

## بررسی اثر عصاره آبی کلاله گل زعفران (*Crocus sativus*) بر کسب و بیان حساسیت حرکتی ناشی از مورفین در موشهای کوچک نر

بهروز خاکپور\*، محمد رستمپور واجارگاه\*، هدایت صحرایی\*\*، محمد کمال نژاد\*\*، جمال شمس\*\*\*

### چکیده

**مقدمه:** شیوع وابستگی به اپیوئیدها در کشور ما نسبتاً بالاست. چون مکانیسم‌های اعتیاد به اپیوئیدها هنوز مشخص نیست، این مشکل اجتماعی نیز لاینحل باقی مانده است. در این تحقیق اثر عصاره آبی کلاله گل زعفران *Crocus sativus* بر کسب و بیان حساسیت حرکتی ناشی از مورفین در موشهای کوچک آزمایشگاهی نر نژاد N-MARI در محدوده وزنی ۲۵-۲۰ گرم بررسی شده است.

**روش بررسی:** حساسیت به مورفین با تزریق زیرجلدی آن (۵mg/kg) یکبار در روز برای سه روز و سپس ۵ روز استراحت) در حیوانات القاء شد. در روز نهم آزمایشها، حساسیت در حیوانات با تجویز تک دوز از غلظت بسیار کم مورفین (۵ mg/kg) بررسی می‌شد. سپس عصاره کلاله گل زعفران در خلال یا بعد از القاء حساسیت به مورفین به حیوانات تزریق شده و سپس تغییرات آن در حیوانات بررسی می‌شد. در یک آزمایش مقدماتی، دوزهای مختلف مورفین و عصاره کلاله گل زعفران به حیوانات تزریق شد تا اثر این داروها بر القاء فعالیت حرکتی مشخص شود.

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

**نتیجه‌گیری:** از این آزمایش‌ها استنباط می‌شود که عصاره کلاله گل زعفران می‌تواند افزایش فعالیت حرکتی ناشی از مورفین و همچنین کسب و بیان حساسیت رفتاری به مورفین را در موشهای آزمایشگاهی کوچک نر کاهش دهد.

**کل واژگان:** مورفین، حساسیت رفتاری، موش کوچک آزمایشگاهی، زعفران.

ک\* نویسنده مسئول: دانشیار گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک، دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات علوم اعصاب کاربردی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران  
\* استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی گیلان، رشت، گیلان، ایران.  
\*\* مربی، گروه فارماکوتوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی  
\*\*\* استادیار، گروه روانشناسی، دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی  
آدرس پست الکترونیکی: h.sahraei@bmsu.ac.ir

## مقدمه:

درد مورد استفاده دارد (۱۰).

زعفران گیاهی است از تیره زنبق و چند ساله به ارتفاع ۱۰ تا ۳۰ سانتی متر و دارای پیازی سخت و مدور و گوشت‌دار و پوشیده از غشاهای 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 سیتئول 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 پیکروکروسیتین که از هیدرولیز آن پیکروکروسین و گلوکز به دست می‌آید. کروسین که ماده اصلی رنگی زعفران است که نوعی کاروتنوئید 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 ایمی پرامین به عنوان یک داروی ضد افسردگی رایج در درمان افسردگیهای خفیف تا متوسط مطالعه کردند (۱۱). نتیجه این تحقیق نشان داد که عصاره زعفران همان کارائی ایمی پرامین را بدون عوارض جانبی آن دارد. همچنین در یک تحقیق دیگر، نوربالا و همکاران (۱۲) اثر عصاره آبی-الکی زعفران را بر بهبود افسردگی خفیف تا متوسط مطالعه کرده و اثر آن را با فلوکزتین مورد بررسی قرار دادند. نتایج این تحقیق نیز بر اثر مثبت زعفران در کاهش علائم افسردگی در مقایسه با فلوکزتین تاکید دارد. از سوی دیگر، تحقیقات قبلی بر توانائی ضدردی و ضد التهابی عصاره زعفران در موشهای کوچک آزمایشگاهی نسبت به داروهای ضد درد و ضد التهاب رایج تاکید دارد (۱۳). از سوی دیگر، در تحقیقات جدیدتر اثربخشی عصاره زعفران در کاهش صرع ناشی از تزریق داروی پنتیلین تترازول در موشهای بزرگ آزمایشگاهی مورد تاکید قرار گرفته است و عنوان شده است که ممکن است این اثر به دلیل تاثیر عصاره بر سیستمهای نوروترانسمیتری اوپیوئیدی و یا گابائترژیک مغز باشد (۱۴). با توجه به نتایج تحقیقات قبلی این گروه در مورد اثربخشی زعفران در مهار ترجیح مکان شرطی شده

به دلیل بروز اثرات گوناگون پس از مصرف اوپیوئیدها، ترک اعتیاد به این مواد نیز با مشکلات زیادی همراه است. هنگامیکه مصرف اوپیوئیدها 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 (۱ و ۲). این پدیده با افزایش فعالیت حرکتی موجود پس از دریافت مقادیر کم دارو و همچنین افزایش تمایل به مصرف دارو (ولج دارویی) همراه است (۳ و ۴). آزمایشات 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 بجز سیستم دوپامینی، سیستمهای نوروترانسمیتری دیگری از جمله سیستم گلوتاماتی، اوپیوئیدی، و نیتریک اکسایدی (۶) را در بروز این پدیده دخالت داده‌اند. از نظر سلولی-مولکولی، تغییر در تعداد گیرندههای متابوتروپیکی گلوتاماتی (۵ و ۷) و بروز پدیده تقویت طولانی مدت (۵ و 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 اوپیوئیدی را کاهش دهد، یقیناً در افزایش افراد مایل به ترک مواد مخدر موثر خواهد بود.

اعتقاد بر این است که داروهای گیاهی می‌توانند به عنوان جایگزین برای داروهای شیمیائی در بسیاری از موارد از جمله درمان وابستگی به اوپیوئیدها کاربرد داشته باشند و به همین دلیل تحقیقات بر روی این گیاهان در حال افزایش است (۸).

زعفران از جمله گیاهانی است که در نقاط مختلف دنیا به عنوان یک گیاه دارویی از قدیم مورد استفاده قرار گرفته است (۸). در ایران این گیاه به عنوان ضد اسپاسم، آرامبخش، کمک کننده هضم غذا، ضد نفخ، معرق، خلط‌آور، محرک، محرک میل جنسی و تسکین دهنده درد مورد استفاده بوده است (۸). در طب چینی این گیاه برای درمان آمنوره (۹) و در طب هندی این گیاه برای درمان

۳۰ سانتی متر (طول و عرض و ارتفاع) میباشد. دیودها در ارتفاع ۲ و ۲/۵ سانتی متری از کف دستگاه قرار دارد. این دیودها هرگونه حرکت حیوان را در داخل دستگاه ثبت می کنند. برای بررسی اثر هر دارو ابتدا حیوانات به محل آزمایش منتقل شده و پس از ۲۰ دقیقه که با محیط سازگار شدند، آزمایش شروع می شود. ابتدا به حیوانات دارو تزریق می شود و سپس ۵ دقیقه حیوان در داخل دستگاه قرار می گرفت تا با آن آشنا شود و پس از آن دستگاه روشن شده و به مدت ۲۰ دقیقه حرکت هر حیوان ثبت می شود.

#### داروها:

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

#### گروه بندی دارویی:

در ابتدا به منظور تعیین دوز موثر مورفین در القاء فعالیت حرکتی، منحنی دوز- پاسخ مورفین بدست آمد. همین کار برای عصاره نیز انجام شد و در نتیجه دوزهای موثر و بی اثر مورفین شناخته شد (عصاره زعفران اثری از خود نشان نداد). گروه های کنترل در این مرحله سالیین دریافت می کردند.

#### القاء حساسیت رفتاری به مورفین:

به منظور القاء 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 محل های نگهداری استراحت کردند. در روز نهم، وجود حساسیت رفتاری با تزریق دوز بی اثر مورفین (۵ mg/kg) در حیوانات بررسی شد.

#### بررسی اثر عصاره کلاله گل زعفران بر فعالیت حرکتی

##### ناشی از مورفین:

در این مرحله، دوزهای مختلف عصاره کلاله گل زعفران (mg/kg) ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ (۳۰ دقیقه قبل از تزریق مورفین (۵۰ mg/kg) به حیوانات تزریق شد. ۵ دقیقه بعد از تجویز مورفین حیوانات مورد آزمایش قرار گرفتند.

ناشی از مورفین در موش های کوچک آزمایشگاهی نر (۱۵) و همچنین مهار حساسیت حرکتی ناشی از مورفین در موش های آزمایشگاهی ماده (۱۶)، در این تحقیق اثر عصاره زعفران در کسب و بیان حساسیت حرکتی ناشی از مورفین در موش آزمایشگاهی کوچک نر بررسی شده است.

#### مواد و روشها:

##### عصاره گیری:

کلاله گیاه زعفران توسط شرکت کشاورزی طلاکاران مزرعه (تربت حیدریه) در اختیار این گروه قرار گرفت. زعفران به آزمایشگاه دانشکده دارو سازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی منتقل گردید و توسط مهندس کمالی نژاد مورد شناسائی قرار گرفت و کد ۴۰۸ 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 شیشه ای ریخته می شد و به آن ۱۰۰۰ میلی لیتر آب مقطر اضافه شده و برای مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۱۰۰ درجه سانتی گراد جوشانده می شد. سپس محلول روئی از یک صافی عبور داده می شد و برای مدت یک هفته در دستگاه بن ماری با دمای ۵۵ درجه سانتی گراد قرار می 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 بدست می آمد. این عصاره در سالیین حل شده و بصورت داخل صفاقی به حیوانات تزریق می شد.

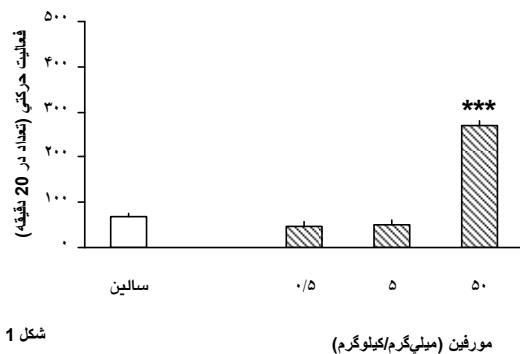
##### حیوانات:

در این تحقیق از موش های کوچک آزمایشگاهی نر نژاد N-MRI با میانگین وزنی ۲۵-۲۰ گرم استفاده شد. حیوانات در قفس های ۱۰ تایی با دوره شبانه روزی طبیعی و در دمای ۲۲-۲۴°C، با آب و غذای کافی نگهداری می شدند. در هر سری آزمایش ۷-۸ سر حیوان مورد استفاده قرار گرفت.

##### روش بررسی حرکت حیوانات:

برای بررسی فعالیت حرکتی حیوانات از دستگاه ثبت الکترونیکی حرکات استفاده شد. این دستگاه یک مکعب فلزی است که دارای سه ردیف دیود مادون قرمز در دو دیواره بوده و ابعاد آن ۳۰×۳۰×۳۰

آزمایش مورد استفاده قرار گرفت.



شکل 1

مورفین (میلی‌گرم/کیلوگرم)

شکل ۱: اثر مورفین در القاء فعالیت حرکتی در موشهای کوچک آزمایشگاهی. تمام موشها به روشی که در بخش روشها ذکر شد ابتدا با محیط دستگاه آشنا شده و سپس مورفین دریافت کردند. پس از گذشت ۵ دقیقه، حیوانات به مدت ۲۰ دقیقه مورد آزمایش قرار گرفتند. همچنانکه در شکل پیداست، تزریق مورفین به حیوانات باعث افزایش معنی‌دار تعداد حرکات در حیوانات می‌شود. تجویز سالین اثری را در القاء فعالیت حرکتی ندارد. این نتیجه در مورد دوز ۵۰ mg/kg مورفین قویتر بود. نتایج به صورت (SEM ± Mean) نمره تعداد حرکات در مورد ۸ سر حیوان است.  $P < 0.001$  \*\*\* تفاوت از گروه شاهد است.

در دور دوم آزمایشها اثر عصاره کلاله گل زعفران در القاء فعالیت حرکتی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان دادند که تجویز دوزهای مختلف عصاره گل زعفران (۱۰۰، ۵۰ و ۱۰ mg/kg) به همان روشی که برای مورفین ذکر شد، باعث تغییر فعالیت حرکتی حیوانات نسبت به گروه کنترل نمی‌شود،  $F(3,31)=0.46$ ،  $P > 0.05$  (شکل ۲).

**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 (۱۰۰، ۵۰ و ۱۰ mg/kg) تزریق شد. گروه چهارم سالین دریافت کردند. آزمایشها نشان دادند که تجویز عصاره در دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ mg/kg فعالیت حرکتی ناشی از مورفین را کاهش می‌دهد.

$F(3,35)=23.27$ ,  $P < 0.0001$  (شکل 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) ۳۰ دقیقه قبل از تزریق مورفین (۵ mg/kg) به حیوانات تزریق شد. در روز تست (روز نهم)، حیوانات تنها مورفین (۵ mg/kg) را دریافت و سپس مورد آزمایش قرار گرفتند.

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

در ادامه مطالعه در چهار گروه از حیوانات در روزهای القاء حساسیت رفتاری، مورفین (۵ mg/kg) تزریق شد. در روز تست (روز نهم)، ۳۰ دقیقه قبل از تزریق مورفین (۵ mg/kg)، به سه گروه از حیوانات عصاره (۱۰، ۵۰ و ۱۰۰) تزریق و حیوانات به مدت ۲۰ دقیقه تست شدند.

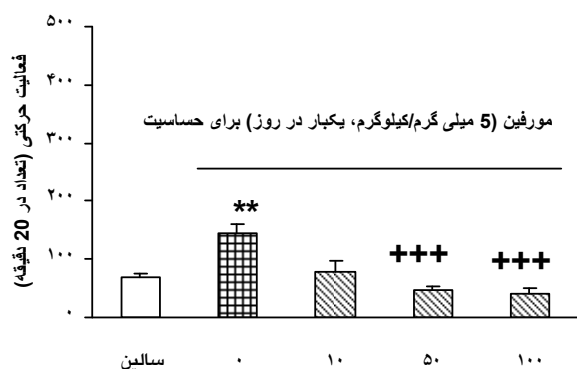
**تجزیه و تحلیل داده‌ها:**

اطلاعات بدست آمده بصورت میانگین ± انحراف معیار استاندارد (SEM ± Mean) فعالیت حرکتی در ۲۰ دقیقه بیان شدند. به منظور تجزیه و تحلیل اطلاعات از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و بدنبال آن تست توکی استفاده شد.  $P < 0.05$  مرز معنی دار بودن اطلاعات در نظر گرفته شد.

**نتایج:**

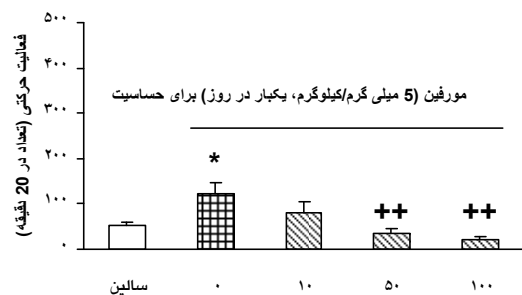
**القاء فعالیت حرکتی توسط مورفین و عصاره کلاله گل زعفران در موشهای کوچک آزمایشگاهی:**

در قسمت اول این آزمایش، موشها به چهار گروه تقسیم شدند. یک گروه سالین (به روش ذکر شده در قسمت روشها) دریافت کرد و سه گروه دیگر دوزهای مختلف مورفین (۱۰، ۵۰ و ۵۰ mg/kg) را به منظور القاء فعالیت حرکتی دریافت کردند. تجویز مورفین سبب افزایش فعالیت حرکتی حیوانات در دوز ۵۰ mg/kg شد  $[F(3,28)=7/8$ ,  $P < 0.001$ ] (شکل ۱). چون دوز ۵۰ mg/kg مورفین بهترین جواب را القاء کرد، در قسمتهای بعدی آزمایش از این دوز به عنوان دوز مؤثر مورفین استفاده گردید. همچنین، دوز ۵ mg/kg مورفین نیز به عنوان دوز بی‌اثر در قسمتها بعدی



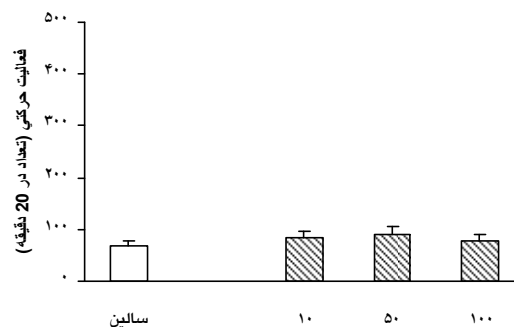
شکل 4: عصاره زعفران (میلی گرم/کیلوگرم)

شکل ۴: اثر تجویز عصاره کلاله گل زعفران بر کسب (ایجاد) حساسیت رفتاری ناشی از مورفین در موشهای کوچک آزمایشگاهی. حیوانات به روشی که در قسمت روشها گفته شد ۳۰ دقیقه قبل از تجویز مورفین، عصاره کلاله گل زعفران (۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ mg/kg) را دریافت می کردند و سپس پنج روز را بدون دریافت دارو سپری می کردند. گروه کنترل سالیین دریافت می کرد. در روز تست (روز نهم)، حیوانات ابتدا مورفین (۱ mg/kg) (۵ دریافت کرده و پس از ۵ دقیقه، به مدت ۲۰ دقیقه مورد مطالعه قرار گرفتند. نتایج به صورت (SEM ± Mean) تعداد حرکات در مورد ۸ سر حیوان است.  $P < 0.01$  \*\* تفاوت از گروه شاهد (سالیین) و  $P < 0.001$  +++ تفاوت از گروه حساس شده است.



شکل 5: عصاره زعفران (میلی گرم/کیلوگرم)

شکل ۵: اثر تجویز عصاره کلاله گل زعفران بر بیان حساسیت ناشی از مورفین در موشهای کوچک آزمایشگاهی. حیوانات به روشی که در قسمت روشها گفته شد در روزهای القاء حساسیت مورفین (۵ mg/kg) را دریافت می کردند. در روز تست، ۳۰ دقیقه قبل از آزمون هر حیوان ابتدا دوزهای مختلف عصاره کلاله گل زعفران (۱۰، ۵۰، ۱۰۰ mg/kg) را دریافت می کرد و ۵ دقیقه پس از دریافت مورفین (۵ mg/kg) به مدت ۲۰ دقیقه مورد مطالعه قرار می گرفت. نتایج به صورت (SEM ± Mean) تعداد حرکات در مورد ۸ سر حیوان است.  $P < 0.05$  \* تفاوت از گروه شاهد (سالیین) و  $P < 0.01$  ++ تفاوت از گروه حساس شده است.



شکل 2: عصاره زعفران (میلی گرم/کیلوگرم)

شکل ۲: اثر عصاره کلاله گل زعفران در القاء فعالیت حرکتی در موشهای کوچک آزمایشگاهی. تمام موشها به روشی که در بخش روشها ذکر شد ابتدا با محیط دستگاه آشنا شده و سپس عصاره گیاه شقایق دریافت کردند. پس از گذشت ۵ دقیقه، حیوانات به مدت ۲۰ دقیقه مورد آزمایش قرار گرفتند. همچنانکه در شکل پیداست، تزریق دوزهای مختلف عصاره به حیوانات باعث تغییر معنی دار در فعالیت حرکتی آنها نشد. نتایج به صورت (SEM ± Mean) تعداد حرکات در مورد ۸ سر حیوان است.



شکل 3: عصاره کلاله گل زعفران (میلی گرم/کیلوگرم)

شکل ۳: 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 (۱۰، ۵۰، ۱۰۰ mg/kg) را دریافت کرده و ۵ دقیقه پس از دریافت مورفین (۱ mg/kg) (۵۰) به مدت ۲۰ دقیقه مورد مطالعه قرار می گرفت. نتایج به صورت (SEM ± Mean) تعداد حرکات در مورد ۸ سر حیوان است.  $P < 0.01$  \*\* و  $P < 0.001$  \*\*\* تفاوت از گروه شاهد (سالیین) است.

مهار اثرات مهاری نورونهای گابائترژیک 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 القاء فعالیت حرکتی و سرخوشی را موجب می‌شود (۲ و ۳). تحقیقات مختلف همچنین نشان داده است که گیرنده‌های متابوتروپیک و یونوتروپیک (۱۷) گلوتاماتی نیز در این پدیده دخالت دارند.

از سوی دیگر، تجویز عصاره کلاله گل زعفران به حیوانات اثری بر افزایش فعالیت حرکتی از خود نشان نداد. این یافته با نتایج قبلی ما در موش‌های کوچک آزمایشگاهی ماده در مورد افزایش فعالیت حرکتی حیوانات در اثر تزریق عصاره آبی زعفران، تناقض دارد (۱۶) که ممکن است به دلیل تفاوت‌های جنسی باشد. در هر حال، تحقیقات زیادی نشان داده‌اند که حیوانات ماده نسبت به حیوانات نر حساسیت بیشتری به داروهای اعتیادآور دارند که به دلیل سطح بالاتر هورمون‌های استروژن و پروژسترون در آنها است (۱۸). همچنین، تحقیق قبلی ما نشان داده است که تجویز عصاره آبی زعفران باعث القاء ترجیح مکان شرطی شده در موش‌های کوچک آزمایشگاهی نر می‌گردد (۱۵). اینکه دارویی سبب القاء ترجیح مکان شرطی شده گردد ولی فعالیت حرکتی را در حیوانات القاء نکند، با توجه به اینکه هر دو اثر توسط مسیرهای نسبتاً مشابهی در مغز میانجی‌گری می‌شوند (۱)، کمی عجیب است اما بایستی در نظر داشت که نیکوتین هم با اینکه سبب القاء ترجیح مکان شرطی شده در موش‌های کوچک می‌گردد (۱۹)، اما ممکن است باعث القاء حرکت در حیوانات نشود (برای مرور مراجعه شود به: ۱۹). تاکنون در زمینه اثر عصاره زعفران بر تغییر فعالیت رفتاری در حیوانات یا انسان گزارشی نشده است. در مقابل، گزارش‌های بسیار زیادی در باره اثر زعفران و عصاره آن بر کاهش افسردگی وجود دارد (۱۱ و ۱۲). همچنین، گزارش‌هایی در باره اثر ضد درد این گیاه منتشر شده است [۱۳]. گزارش حاضر را می‌توان جزو اولین گزارش‌ها در باره اثر عصاره زعفران بر فعالیت حرکتی حیوانات دانست. اینکه چنین حالتی در موارد انسانی نیز وجود دارد یا خیر، امری است که در تحقیقات بعدی بایستی مد نظر قرار

## 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 پنج گروه حیوان استفاده شد. سه گروه از حیوانات در روزهای القاء حساسیت، قبل از دریافت مورفین (۵mg/kg) یکی از سه دوز عصاره (۱۰، ۵۰ و ۱۰۰) را دریافت کردند. گروه چهارم بجای عصاره، سالیین دریافت کرد. گروه پنجم بجای مورفین، سالیین (۱۰ ml/kg) دریافت کردند. در روز تست (روز نهم)، حیوانات تنها دوز بی‌اثر مورفین (۵mg/kg) را دریافت کردند. نتایج نشان دادند که تجویز عصاره اثر مورفین را در دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ mg/kg کاهش می‌دهد.  $F(4,39)=9.85$ ,  $P<0.0001$  (شکل ۴).

## 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 پنج گروه حیوان انتخاب شدند. چهار گروه در روزهای القاء حساسیت به روشی که در قسمت قبل ذکر شد، مورفین (۵mg/kg) و گروه پنجم سالیین (۱۰ ml/kg) دریافت کردند. در روز تست (روز نهم)، ۳۰ دقیقه قبل از تزریق دوز بی‌اثر مورفین (۵ mg/kg)، به سه گروه از حیوانات سه دوز از عصاره (۱۰، ۵۰ و ۱۰۰) تزریق شد. گروه چهارم بجای عصاره زعفران، سالیین دریافت کردند. آزمایش‌ها نشان دادند که تجویز عصاره بیان حساسیت رفتاری ناشی از مورفین را در دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ mg/kg کاهش می‌دهد.  $F(4,39)=5.62$ ,  $P<0.001$  (شکل ۵).

## بحث

همخوان با نتایج تحقیقات گذشته نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که تجویز مورفین به حیوانات سبب القاء حرکات شدید در آنها شد (۱۶). مدارهای نورونی دوپامینرژیک مسیر مزولیمبیک بخصوص قسمت مرکزی هسته آکومبانس را مهمترین محل اثر مورفین در این زمینه می‌دانند (۱ و ۳). به این ترتیب که مورفین با

تقویت طولانی مدت نیز موثر است (۲۲). از سوی دیگر، عصاره زعفران اثر بسیار خوبی بر کاهش علائم افسردگیهای خفیف و متوسط دارد (۱۱ و ۱۲). در تحقیق قبلی ما نیز این عصاره توانست حساسیت حرکتی ناشی از مورفین را در موش‌های ماده مهار کند (۱۶). اینکه کدام مسیر عصبی و یا چه دستگاه نوروترانسمیتری در این کار عصاره دخالت داشته است. با توجه به اینکه سیستم‌های منوآمینی مانند سروتونین و نورآدرنالین و دوپامین (۲۳) 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. همچنین با توجه به آنچه قبلا در مورد اثر عصاره زعفران بر سیستم گاباژریک ذکر شد و نیز تاثیر این سیستم بر مهار حساسیت رفتاری ناشی از مورفین (۲۰)، شاید بتوان این مسیر را نیز در کار زعفران دخالت داد. تحقیقات بیشتر در آینده شاید بتواند به این سؤال پاسخ بدهد که چه اشتراکی در عملکرد مورفین و زعفران در مسیرهای عصبی و سیستمهای نوروترانسمیتری وجود دارد.

در خاتمه، بایستی عنوان کرد که نتایج حاصل از این تحقیق با نتایج بدست آمده از تحقیق قبلی در مورد موش‌های ماده در مواردی همخوانی و در مواردی نیز عدم همخوانی دارند که ممکن است به دلیل تفاوت‌های جنسی باشد. همچنین، با توجه به توانایی عصاره زعفران در مهار عملکرد مورفین، شاید بتوان به کاربرد این عصاره در درمان حساسیت دارویی به مورفین در معتادانی که مصرف داروی مخدر را ترک کرده و وارد فاز ولع شده‌اند، امیدوار بود.

### تقدیر و تشکر:

نویسندگان از جناب آقای مهندس جعفری، مدیر عامل محترم شرکت کشاورزی طلاکاران مزرعه خراسان (تربت حیدریه) بخاطر هدای زعفران کمال تشکر را دارند. این مقاله قسمتی از طرح تحقیقاتی مصوب مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و مرکز تحقیقات علوم رفتاری دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج) می‌باشد. محققان بدین وسیله از حمایت مالی مراکز مذکور کمال تشکر را دارند.

گیرد. همچنین، 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 حرکتی نداشت، اما تجویز این دارو پیش از مورفین اثر حرکتی مورفین را خنثی کرد. با توجه به اینکه پاسخهای بدست آمده وابسته به دوز هستند، به نظر می‌رسد که عصاره زعفران با تقویت برخی سیستم‌های نوروترانسمیتری از عملکرد مورفین جلوگیری کرده است. در یک تحقیق جالب، حسین‌زاده و صادق‌نیا (۱۴) نشان داده‌اند که عصاره زعفران توانایی مهار صرع ناشی از پنتیلن تترازول را در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی دارد و این اثر با آنتاگونیست گیرنده‌های گابا-آ از بین می‌رود. با توجه به اینکه تحریک گیرنده‌های گابا-آ می‌تواند به مهار اثرات حرکتی مورفین در موش‌های کوچک آزمایشگاهی منجر شود (۲۰)، به نظر می‌رسد که مکانیسم مشابهی برای زعفران در مهار اثرات حرکتی مورفین وجود داشته باشد.

در ادامه آزمایشات، اثر تجویز عصاره زعفران بر القاء و بیان حساسیت رفتاری به مورفین مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که تجویز منقطع مورفین همانطور که قبلا نیز گزارش شده بود (۱۶)، سبب القاء 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 کاملا 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 (۲۱) و هم در رفتارهای مربوط به اعتیاد روانی (۴ و ۵) مشاهده می‌شود. مسیر دوپامینی مزوکورتیکولیمبیک به عنوان اصلی‌ترین محل بروز حساسیت به انواع داروهای مخدر شناخته شده است (۴ و ۵). محققان بخصوص بر نقش محوری ناحیه نگمنتوم شکمی در این زمینه توفیق نظر دارند (برای مرور رجوع شود به: ۵ و ۶).

تحقیقات ما نشان داد که تجویز عصاره زعفران بصورت حاد و در روز تست و یا بصورت مزمن و در روزهای القاء حساسیت باعث کاهش بیان و کسب حساسیت حرکتی ناشی از مورفین بصورت وابسته به دوز شد. عصاره زعفران دارای اثرات ضد درد و ضد التهابی است (۱۳). این عصاره همچنین بر یادگیری و پدیده

N, Jamshidi A.H. Hydro-alcoholic extract of *Crocus sativus* L. versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized pilot trial. *Ethnopharmacol* 2005; 97: 281-284.

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

14. Hosseinzadeh H, Sadeghnia HR. Protective effect of safranal on pentylenetetrazol-induced seizures in the rat: involvement of GABAergic and opioids systems. *Phytomedicine* 2007; 14: 256-62.

۱۵. مبشر مینا، صحرائی هدایت، صادقی‌راد بهنام، کمالی‌نژاد محمد، شمس جمال. بررسی اثر عصاره زعفران (*Crocus sativus*) بر کسب و بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در موش‌های کوچک آزمایشگاهی. مجله

دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان. ۱۳۸۵، شماره ۵، ۱۴۳-۱۵۰.

۱۶. صحرائی هدایت، شمس جمال، مرجانی صدیقه، مولوی صفیه، کمالی‌نژاد محمد. بررسی اثر عصاره آبی کلاله گل زعفران (*Crocus sativus* L.) بر کسب و بیان حساسیت حرکتی ناشی از مورفین در موش‌های سوری ماده.

فصلنامه گیاهان دارویی. ۱۳۸۶، شماره ۲۱، صفحات ۲۶-۳۵.

17. Vanderschuren LJ, Schoffelmeer AN, Mulder AH, De Vries TJ. Dopaminergic mechanisms mediating the long-term expression of locomotor sensitization following pre-exposure to morphine or amphetamine. *Psychopharmacology* 1999; 143: 244-53.

18. Cicero TJ, Ennis T, Ogden J, Meyer ER. Gender differences in the reinforcing properties of morphine. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 65: 91-6.

19. Picciotto MR, Nicotine as a modulator of behavior: beyond the inverted U. *Trend Pharmacol Sci* 2003; 24: 493-9.

20. Leite-Morris KA, Fukudome EY, Shoeb MH,

## References

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, Shippenberg TS. Neural systems underlying opiate addiction. *J Neurosci* 2002; 22: 3321-25.

4. Cami J, Farre M. Drug addiction. *New Engl J Med* 2003; 349: 975-86.

5. Robinson TE, 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 Sciences* 1992; 13: 170-176.

۸. زرگری علی. گیاهان دارویی. چاپ ششم. مؤسسه انتشارات و چاپ دانشگاه تهران. ۱۳۷۵، جلد چهارم، ۵۷۴-۸.

9. Huang KCH. The Pharmacology of Chinese Herb. 2th ed. CRC Press. USA. 1999, pp: 172, 474-475.

10. Duke JA. Handbook of Medicinal Herbs. 2nd ed. CRC Press LLC. USA. 2001, pp 256-268.

11. Akhondzadeh Sh, Fallah-Pour H, Afkham Kh, Jamshidi A.H., 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



205-213.

22. 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.

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

Kaplan GB. GABAB receptor activation in the ventral tegmental area inhibits the acquisition and expression of opiate-induced motor sensitization. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 667-78.

21. Zarrindast MR, Gholami A, Sahraei H, Haeri-Rohani A. Role of nitric oxide in the acquisition and expression of apomorphine- or morphine-induced locomotor sensitization. *Eur J Pharmacol* 2003; 482:

