Academic Press, 1986.
19. Gomaa A, Hashem T, Mohamed M, Ashry E. *Matricaria chamomilla* extract inhibits both development of morphine dependence and expression of abstinence syndrome in rats. *J Pharmacol Sci* 2003; 92: 50-5.
۲۰. پورمهدی گلی. بررسی اثر ضد اضطرابی عصاره هیدروالکلی گل بابونه در موش سوری نر و ماده در حضور و عدم حضور هورمون‌های جنسی. پایان نامه کارشناسی ارشد، اهواز: دانشگاه شهید چمران اهواز، دانشکده علوم، ۱۳۸۳.
۲۱. وحیدی علیرضا، دشتی محمدحسین، جمال الدینی سیدحمید. اثر عصاره بابونه بر کاهش درد در موش سفید آزمایشگاهی. *مجله دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد*. ۱۳۸۰؛ شماره ۲: صفحات ۶۰ تا ۶۵.
22. Sribanditmongkol P, Sheu MJ, Tejwani GA. Inhibition of morphine tolerance and dependence by diazepam and its relation to the CNS met-enkephalin levels. *Brain Res* 1994; 645: 1-12.
23. Nestler EJ. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Neuroscience* 2001; 2: 119-28.
24. Smart D, Lambret D. The stimulatory effects of opioids and their possible role in the development of tolerance. *Tips* 1996; 17: 264-8.

25. Suzuki T, Tsuda M, Narita M, Funada M, Mizoguchi H, Misawa M. Diazepam pretreatment suppresses morphine withdrawal signs in the mouse. *Life Sci* 1996; 58(4): 349-57.
26. Tejwani GA, Sribanditmongkol P, Sheu MJ. Inhibition of morphine tolerance and dependence by diazepam. *Regul Pept* 1994; 50: S207–S208.
27. Viola H, Wolfman C, Marder M, Goutman JD, Bianchin M, Wasowski C, et al. 6-Chloro-3`-nitroflavon is a potent ligand for the benzodiazepine binding site of the GABAA receptor devoid of intrinsic activity. *Pharmacol Biochem Behav* 2000 ; 65(2): 313-20.
28. Cappaso A, Piacente S, Pizza C, Sorrentino L. Flavonoids reduce morphine withdrawal in vitro. *J Pharm Pharmacol* 1998; 50(5): 561-4.