

بررسی اثر عصاره گیاه شقایق (Papaver Rhoeas) بر تحمل نسبت به اثرات ضددردی مورفین در موشهای کوچک آزمایشگاهی

حسن قشونی^۲ M.Sc.، جمال شمس^{*} M.Sc.، زهره فقیه‌منزوی^{**} M.Sc.،
سیده مائده فاطمی^{***} M.Sc.، هدایت صحرائی^{****} Ph.D.،
علی نوروززاده^{****} M.Sc.

چکیده

هدف: مطالعات قبلی نشان داده‌اند که عصاره آبی الکلی گیاه شقایق (PAPAVER RHOEAS) بر وابستگی و حساسیت ناشی از مورفین در موشهای کوچک آزمایشگاهی مؤثر است.
روش بررسی: در این تحقیق اثر عصاره آبی-الکلی گیاه شقایق بر تحمل اثرات ضد دردی مورفین و مداخله عصاره شقایق در این امر در موشهای کوچک آزمایشگاهی نر بررسی شد.
یافته‌ها: آزمایش‌ها نشان داد که تجویز حاد مورفین (۱، ۲، ۵ و ۱۰) باعث بی‌دردی وابسته به دوز در حیوانات گردید. این افزایش در گروه دریافت کننده دوز (۵ و ۱۰) مورفین کاملاً معنی‌دار بود. تجویز عصاره (۲۵، ۵۰، ۱۰۰) نسبت به گروه سالیین هیچ‌گونه تغییری در میزان بی‌دردی حیوانات ایجاد نکرد. تجویز مورفین (۵۰ MG/KG، دوبر در روز) برای سه روز پیاپی سبب القاء تحمل به مورفین در این حیوانات شد، به نحوی که تجویز دوز مؤثر مورفین (۱۰ MG/KG) در این حیوانات نتوانست باعث افزایش القای بی‌دردی شود. تجویز عصاره (۱۰۰ و ۵۰) قبل از تجویز مورفین (۵۰ MG/KG) در روزهای القای تحمل، سبب کاهش معنی‌دار تحمل به مورفین گردید.
نتیجه‌گیری: از این آزمایش‌ها استنباط می‌شود که عصاره گیاه شقایق سبب کاهش تحمل نسبت به اثرات بی‌دردی مورفین در موشها می‌شود که این امر ممکن است در انسان نیز صادق باشد.

واژه‌های کلیدی: مورفین، تحمل، بی‌دردی، شقایق.

مقدمه

وابستگی و تحمل با محدودیت زیادی همراه است (۱،۲). تحمل به حالتی اطلاق می‌شود که در اثر مصرف مزمن اویپوئیدها، اثر این داروها به تدریج کاهش یابد و بنابراین برای ایجاد اثر اولیه

داروهای ضد درد اویپوئیدی از مهمترین داروهای ضد درد شناخته شده هستند. مصرف این داروها در بیماران به دلیل القای

دریافت مقاله: ۸۵/۷/۱۶، اصلاح مقاله: ۸۶/۳/۸، پذیرش مقاله: ۸۶/۳/۱۶

? مری گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج) و مرکز تحقیقات آسیبهای شیمیایی، تهران-ایران

* مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

** گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال

*** گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج) و مرکز تحقیقات علوم رفتاری

**** گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج) و مرکز تحقیقات بهداشت نظامی

آدرس پست الکترونیکی: ghoshooni287@yahoo.com

عصاره گیاه شقایق و نقش این سیستمها در پیدایش تحمل به مورفین (۱۰-۷،۲)، بر آن شدیم که در این تحقیق تأثیر عصاره این گیاه را بر تحمل نسبت به اثرات ضددردی مورفین در موش‌های کوچک آزمایشگاهی بررسی نماییم. در تحقیقات قبلی، اثر عصاره این گیاه بر سندروم ترک (۲۰)، ترجیح مکان شرطی شده (۲۱) و حساسیت حرکتی (۲۲) در موش‌های کوچک آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفته بود. لازم به توضیح است که اثر عصاره این گیاه بر تحمل به اثرات ضد دردی مورفین تاکنون مورد مطالعه قرار نگرفته است.

روش بررسی

عصاره‌گیری. گیاه کامل شقایق از مناطق اطراف کرمانشاه در اواخر فروردین ماه سال ۱۳۸۲ جمع‌آوری و در سایه خشک گردید، سپس به آزمایشگاه دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی منتقل گردید و توسط مهندس کمالی نژاد مورد شناسایی قرار گرفت و کد P-147 به آن داده شد. آنگاه گیاه خشک شده پودر شد و در دستگاه تقطیر با حرارت کم عصاره آبی-الکلی گیاه گرفته شد. برای این منظور، ۵۰ گرم از پودر کامل گیاه خشک شده در یک مخزن شیشه‌ای ریخته می‌شد و به آن ۵۰۰ میلی‌لیتر محلول اتانول ۵۰٪ (حجمی-حجمی) اضافه شده، برای مدت ۲۰ ساعت در دمای اتاق برای خیساندن قرار می‌گرفت، در این مدت مخزن به آرامی چرخانده می‌شد. پس از آن، محتوای مخزن فیلتر شده، اتانول در دمای ۳۳ درجه سانتی‌گراد و در فشار پایین تبخیر می‌شد. آب عصاره نیز پس از چند روز به آرامی تبخیر شد، پودر عصاره به جا می‌ماند. از هر ۱۰۰ گرم پودر کامل گیاه، ۱۵ گرم عصاره به دست می‌آمد. این عصاره در سالین حل و به صورت داخل صفاقی به حیوانات تزریق می‌شد.

حیوانات. در این تحقیق از موش‌های سوری نر نژاد N-MRI با میانگین وزنی ۲۵-۲۰ گرم (۸ سر در هر آزمایش) استفاده شد. حیوانات در قفس‌های ۱۰ تایی با دوره شبانه روزی طبیعی و در دمای ۲۴-۲۲°C، با آب و غذای کافی نگهداری می‌شدند. در هر سری آزمایش ۸ سر حیوان مورد استفاده قرار گرفت.

نیاز به دوزهای بالاتری از دارو باشد (۱،۲). چون تحمل نسبت به همه اثرات اویپوئیدها ایجاد نمی‌شود، بروز حالت مسمومیت در معتادان به مواد مخدر و نیز مشکلات تنفسی در بیماران مبتلا به سرطان و یا بیماران قطع عضو شده که برای مدت زیادی از این داروها استفاده می‌کنند، بسیار گزارش شده است (۲). مکانیسم‌های درگیر در تحمل به اویپوئیدها به خوبی شناخته نشده‌اند اما آزمایشات نشان داده‌اند که تغییرات وسیع سلولی و مولکولی در نواحی مختلف دستگاه عصبی در هنگام بروز تحمل به وقوع می‌پیوندد. برخی از این تغییرات عبارتند از غیر حساس شدن و یا تنظیم کاهشی تعداد گیرنده‌های اویپوئیدی در مناطق مختلف دستگاه عصبی (۳)، افزایش بیوسنتز اویپوئیدهای درون‌زاد مانند پرو-داینورفین و اندورفین و پرو-انکفالین (۴)، تغییرات گیرنده‌های گلوتاماتی و دوپامینی و تغییر در بیوسنتز دوپامین و گلوتامات (۴-۲)، افزایش فعالیت آنزیم آدنیلات سیکلاز و در نتیجه افزایش مقدار آدنوزین منو فسفات حلقوی و افزایش نفوذپذیری غشاء به یون پتاسیم در هنگام پیدایش تحمل به اویپوئیدها (۵،۶). در همین راستا مشخص شده است که مهار گیرنده‌های دوپامینی (۹-۷)، کولینرژیک (۱۰) و گلوتاماتی (۱۲)، و همچنین مهار آنزیم نیتریک اکساید سنتاز (۱۳) به مهار تحمل به مورفین می‌انجامد. داروهای گیاهی که اسانس یا عصاره گیاهان موجود در طبیعت می‌باشند، از جمله داروهای هستند که مصرف آنها عوارض جانبی شدیدی ایجاد نمی‌کند و به دلیل همین مسأله، امروزه تحقیق در مورد این داروها گسترش یافته است (۱۴). گیاه شقایق با نام علمی Papaver rhoeas گیاهی علفی با گل‌های قرمز به ارتفاع ۹۰-۲۵ سانتی‌متر است که در نواحی مختلف کشور ما می‌روید. این گیاه دارای آلکالوئیدهای مختلفی مانند رآدین، اسید رآدیک، اسید پاپاوریک، اسید مکوئیک، موسیلاز و قند است (۱۸-۱۴). از گذشته‌های دور از جوشانده این گیاه برای رفع بیخوابی و کاهش التهاب استفاده می‌شده است (۱۴). همچنین، این گیاه دارای اثرات آرام‌بخش و خلط‌آور است و به دلیل مقادیر بسیار اندک مورفین در عصاره آن، این عصاره را تریاک بی‌زیان می‌نامند (۱۴). با توجه به اثرات ضد اویپوئیدی (۱۴)، ضد دوپامینی و ضد کولینرژیک (۱۹)

بررسی اثر عصاره گیاه شقایق بر تحمل به مورفین.
در این مرحله از آزمایشها، دوزهای مختلف عصاره (۱۰۰، ۵۰، ۲۵mg/kg) ۳۰ دقیقه قبل از تزریق مورفین (۵۰mg/kg) در روزهای القای تحمل به حیوانات تزریق شد. در روز تست (روز چهارم)، حیوانات تنها مورفین (۱۰ mg/kg) را دریافت کردند و سپس مورد آزمایش قرار گرفتند.

تجزیه و تحلیل داده‌ها. اطلاعات به دست آمده به صورت میانگین \pm انحراف معیار استاندارد (Mean \pm SEM) زمان پس کشیدن دم 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 معنی دار بودن اطلاعات در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

القای بی‌دردی توسط مورفین و عصاره گیاه شقایق.
در قسمت اول این آزمایش، موشها به پنج گروه تقسیم شدند. یک گروه سالین (به روش ذکر شده در قسمت روشها) و سه گروه دیگر دوزهای مختلف مورفین (۱mg/kg، ۲، ۵ و ۱۰) را به منظور القای بی‌دردی دریافت کردند.

نتایج نشان داد که تجویز مورفین سبب القای بی‌دردی در دوزهای ۵ و ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم می‌شود [F(۳،۴)=۱۲/۵۴، P<۰/۰۰۰۱] (شکل ۱). چون دوز ۱۰g/kg مورفین بهترین جواب را القای کرد، در قسمتهای بعدی آزمایش از این دوز به عنوان دوز مؤثر مورفین استفاده گردید. در دور دوم آزمایشها، اثر عصاره گل شقایق در القای بی‌دردی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که تجویز دوزهای مختلف عصاره گل شقایق (۱۰۰، ۵۰، ۲۵mg/kg) به همان روشی که برای مورفین ذکر شد، اثری بر میزان بی‌دردی حیوانات ندارد [F(۳،۲۸)=۰/۹۱، P>۰/۰۵] (شکل ۲).

بررسی اثر مورفین در القای تحمل. به این منظور، دو گروه از حیوانات انتخاب شدند. گروه اول به عنوان گروه آزمایشی در سه روز متوالی و هر روز دو نوبت (۹ صبح و ۱۶ عصر) مورفین (۵۰ mg/kg) دریافت کردند.

روش بررسی درد در حیوانات. برای بررسی درد در حیوانات از روش کنار کشیدن دم (Tailflick) استفاده شد. در این روش از دستگاهی استفاده می‌شود که قادر است نور را با شدت انتخابی به نقطه خاصی از دم (حدود ۲ سانتی‌متر بالاتر از نوک دم) حیوان تاباند (دستگاه HSE Model 230 ساخت Hugo Sachs Elektronik - آلمان). در این روش ابتدا نور با شدت‌های مختلف به دم حیوانات تابانده می‌شود تا شدتی از نور که سبب می‌شود تا حیوان دم خود را پس از ۲-۳ ثانیه کنار بکشد، بدست آید. این شدت به عنوان شدت حداکثر شناخته می‌شود. در این شدت، زمان ۱۰ ثانیه به عنوان زمانی که بیش از آن مجاز به تابانیدن نور به دم حیوانات نبودیم (Cut-off time) در نظر گرفته شد. هر حیوان در یک دوره ۶۰ دقیقه‌ای برای سه بار تست شده، میانگین این سه بار به عنوان پاسخ حیوان در نظر گرفته می‌شد. برای این منظور ابتدا حیوان در داخل محفظه مخصوصی قرار می‌گرفت و پس از گذشت ۱۰ دقیقه (برای کاهش اضطراب)، نور به ناحیه مورد نظر در دم حیوان تابانده می‌شد. سپس به حیوان ۱۰ دقیقه استراحت داده می‌شد و برای بارهای دوم و سوم همین کار تکرار می‌گردید (۷).

داروها. در این تحقیق، مورفین سولفات (تماد-ایران) مورد استفاده قرار گرفت. مورفین در سالین حل شده، با حجم ml/kg ۱۰ به صورت زیر جلدی مورد استفاده قرار گرفت. عصاره گیاه نیز پس از توزین در سالین حل شده و بصورت داخل صفاقی مورد استفاده قرار گرفت. گروه‌های کنترل در هر قسمت سالین را به صورت زیر جلدی یا داخل صفاقی دریافت کردند.

گروه‌بندی دارویی. در ابتدا به منظور تعیین دوز مؤثر مورفین در القای بی‌دردی، منحنی دوز- پاسخ مورفین بدست آمد. همین کار برای عصاره نیز انجام شد و در نتیجه دوزهای مؤثر مورفین شناخته شدند (دوزهای بکار رفته از عصاره در این تحقیق بی‌اثر بودند). گروه‌های کنترل در این مرحله سالین دریافت می‌کردند.

القای تحمل به مورفین. به منظور القای تحمل به مورفین، در سه روز متوالی و در هر روز دو نوبت به حیوانات دوز mg/kg ۵۰ مورفین تزریق شد (۹ صبح و ۱۶ عصر). در روز چهارم وجود تحمل با تزریق دوز مؤثر مورفین (۱۰mg/kg) بررسی شد.

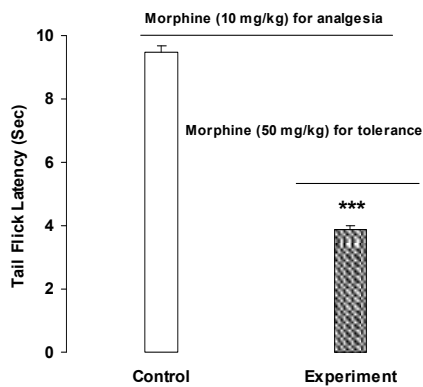


Fig. 3

شکل ۳: تأثیر تجویز مزمن مورفین در القای تحمل.

همچنان که در شکل پیداست، تجویز مورفین با دوز بالا و به صورت مزمن سبب القای تحمل به اثرات بی‌دردی زایی این دارو شده است. نتایج به صورت (Mean±SEM) زمان پس کشیدن دم در مورد ۸ سر حیوان است. $P < 0.001$ تفاوت از گروه شاهد است.

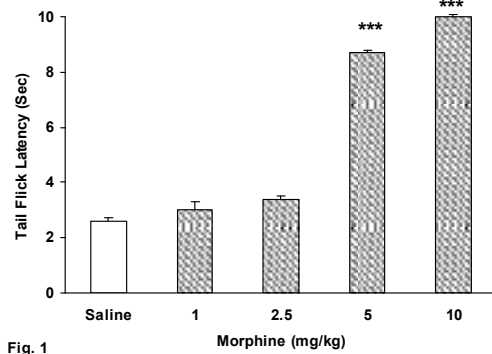


Fig. 1

شکل ۱. اثر مورفین در القای بی‌دردی در موشهای کوچک آزمایشگاهی.

همچنان که در شکل پیداست، تزریق مورفین به حیوانات باعث افزایش معنی‌دار بی‌دردی در حیوانات می‌شود. تجویز سالین اثری نداشت. این نتیجه در مورد دوز ۱۰ mg/kg مورفین قویتر بود. نتایج به صورت (Mean±SEM) زمان پس کشیدن دم در مورد ۸ سر حیوان است. $P < 0.001$ تفاوت از گروه شاهد است.

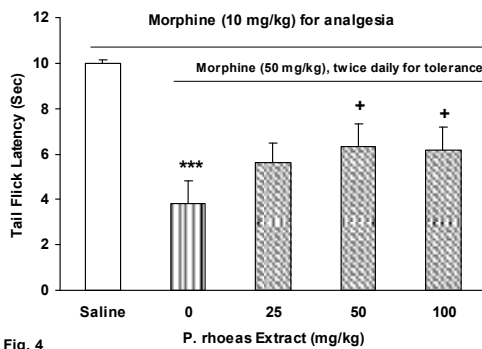


Fig. 4

شکل ۴: اثر تجویز عصاره شقایق بر تحمل ناشی از مورفین در موشهای کوچک آزمایشگاهی.

حیوانات به روشی که در قسمت روشها گفته شد ۳۰ دقیقه قبل از تجویز مورفین در روزهای القای تحمل، عصاره گیاه شقایق (۱۰۰، ۵۰، ۲۵ mg/kg) را دریافت می‌کردند. نتایج به صورت (Mean±SEM) زمان پس کشیدن دم در مورد ۸ سر حیوان است. $P < 0.001$ تفاوت از گروه شاهد (سالین) و $P < 0.05$ تفاوت از گروه تحمل یافته است.

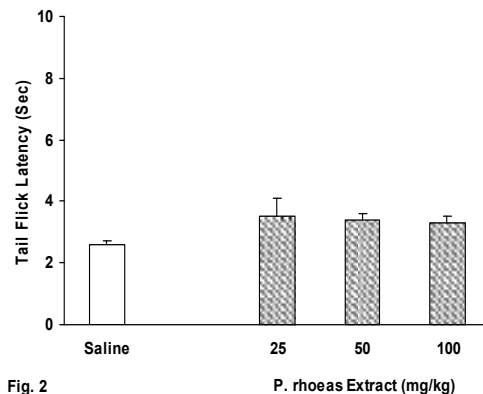


Fig. 2

شکل ۲. اثر عصاره گیاه شقایق در القای بی‌دردی در موشهای کوچک آزمایشگاهی.

همچنانکه در شکل پیداست، تزریق دوزهای مختلف عصاره به حیوانات باعث تغییر معنی‌داری در بی‌دردی آنها نشده است. نتایج به صورت (Mean±SEM) زمان پس کشیدن دم در مورد ۸ سر حیوان است.

تحمل در حیوانات شده است به نحوی که دوز مؤثر مورفین که در حیوانات عادی باعث بروز بی‌دردی قوی می‌شود، در این حیوانات بی‌دردی را القاء نمی‌کند [$t_{14}=7/35$, $P < 0.001$] (شکل ۳).

بررسی اثر عصاره گیاه شقایق بر تحمل ناشی از

در روز چهارم، این حیوانات ابتدا دوز مؤثر مورفین (۱۰ mg/kg) را دریافت کرده و سپس میزان بی‌دردی در آنها تست شد. گروه دوم به عنوان گروه شاهد در روزهای اول تا سوم هر روز دو نوبت سالین (۱۰ ml/kg) دریافت کردند و در روز چهارم دوز مؤثر مورفین (۱۰ mg/kg) را دریافت کرده و سپس تست شدند. نتایج نشان داد که تجویز مکرر دوز زیاد مورفین سبب بروز

عصاره گیاه شقایق بایستی توانایی القای بی‌دردی را داشته باشد، اما با توجه به عدم توانایی عصاره در القای ترجیح مکان شرطی شده (۲۱)، وابستگی (۲۰) و همچنین فعالیت حرکتی (۲۲)، عدم بروز اثری از عصاره چندان دور از ذهن نیست.

در قسمت بعدی این تحقیق، نتایج ما نشان داد که تجویز مکرر مورفین باعث بروز تحمل نسبت به اثرات ضد درد آن می‌شود این مسأله با کاهش تأخیر در پس کشیدن دم در حیواناتی که دوز مؤثر مورفین را دریافت کرده بودند، مشخص می‌شد. نتایج ما با نتایج قبلی محققان در این زمینه همخوانی دارد (۱۳-۷). تحقیقات قبلی نشان داده‌اند که تعداد گیرنده‌های پس سیناپسی اوبیوئیدی (۴-۱) و نیز حساسیت این گیرنده‌ها (۵) پس از تجویز مکرر مورفین کاهش می‌یابد. به علاوه، غلظت آدنوزین منو فسفات حلقوی (cAMP) به دنبال تجویز مکرر مورفین در نقاط مختلف مغز افزایش می‌یابد (۶) که این امر به دلیل فعالیت زیاد آنزیم آدنیلات سیکلاز است. همچنین، کاهش کارایی پروتئینهای اوبیوئیدی درون زاد مانند انکفالینها نیز در هنگام بروز تحمل به مورفین کاهش می‌یابد (۲). از سوی دیگر، تحقیقات نشان داده‌اند که مهارگیرنده‌های یونوتروپیک گلوتاماتی (AMPA و NMDA) به مهار تحمل به مورفین در موشهای بزرگ آزمایشگاهی منجر می‌شود (۱۱،۱۲). در نهایت، مهار گیرنده‌های دوپامینی (۹،۱۷) و نیز مهار آنزیم نیتریک اکساید سنتاز (۱۳) نیز می‌تواند به مهار تحمل به مورفین منجر شود. به این ترتیب مشخص می‌شود که مکانیسمهای نوروترانسمیتری متعددی در بروز تحمل به مورفین دخالت دارند که این مکانیسمها ممکن است در نتایج به دست آمده در این آزمایش نیز دخیل باشند. در قسمت آخر تحقیقات، نتایج ما نشان داد که تجویز عصاره قبل از تجویز مورفین باعث مهار القای تحمل به مورفین به صورت غیر وابسته به دوز در موشها می‌شود. در مطالعات قبلی نیز تجویز عصاره باعث مهار وابستگی (۲۰)، ترجیح مکان شرطی شده (۲۱) و حساسیت حرکتی (۲۲) ناشی از مورفین در موشهای کوچک آزمایشگاهی شده بود و این نتایج نیز در همین راستا ارزیابی می‌شود. بایستی توجه داشت که تحمل به مورفین یک پدیده پیچیده بوده، نیاز به فعال شدن

مورفین. به منظور بررسی اثر عصاره گیاه شقایق بر کسب تحمل ناشی از مورفین، از پنج گروه حیوان استفاده شد. سه گروه از حیوانات در روزهای القای تحمل، قبل از دریافت مورفین (۵۰ mg/kg) یکی از سه دوز عصاره (۲۵ mg/kg، ۵۰ و ۱۰۰) را دریافت کردند. گروه چهارم در روزهای القای تحمل قبل از مورفین (۵۰ mg/kg) سالی (۱۰ ml/kg) دریافت کردند. گروه پنجم در روزهای القای تحمل به جای مورفین (۵۰ mg/kg)، سالی (۱۰ ml/kg) دریافت کردند. در روز تست (روز چهارم)، حیوانات تنها دوز مؤثر مورفین (۱۰ mg/kg) را دریافت کردند. نتایج نشان دادند که تجویز عصاره، اثر مورفین را در القاء تحمل بطور معنی‌داری کاهش می‌دهد (F(۳۰،۴)=۴/۵، P<۰/۰۰۱) (شکل ۴).

بحث

در این تحقیق تأثیر عصاره گیاه شقایق بر تحمل نسبت به اثرات ضدردی مورفین بررسی شده است. نتایج نشان داد که تجویز حاد مورفین باعث بروز بی‌دردی در حیوانات می‌شود که با نتایج قبلی در این زمینه همخوانی دارد (۱۳-۷). اثرات بی‌دردی مورفین ناشی از تأثیر این دارو بر گیرنده‌های اوبیوئیدی به خصوص گیرنده‌های μ (۱) در دستگاه عصبی مرکزی است. البته بایستی در نظر داشت که سایر زیرگروه‌های گیرنده‌های اوبیوئیدی مانند گیرنده‌های دلتا و کاپا نیز در پاسخهای بی‌دردی مورفین دخالت دارند (۴-۲). احتمالاً مکانیسمهای مشابهی نیز در بروز پاسخهای به دست آمده در تحقیق حاضر دخالت دارند. بعلاوه، نتایج ما نشان داد که تجویز حاد عصاره توانایی بروز پاسخی در حیوانات ندارد. مطالعات قبلی این گروه نیز همچنین نشان داده بود که تجویز عصاره اثری در بروز وابستگی (۲۰)، ترجیح مکان شرطی شده (۲۱) و فعالیت حرکتی (۲۲) در موشهای کوچک آزمایشگاهی ندارد که در راستای تحقیقات حاضر ارزیابی می‌شود. همچنان که در بالا اشاره شد، عصاره گیاه شقایق دارای خواص ضد دوپامینی و ضد اوبیوئیدی است (۱۴). با توجه به نقش سیستم‌های اوبیوئیدی (۱) و دوپامینی (۷) در القای بی‌دردی، ممکن است به این جمع‌بندی برسیم که

مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی است. بدین وسیله از حمایت مالی مرکز مذکور تشکر می‌شود. نویسندگان از سرکار خانم راضیه صحرایی که در امر جمع‌آوری نمونه‌ها کمک شایانی نمودند، قدردانی می‌کنند. همچنین، نویسندگان بر خود لازم می‌دانند که از زحمات سرکار خانم مولود افشار هاشم‌خانی که ما را در تهیه این مقاله یاری کردند، کمال تشکر را داشته باشند.

References

- O'Brien CP. Drug addiction and drug abuse. In: Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A (Editors). Goodman and Gilman, the Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill 2001; pp. 621-642.
- Harrison LM, Kastin AJ, Zadina JE. Opiate tolerance and dependence: receptors, G-proteins, and antiopiates. *Peptides* 1998; 19: 1603-1630.
- Waldhoer M, Bartlett SE, Whistler JL. Opioid receptors. *Annu Rev Biochem* 2004; 73: 953-990.
- Law PY, Loh HH, Wei LN. Insights into the receptor transcription and signaling: implications in opioid tolerance and dependence. *Neuropharmacology* 2004; 47: 300-311.
- Nestler EJ. Molecular mechanisms of opiate and cocaine addiction. *Curr Opin Neurobiol* 1997; 7: 713-719.
- Nestler EJ, Aghajanian GK. Molecular and cellular basis of addiction. *Science* 1997; 278: 58-63.
- Zarrindast MR, Dinkoub Z, Homayoun H, Bakhtiarian A, Khavandgar S. Dopamine receptor mechanism(s) and morphine tolerance in mice. *J Psychopharmacol* 2002; 16: 261-266.

یا مهار سیستم‌های نوروترانسمیتری متعددی مانند سیستم اوبیوئیدی، دوپامینی، گابائوژیک، گلوتاماترژیک و نیتریک اکساید دارد. از نظر تشریحی نیز مناطق متعددی در دستگاه عصبی مرکزی مانند نخاع شوکی و ناحیه خاکستری دور قنات سیلیبوس در این زمینه نقش دارند (۱). عصاره گیاه شقایق دارای اثرات ضد اوبیوئیدی ملایمی است (۱۴). همچنین، مشخص شده است که گیرنده‌های اوبیوئیدی در بروز تحمل به مورفین نقش دارند (۲). از سوی دیگر، عصاره دارای خواص ضد دوپامینی نیز هست (۱۹) و نقش گیرنده‌های D2 دوپامینی در بروز تحمل به مورفین به اثبات رسیده است (۷،۹). با توجه به این یافته‌ها، می‌توان نتیجه‌گیری کرد که توانایی عصاره گیاه شقایق در مهار تحمل به مورفین ممکن است به دلیل مهار سیستم‌های اوبیوئیدی و یا دوپامینی و یا هر دو این سیستم‌ها باشد. یک توجیه دیگر آن است که عصاره دارای خواص ضد کولینرژیک نیز می‌باشد (۱۴). برخی محققان نشان داده‌اند که سیستم کولینرژیک مغز نیز در بروز تحمل به مورفین دخالت دارد (۱۰). ممکن است که عصاره قسمتی از اثر خود را در مهار تحمل به مورفین از طریق مهار سیستم کولینرژیک مغز انجام داده باشد. در هر حال، مکانیسم دقیق و محل اثر عصاره بایستی در تحقیقات بعدی مشخص شود. همچنان که در بالا اشاره شد، عصاره دارای اجزای فراوانی مانند روآدین و روآدیک اسید (۱۵،۱۸)، پاپاوریک اسید (۱۴)، روآزین (۱۷) و آنتوسیانینها (۱۶) می‌باشد که ممکن است در نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر نقش داشته باشند. یک توصیه مهم آن است که تأثیر هر کدام از این مواد به تنهایی در مطالعات آینده بررسی شود.

نتیجه‌گیری

نتایج به دست آمده از این تحقیق نشان می‌دهد که عصاره شقایق قادر به مهار القای تحمل نسبت به اثرات ضد دردی مورفین در موشهای آزمایشگاهی است که ممکن است در مورد انسان نیز صدق کند، این مورد در تحقیقات آینده مورد توجه قرار خواهد گرفت.

تقدیر و تشکر. این مقاله قسمتی از طرح تحقیقاتی مصوب

8. Cook CD, Barrett AC, Syvanthong C, Picker MJ. The dopamine D3/2 agonist 7-OH-DPAT attenuates the development of morphine tolerance but not physical dependence in rats. *Psychopharmacology* 2000; 152: 93-104.
9. Schmidt BL, Tambeli CH, Barletta J, Luo L, Green P, Levine JD, Gear RW. Altered nucleus accumbens circuitry mediates pain-induced antinociception in morphine-tolerant rats. *J Neurosci* 2002; 22: 6773-6780.
10. Bhargava HN, Way EL. Morphine tolerance and physical dependence: influence of cholinergic agonists and antagonists. *Eur J Pharmacol* 1976; 36: 79-88.
11. McLemore GL, Kest B, Inturrisi CE. The effects of LY293558, an AMPA receptor antagonist, on acute and chronic morphine dependence. *Brain Res* 1997; 778: 120-126.
12. Trujillo KA, Akil H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK801. *Science* 1991; 251: 85-87.
13. Kolesnikov YA, Pick CG, Ciszewska G, Pasternak GW. Blockade of tolerance to morphine but not to opioids by a nitric oxide synthase inhibitor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 5162-5166.
۱۴. زرگری ع. گیاهان دارویی. چاپ ششم. تهران: مؤسسه انتشارات و چاپ دانشگاه تهران؛ ۱۳۷۵. ص: ۱۰۲-۹۱.
15. Kalva YN, Sanyar G. Alkaloids from Turkish *Papaver Rhoeas* L. *Planta Medica* 1989; 55: 488.
16. Matysik G, Benesz M. Thin-layer chromatography and densitometry of anthocyanins in the petals of red poppy during development of the flowers. *Chromatographia* 1991; 32: 19-22.
17. Rey JP, Levesque J, Kposset JP, Rolot F. Analytical studies of isorhoeadine and rhoegenine in petal extracts of *Papaver Rhoeas* L. using high-performance liquid chromatography. *J Chromatography* 1992; 596: 276-280.
18. Slavik J, Slavikov L, Bochorakova J. Alkaloids from *Papaver Rhoeas* ver. *Chelidonioides* O. Kuntze, *P. confine* Jord and *P. dubium*. *Collection of Czechoslovak Chemical Communication* 1989; 54: 1112-1118.
19. Soulimani R, Younos C, Jarmouni-Idrissi S, Bousta D, Khalouki F, Laila A. Behavioral and pharmacotoxicological study of *Papaver Rhoeas* L. in mice. *J Ethnopharmacol* 2001; 74: 265-274.
20. Pourmotabbed A, Rostamian B, Manouchehri G, Pirzadeh-Jahromi G, Sahraei H, Ghoshooni H, Zardooz H, Kamalnegad M. Effects of *Papaver Rhoeas* extract on the expression and development of morphine-dependence in mice. *J Ethnopharmacology* 2004; 95: 431-435.
21. Sahraei H, Fatemi SM, Pashei-Rad S, Faghih-Monzavi Z, Salimi SH, Kamalinejad M. Effects of *Papaver rhoeas* extract on the acquisition and expression of morphine-induced conditioned place preference in mice. *J Ethnopharmacol* 2006; 103: 420-424.
22. Sahraei H, Faghih-Monzavi Z, Fatemi SM, Pashaei-Rad S, Salimi SH, Kamalinejad M. Effects of *Papaver rhoeas* extract on the acquisition and expression of morphine-induced behavioral sensitization in mice. *Phytother Res In Press*.