مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۵، شماره ۳، پاییز ۹۴، صفحات ۱۹۰ تا ۱۹۷

**Original Article**

# اثر عصارهٔ اتانولی میوه زیره سیاه (*Bonium persicum B.Fedtsch*) در بروز تحمل نسبت به اثر بی‌دردی مرفین و وابستگی به آن در آزمون صفحهٔ داغ در موش نر بالغ نژاد *NMRI*

**زهرا سالاری نیا[۱]، اکرم عیدی[۲]، جلال زرین قلم مقدم[۳]**

[۱] کارشناسی ارشد فیزیولوژی ، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاداسلامی ، واحد علوم و تحقیقات تهران
[۲] دانشیار فیزیولوژی، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاداسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران
[۳] استادیار فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات علوم و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

## چکیده

**سابقه و هدف**: *وابستگی به مرفین استفاده از آن را برای تسکین درد محدود می‌کند. وابستگی به مرفین اجبار به جستجو و مصرف دارو در نتیجه ترغیب مثبت ناشی از آثار پاداشی دریافت دارو است و بخشی به خاطر ترغیب منفی ناشی از سندرم محرومیت است که با قطع دارو ایجاد می‌شود. هدف تحقیق حاضر بررسی اثر عصاره اتانولی زیره سیاه در بروز تحمل نسبت به اثر بی‌دردی مرفین و وابستگی به آن در موش کوچک آزمایشگاهی بود.*

**روش بررسی**: در این مطالعه تجربی، *برای ارزیابی میزان تحمل نسبت به اثر بی‌دردی مرفین از آزمون صفحهٔ داغ استفاده گردید. مرفین در دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۸ روز، روزی ۲ بار به صورت درون صفاقی تزریق گردید، در روز هشتم مرفین ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن تزریق گردید. عصاره در دوزهای ۳۰۰، ۴۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۸ روز تزریق گردید. نالوکسان در دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، ۵ ساعت بعد از آخرین تزریق مرفین تزریق گردید و علایم ترک شامل پریدن، انقباضات شکمی، دندان قروچه، نظافت، اسهال، افتادگی پلک در مدت ۳۰ دقیقه بررسی گردید.*

**یافته‌ها**: *عصاره زیره سیاه به صورت معنی‌داری بروز تحمل نسبت به اثر بی‌دردی مرفین و وابستگی به آن را به تأخیر انداخت. عصاره گیاه، پریدن، انقباضات شکمی، نظافت، دندان قروچه، اسهال، افتادگی پلک را به صورت معنی‌داری کاهش داد.*

**نتیجه‌گیری**: *یافته‌های تحقیق حاضر نشان دهنده کارایی عصاره زیره سیاه در تخفیف وابستگی به مرفین است. گیاه دارای ترکیباتی با اثرات کاهش سندرم ترک مرفین می‌باشد.*

**واژگان کلیدی**: *زیره سیاه، وابستگی، تحمل، سندرم ترک، موش، مورفین.*

## مقدمه

زیره سیاه با نام علمی *Bonium persicum* B.Fedtsch، گیاهی دارویی از خانواده چتریان (Umbelliferae) است که دارای ساقه های صاف و میان تهی بوده و ارتفاع گیاه به ۶۰ سانتی‌متر هم می رسد (۱). زیره سیاه، ریشه‌ای راست یا دوکی شکل و گوشت‌دار دارد. برگ‌های آن با تقسیمات شانه‌ای و دارای زاویه بدون دم‌برگ می‌باشند. گل‌ها سفید یا صورتی کوچک به صورت چتر مرکب و میوه بیضی شکل به طول ۴ تا ۶ میلی‌متر و به رنگ قهوه‌ای است (۲). میوه گیاه دارای اثرات ضداسپاسم، ضد نفخ، ضد باکتری، ضد سرطان، خلط‌آور، شیرآور، اشتهاآور و نیرو بخش می‌باشد (۳). ترکیبات شیمیایی گیاه شامل کارون، لیمونن، کاروئول، دی هیدروکاروئول، تیمول، گلوکوزید و فلاونوئید هستند (۴). همچنین، میوه زیره سیاه دارای مقادیر زیادی فلاونوئید، ترپنوئید و استروئید است (۳). اجزای فلاونوئیدی زیره سیاه با کروماتوگرافی ستون سلولزی تعیین گردیده است که شامل ترکیباتی از جمله کوئرستین می‌باشد (۵).

**آدرس نویسنده مسئول**: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، دکتر اکرم عیدی
(**email**: eidi@srbiau.ac.ir)
**تاریخ دریافت مقاله**: ۹۳/۱۲/۱۱
**تاریخ پذیرش مقاله**: ۹۴/۳/۲۳

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-11-04 ]

یکی از محدودیت‌های کاربرد درمانی اپیوئیدها به عنوان داروهای ضد درد، ایجاد تحمل نسبت به اثر بی‌دردی دارو و افزایش تدریجی دوز دارو جهت به دست آوردن اثر ضددردی اولیه است. تحمل به صورت کاهش اثر دارو به دنبال استفاده مزمن آن ایجاد می‌شود و منجر به افزایش دوز مصرفی برای رسیدن به اثر بی‌دردی می‌گردد (۶، ۷). اعتیاد علاوه بر اینکه به عنوان وابستگی دارویی شناخته شده است، یک بیماری مزمن عود کننده است (۸) که توسط ۳ نشانه مشخص می‌شود که عبارتند از: اجبار به جستجو و مصرف دارو، از دست دادن کنترل و اختیار برای حد مصرف دارو، ایجاد استرس، اسهال وحالت بد روحی در اثر قطع استفاده از دارو یا عدم دسترسی به آن (۹). روانپزشکان اعتیاد را در دو بخش وابستگی فیزیکی (اختلال در برقراری حالت ثبات در رشد و فیزیولوژی جاندار) و وابستگی فیزیولوژی (ادامه دادن به مصرف دارو با وجود عوارض ناهنجار) دسته‌بندی می‌کنند (۸). اعتیاد عوارض فیزیولوژیکی و روانی دارد که تحت عنوان سندرم ترک (Withdrawal syndrome) معرفی می‌شود و زمانی اتفاق می‌افتد که دارو مصرف نگردد. علایم ترک براساس نوع ماده مخدر متفاوت است، اما عموما شامل بی‌قراری، رنج، خستگی، افسردگی، پرخاشگری در مقابل حالت رضایت‌مندی و اعتماد به نفس در اثر مصرف دارو می‌باشد. از جنبهٔ دیگر، اعتیاد باعث ایجاد تحمل (Tolerance) می‌شود (۷).

استفاده از گیاهان دارویی در کاهش میزان تحمل و وابستگی در موارد بسیاری از جمله گیاه زنیان (۱۰) و زیره سبز (۱۱) گزارش شده است. هدف تحقیق حاضر بررسی اثر عصاره میوه زیره سیاه (*Bonium persicum* B.Fedtsch) در بروز تحمل نسبت به اثر بی دردی مرفین و وابستگی به آن در موش‌های کوچک آزمایشگاهی نر بالغ بود.

## مواد و روشها

در این مطالعه تجربی، میوه زیره سیاه در بهار سال ۱۳۹۳ از عطاری خریداری گردید و از نظر تاکسونومی مورد شناسایی قرار گرفت. سپس میوه با استفاده از آسیاب مکانیکی به صورت پودر درآمده و پودر جهت تهیه عصاره الکلی با استفاده از اتانول ۸۰ درصد به دستگاه سوکسله منتقل شد و عصاره بدست آمده توسط دستگاه روتاری تغلیظ گردید. سپس عصاره درون پلیت ریخته شد تا در فضای آزمایشگاه خشک شود. در تحقیق حاضر از مرفین (شرکت تماد، ایران)، نالوکسان هیدروکلراید و عصاره الکلی گیاه زیره سیاه استفاده شد. تمامی تیمارها به صورت تزریق درون صفاقی انجام گردید. حجم تیمار ۰/۲ میلی‌لیتر و حلال مواد در تمامی تیمارها سرم فیزیولوژیک می‌باشد.

این مطالعه تجربی، با کسب مجوز ازکمیته اخلاق دانشگاه و رعایت کدهای اخلاقی درحیوانات آزمایشگاهی انجام شد. موش‌های کوچک آزمایشگاهی نر بالغ نژاد NMRI با وزن ۳۰-۲۵ گرم از انستیتو پاستور ایران خریداری شدند و در اتاق حیوانات با درجه حرارت ۲± ۲۳درجه سانتی‌گراد و سیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی در گروه‌های ۵ تایی در قفس پلکسی‌گلاس با دسترسی به آب و غذا نگهداری شدند. تمامی آزمون‌های رفتاری در فاصله زمانی بین ساعت ۰۹:۰۰ و ۱۳:۰۰ انجام گردید. از هر حیوان فقط یک بار استفاده شد. تعداد ۶۰ سر موش به ۱۲ گروه تقسیم شدند. در هر گروه ۵ سر حیوان وجود داشت. حیوانات به صورت زیر گروه‌بندی شدند:

گروه ۱ (کنترل): حیواناتی که دست نخورده باقی ماندند و هیچ تیماری دریافت نکردند.

گروه ۲ (شاهد): حیواناتی که مرفین با دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم را به صورت درون صفاقی دریافت نمودند.

گروه ۳ (شاهد): حیواناتی که مرفین ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم را در روزهای اول و دوم، مرفین ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم را در روز سوم، مرفین ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم را در روزهای چهارم و پنجم، مرفین ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم را در روز ششم و مرفین ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم را در روز هفتم و مرفین ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم را در روز هشتم به صورت درون صفاقی دریافت کردند. تیمار مرفین در روزهای اول تا هفتم روزی دو بار و در روز هشتم یک بار بود.

گروه‌های ۶-۴ (تجربی): حیواناتی که عصاره اتانولی زیره سیاه را در دوزهای ۳۰۰، ۴۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۸ روز متوالی، روزی یک بار دریافت نمودند و مرفین با دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم را ۳۰ دقیقه بعد از تزریق عصاره روزی دو بار به مدت ۷ روز و روز هشتم فقط یک بار دریافت کردند.

گروه‌های ۹-۷ (تجربی): حیواناتی که با مرفین در دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۷ روز، روزی ۲ بار تیمار شدند و فقط در روز هشتم ۳۰ دقیقه قبل از تزریق مرفین عصاره اتانولی زیره سیاه را در دوزهای ۳۰۰، ۴۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت درون صفاقی دریافت کردند.

گروههای ۱۲-۱۰ (تجربی): حیواناتی که عصاره اتانولی زیره سیاه را در دوزهای۳۰۰، ۴۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم روزی یک بار به مدت ۸ روز و مرفین ۲/۵ میلی‌گرم بر

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-11-04 ]

کیلوگرم را در روزهای اول و دوم، مرفین ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم را در روز سوم، مرفین ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم را در روزهای چهارم و پنجم، مرفین ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم را در روز ششم و مرفین ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم را در روز هفتم و مرفین ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم را در روز هشتم به صورت درون صفاقی دریافت کردند. تیمار مرفین در روزهای اول تا هفتم روزی دو بار و در روز هشتم یک بار بود.

از مطالعه رفتاری اندازه‌گیری درد با استفاده از آزمون صفحه داغ استفاده شد. به این صورت که موش‌ها ۲ ساعت قبل از انجام آزمون به منظور کاهش استرس به محل آزمایش آورده شدند. بعد از قرار گرفتن حیوان روی صفحه داغ با دمای ۱±۵۴ درجه سانتی‌گراد، زمان اولین عکس العمل حیوان که لیسیدن یکی از پنجه‌های جلویی یا عقبی می‌باشد، ثبت گردید. زمان اولین عکس العمل حیوانات روی صفحه داغ قبل از انجام آزمون و در دقایق ۳۰ و ۶۰ بعد از تزریق در این آزمایش مد نظر بود (۱۲). تمامی موش‌ها قبل از انجام تزریق ماده مورد نظر غربال شدند. به این صورت که فقط موش‌هایی که کمتر از ۱۵ ثانیه عکس‌العمل داشتند، مورد استفاده قرار گرفتند. برای جلوگیری از آسیب بافتی، زمان قطع ۳۰ ثانیه در نظر گرفته شد. یعنی بعد از ۳۰ ثانیه حیوان از صفحه داغ برداشته می‌شد. حیوانات در این آزمایش با مرفین و عصاره تیمار شدند و زمان‌های قبل و بعد از اعمال دارو برای محاسبه شاخص حداکثر اثر دهی ممکن یا به اختصار MPE (Percentage of maximum possible effect) مطابق فرمول زیر به کار رفت:

$$\text{درصد بی‌دردی} = \frac{\text{زمان قبل از تیمار} - \text{زمان بعد از تیمار}}{\text{زمان قبل از تیمار} - \text{زمان قطع}} \times ۱۰۰$$

در این فرمول درصد بی‌دردی از حاصل ضرب عدد ۱۰۰ در حاصل تقسیم عکس‌العمل حیوان قبل و بعد از تیمار بر اختلاف زمان قطع ۳۰ ثانیه از زمان قبل از تیمار بدست می‌آید.

به منظورالقاء تحمل، حیوانات به مدت ۸ روز با مرفین ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دو بار به صورت درون صفاقی تیمار شدند (۱۳) و برای بررسی اثر عصاره بر میزان بروز تحمل نسبت به اثر بی دردی مرفین حیوانات گروه تجربی در مدت ۸ روز علاوه بر مرفین، روزی یک بار ۳۰ دقیقه قبل از تزریق مرفین با عصاره زیره سیاه در دوزهای ۳۰۰، ۴۰۰ و ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن تیمار شدند. برای بررسی ایجاد تحمل، در روز اول و هشتم تست صفحه داغ صورت گرفت و درصد آنالژزیا محاسبه شد (۱۴).

برای ارزیابی اثر عصاره بر میزان بیان تحمل نسبت به اثر بی‌دردی مرفین، ابتدا در روز اول حیوانات ۳۰ و ۶۰ دقیقه بعد از تزریق مرفین، تست صفحه داغ بر روی آنها انجام شد. تزریق روزی دو بار مرفین ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۸ روز انجام گرفت و تنها در روز هشتم گروه‌های تجربی با عصاره زیره سیاه در دوزهای ۳۰۰، ۴۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت درون صفاقی یک بار تیمار شدند و بعد از ۳۰ دقیقه مرفین را دریافت کردند. سپس ۳۰ و ۶۰ دقیقه بعد از تزریق مرفین تست صفحه داغ انجام شد و درصد آنالژزیا محاسبه گردید (۱۴).

جهت القا وابستگی، حیوانات با دوزهای افزایشی مرفین ۲/۵، ۵، ۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم روزی دو بار به مدت ۷ روز و در روز هشتم، دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم یک بار به صورت درون صفاقی تیمار شدند، برای ارزیابی اثر عصاره بر میزان وابستگی گروه تجربی ۳۰ دقیقه قبل از تزریق مرفین عصاره اتانولی زیره سیاه را در دوزهای ۳۰۰، ۴۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در این مدت ۸ روز، روزی یک بار دریافت کردند (۱۵). برای بررسی علایم ترک روز آخر ۵ ساعت بعد از تزریق مرفین، حیوانات نالوکسان را در دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت درون صفاقی دریافت کردند و بلافاصله علایم ترک شامل پریدن، انقباضات شکمی، دندان قروچه، افتادگی پلک، اسهال و نظافت در هر حیوان به مدت ۳۰ دقیقه مورد بررسی قرار گرفته و ثبت گردید (۱۵). برای اندازه‌گیری علایم غیر قابل شمارش (افتادگی پلک و اسهال) میزان آنها از صفر (هیچ‌گونه اسهال و افتادگی پلک مشاهده نشد) تا ۴+ (ماکزیمم مشاهده علایم) درجه‌بندی شد.

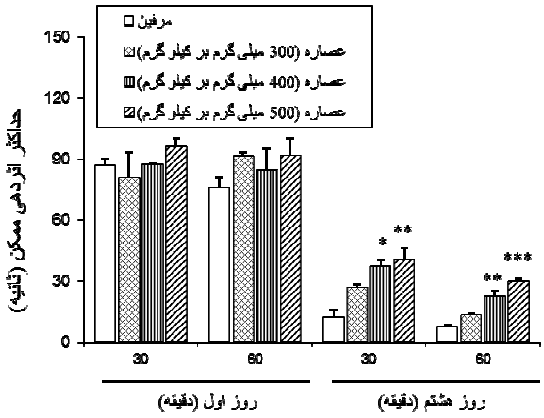
تمامی داده‌ها از نظر آماری با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون توکی بررسی گردیدند. نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه گردید. ملاک استنتاج آماری $P<۰/۰۵$ بود.

## یافته‌ها

تزریق درون صفاقی عصاره زیره سیاه در دوزهای ۳۰۰، ۴۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در ۳۰ و ۶۰ دقیقه پس از تیمار در روز اول در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری ایجاد نکرد. تیمار عصاره اتانولی میوه زیره سیاه در دوزهای ۴۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در ۳۰ و ۶۰ دقیقه پس از تیمار در روز هشتم در مقایسه با گروه کنترل که فقط مرفین

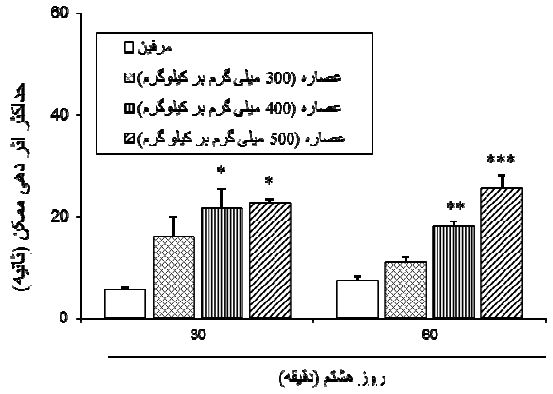
[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-11-04 ]

دریافت نمودند، باعث افزایش معنی‌داری در میزان درصد MPE گردید. لذا عصاره به صورت معنی داری موجب کاهش بروز تحمل نسبت به اثر بی دردی مرفین شد. عصاره در دوز ۴۰۰ (p<۰/۰۵) و ۵۰۰ (p<۰/۰۱) میلی‌گرم بر کیلوگرم در ۳۰ دقیقه پس از تیمار موجب افزایش معنی‌داری در میزان درصد MPE در مقایسه با گروه دریافت کننده مرفین گردید. عصاره در دوز ۴۰۰ (p<۰/۰۱) و ۵۰۰ (p<۰/۰۰۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در ۶۰ دقیقه پس از تیمار موجب افزایش معنی‌داری در میزان درصد MPE در مقایسه با گروه دریافت کننده مرفین شد. تیمار عصاره در دوز ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در ۳۰ و ۶۰ دقیقه پس از دریافت عصاره باعث تغییر معنی‌داری در میزان درصد MPE در مقایسه با گروه دریافت کننده مرفین نگردید (نمودار ۱).




**نمودار ۱.** بررسی اثر تیمار عصاره میوه گیاه زیره سیاه ( *Bonium persicum B.Fedtsch*)، در دوزهای۳۰۰، ۴۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن بر میزان بروز تحمل به مرفین در روزهای اول و هشتم. گروه کنترل مرفین ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم روزی دو بار را دریافت کردند. تعداد حیوانات در هر گروه ۵ سر می‌باشد. نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه گردید. *p<۰/۰۵، **p<۰/۰۱ و ***p<۰/۰۰۱ اختلاف از گروه کنترل را نشان می‌دهد.

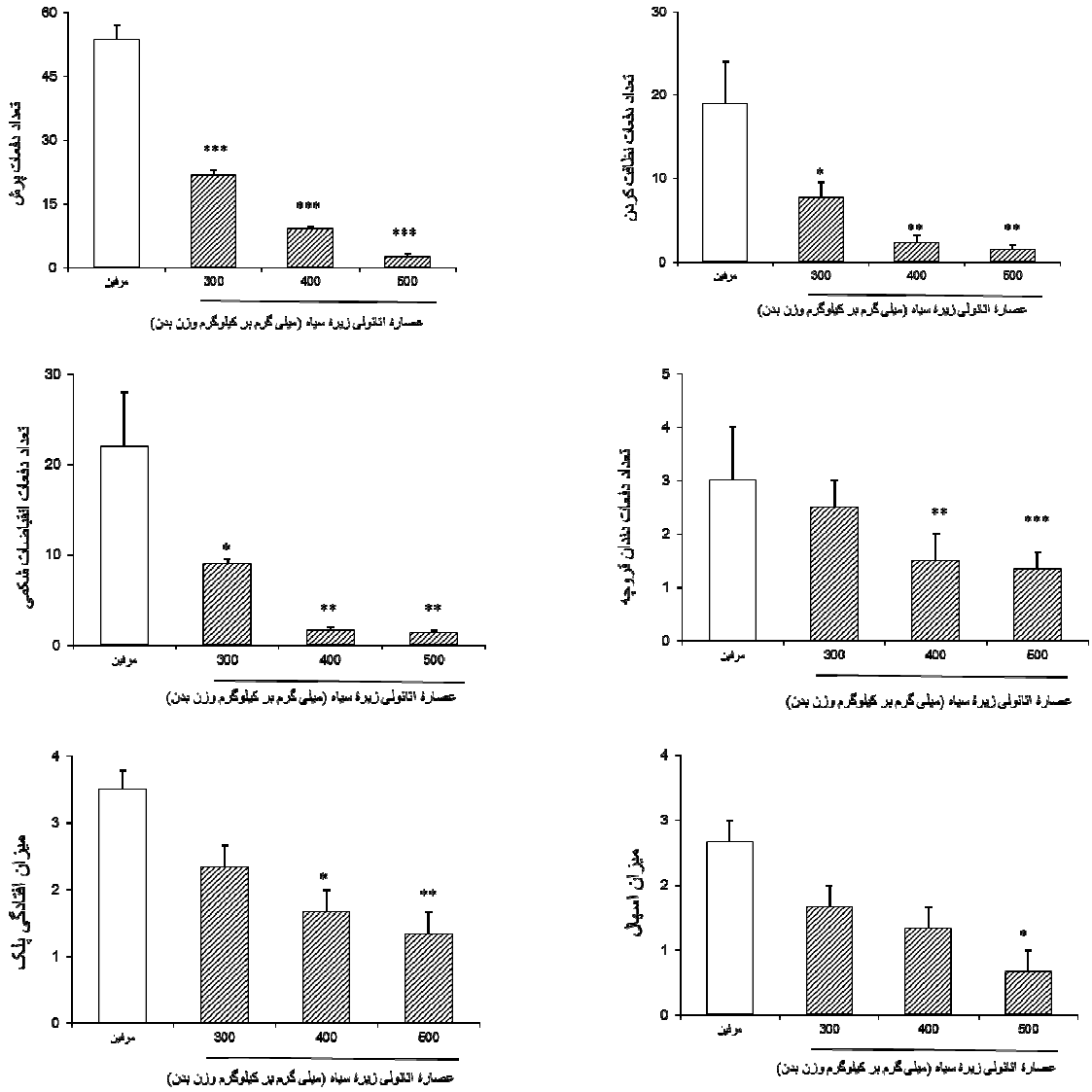
تزریق درون صفاقی عصاره زیره سیاه در دوزهای ۴۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز هشتم، ۳۰ و ۶۰ دقیقه بعد از تیمار موجب افزایش معنی‌دار بی‌دردی و در نتیجه کاهش معنی‌دار بیان تحمل نسبت به اثر بی دردی مرفین در مقایسه با گروه کنترل شد. عصاره در دوز ۴۰۰ و ۵۰۰ (p<۰/۰۵) میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در ۳۰ دقیقه پس از تیمار موجب افزایش معنی‌داری در میزان درصد MPE در مقایسه با گروه دریافت کننده مرفین گردید. تیمار عصاره در دوز ۴۰۰ (p<۰/۰۱) و ۵۰۰ (p<۰/۰۰۱) میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در ۶۰ دقیقه پس از دریافت عصاره موجب افزایش معنی‌داری در میزان درصد MPE در مقایسه با گروه دریافت کننده مرفین گردید (نمودار ۲).




**نمودار ۲. ب**ررسی اثر تیمار عصاره میوه گیاه زیره سیاه ( Bonium persicum B.Fedtsch) در دوزهای ۳۰۰، ۴۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن بر بیان تحمل به مرفین در روز هشتم. گروه کنترل مرفین ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم را روزی دو بار دریافت کردند. تعداد حیوانات در هر گروه ۵ سر می‌باشد. نتایج به صورت میانگین ±انحراف معیار ارائه گردید. *p<۰/۰۵، **p<۰/۰۱ و ***p<۰/۰۰۱اختلاف از گروه کنترل را نشان می‌دهد.

تعداد پرش، دفعات نظافت، تعداد انقباضات شکمی، دندان قروچه، میزان اسهال و افتادگی پلک در حیوانات تیمار شده با عصاره اتانولی میوه زیره سیاه در دوزهای ۳۰۰، ۴۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت معنی‌داری در مقایسه با گروه دریافت کننده مرفین کاهش یافت و در نتیجه باعث کاهش معنی‌دار میزان وابستگی به مرفین در مقایسه با گروه کنترل گردید. عصاره در دوزهای ۳۰۰، ۴۰۰ و ۵۰۰ (p<۰/۰۰۱) میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موجب کاهش معنی‌دار تعداد دفعات پرش در مقایسه با گروه دریافت کننده مرفین گردید. عصاره در دوزهای ۳۰۰ (p<۰/۰۵)، ۴۰۰ و۵۰۰ (p<۰/۰۱) میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب کاهش معنی‌دار تعداد دفعات نظافت کردن در مقایسه با گروه دریافت کننده مرفین گردید. عصاره در دوزهای ۳۰۰ (p<۰/۰۵)، ۴۰۰ و۵۰۰ (p<۰/۰۱) میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب کاهش معنی‌دار تعداد دفعات انقباضات شکمی در مقایسه با گروه دریافت کننده مرفین گردید. عصاره در دوز ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تاثیر معنی داری در کاهش تعداد دفعات دندان قروچه در مقایسه با گروه دریافت کننده مرفین نداشت، اما در دوزهای ۴۰۰ (p<۰/۰۱) و ۵۰۰ (p<۰/۰۰۱) موجب کاهش معنی‌دار تعداد دفعات دندان قروچه در مقایسه با گروه دریافت کننده مرفین گردید. عصاره در دوز ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تاثیر معنی‌داری در

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-11-04 ]




**نمودار ۳.** بررسی اثر تیمار عصاره میوه زیره سیاه (*Bonium persicum B.Fedtsch*) بر تعداد پرش، نظافت، انقباضات شکمی، دندان قروچه، میزان اسهال و افتادگی پلک ناشی از تزریق نالوکسان به مدت ۳۰ دقیقه در موش‌های وابسته به مرفین. تعداد حیوانات در هر گروه ۵ سر می باشد. نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه گردید. *p<۰/۰۵، **p<۰/۰۱ و ***p<۰/۰۰۱ اختلاف از گروه کنترل را نشان می‌دهد

کاهش میزان افتادگی پلک در مقایسه با گروه دریافت کننده مرفین نداشت، اما باعث کاهش معنی‌دار میزان افتادگی پلک در دوزهای ۴۰۰ (p<۰/۰۵) و ۵۰۰ (p<۰/۰۱) میلی‌گرم بر کیلوگرم در مقایسه با گروه دریافت کننده مرفین گردید. عصاره در دوز ۵۰۰ (p<۰/۰۵) میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب کاهش معنی‌دار میزان اسهال در مقایسه با گروه دریافت کننده مرفین گردید، اما در دوزهای ۴۰۰ و ۳۰۰ تاثیر معنی داری در کاهش میزان اسهال نداشت (نمودار ۳).

## بحث

تحمل به اثر بی‌دردی مرفین از مشکلات مصرف مزمن اوپیوئیدهاست. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تیمار مرفین به صورت درون صفاقی به مدت ۷ روز در دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث القاء تحمل نسبت به اثر بی‌دردی مرفین می‌گردد. در توافق با نتایج حاضر، گزارشات نشان دادند که تیمار مرفین به صورت درون صفاقی به مدت ۷ روز در دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث ایجاد تحمل به اثر بی‌دردی مرفین می‌گردد (۱۳). همچنین در راستای تحقیق حاضر، تیمار ۸ روزه مرفین در دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم موفق به القاء

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-11-04 ]

تحمل به اثر ضددردی مرفین شد (۱۵). در تحقیقات دیگر نشان داده شد که تیمار مرفین به صورت درون صفاقی به مدت ۶ روز در دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث ایجاد تحمل به اثر ضددردی مرفین می‌گردد (۱۴). شواهد نشان می دهند که نیتریک اکساید نقش فعالی در القای تحمل در برابر اثرات ضددردی مرفین در پی تیمار طولانی مدت آن دارد. به نظر می‌رسد که تولید نیتریک اکساید از طریق فعال‌سازی گیرنده‌های NMDA گلوتاماتی منجر به بروز پدیده تحمل می گردد (۱۶). به علاوه گزارش‌های زیادی وجود دارد که بلوکه کردن آنزیم نیتریک اکساید سنتاز منجر به کاهش بروزتحمل نسبت به اثر بی‌دردی مرفین می‌شود (۱۷، ۱۸). از آنجایی‌که کوئرستین از مواد موثره زیره سیاه است و موجب مهار آنزیم نیتریک اکساید سنتاز (۱۹،۲۰) و گیرنده NMDA می‌شود (۲۱)، این احتمال وجود دارد که زیره سیاه اثر خود را در کاهش تحمل نسبت به اثر بی‌دردی مرفین از طریق مهار آنزیم نیتریک اکساید سنتاز و یا مهار گیرنده‌های NMDA اعمال می‌کند. اسانس زیره سیاه شامل کومینآلدهید، آلفاپنین و گاماترپنین می‌باشد (۲۲). این ترکیبات در تعداد بسیاری از اعضای خانواده چتریان و نعناییان وجود دارند و از بروز تحمل نسبت به اثر بی‌دردی مرفین جلوگیری می‌کنند (۱۱، ۲۳، ۲۴). مطالعات متعددی به اثرات فلاونوئیدها بر سیستم عصبی اشاره کرده‌اند (۲۵). عمده این ترکیبات لیگاندهایی برای گیرنده $GABA_A$ در سیستم اعصاب مرکزی می‌باشند (۲۶). همچنین فلاونوئیدها قادر به عبور از سد خونی مغزی و تاثیر بر سیستم اعصاب مرکزی می‌باشند (۲۷). بنابراین احتمالا زیره سیاه به علت دارا بودن فلاونوئیدها، گیرنده گابا را فعال کرده و در مهار تحمل نسبت به اثر بی دردی مرفین مؤثر است. در تحقیق حاضر برای ایجاد وابستگی به مرفین، موش‌ها مرفین را به صورت درون صفاقی ۲ بار در روز به مدت ۷ روز دریافت کردند. دوز مصرفی مرفین در روز اول ودوم ۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم بود و این دوز هر روز دو برابر شده تا در نهایت به دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز هشتم رسید. در روز هشتم با تزریق نالوکسان در دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت درون صفاقی ۵ ساعت بعد از تزریق مرفین سندرم ترک در موشها القا گردید، که موافق با نتایج Darvishzadeh-Mahani در سال ۲۰۱۲ در ایجاد وابستگی و القاء سندرم ترک است (۱۵). باکلوفن به عنوان آگونیست گیرنده $GABA_A$ در کاهش علائم ترک ناشی از نالوکسان موثر می‌باشد (۲۸). بسیاری از داروها از جمله بنزودیازپین در کاهش علائم ترک مرفین در پی تزریق نالوکسان موثر بوده‌اند (۲۹). برخی از فلاونوئیدها گیرنده $GABA_A$ را تقویت می‌کنند و موجب افزایش جریاناتی می‌شوند که نوروترانسمیتر گابا در نورون‌های رت به راه می‌اندازد. فلاونوئیدها همچنین ممکن است با کاهش ورود کلسیم به درون سلول از مسمومیت سلول به گلوتامات جلوگیری کنند (۲۷). این احتمال وجود دارد که فلاونوئیدها بتوانند در کاهش علائم وابستگی از طریق تقویت سیستم گاباارژیک موثر باشند. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که عصاره میوه زیره سیاه، نشانه‌های ترک شامل پریدن، دندان قروچه، انقباضات شکمی، نظافت کردن، اسهال و افتادگی پلک را در موش‌های وابسته شده به مرفین کاهش می‌دهد. قنادی و همکارانش در سال ۲۰۱۲ در مورد گیاه زنیان از خانواده چتریان به نتایج مشابه رسیدند (۱۰). بعضی فلاونوئیدها از جمله کوئرستین، انقباضات شکمی ناشی از نالوکسان را کاهش می‌دهند و این اثر احتمالا با جلوگیری از فعالیت نیتریک اکساید سنتاز صورت می‌گیرد (۳۰).

از نتایج تحقیق حاضر نتیجه‌گیری می‌شود که عصارهٔ اتانولی میوه گیاه زیره سیاه تحمل نسبت به اثر بی‌دردی مرفین و وابستگی ایجاد شده در اثر مصرف مزمن مرفین را به تاخیر می‌اندازد و همچنین علایم ترک را نیز کاهش می‌دهد.

## تشکروقدردانی

بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات تهران به دلیل فراهم نمودن اعتبار انجام این پژوهش و حمایت‌های مالی تشکر و قدردانی می‌گردد.

## *REFERENCES*

1. Ghahreman A, Ed. Flora of Iran. Tehran, Iran: Research Institute of Forests and Rangelands Press; 1993.
2. Mozaffarian V, Ed. The family of Umbelliferae flora of Iran. No 54. Tehran, Iran: Research Institute of Forests and Rangelands Press; 2007. P.234-35.
3. De Carvalho CCCR, Da Fonseca MMR. Carvone: Why and how should one bother to produce this terpene. Food Chem 2006;95: 413-22.
4. Matsumura T, Ishikawa T, Kitajima J. Water soluble constituents of caraway: carvone derivatives and their glucosides. Chem Pharm Bull 2002;50:66-72.

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-11-04 ]

5. Kunzemann J, Herrmann K. Isolation and Identification of Flavon(ol)-O-Glycosides in Caraway (Carum carvi L), Fennel (Foeniculum vulgare Mill), Anise (Pimpinella anisum L), and Coriander (Coriandrum sativum L), and of Flavon-C-Glycosides in Anise. Zeitschriftfür Lebensmittel-Untersuchung und-Forschung 1977;164: 194-200.

6. Walwyn W, Miotto K, Evans C. Opioid pharmaceuticals and addiction: the issues, and research directions seeking solutions. Drug Alcohol Depend 2010;108:156-65.

7. Augustin GJ. Addiction. In: Purves D Ed. Neuroscience. 3rd ed. Sunderland, Massachusetts USA: Sinauer Associates, Inc.; 2004. P.134-35.

8. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Press; 1994.

9. Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. Science 1997;278: 52-58.

10. Ghannadi A, Hajhashemi V, Abrishami R. Effects of the Persian Carum copticum fruit extracts on morphine withdrawal syndrome in mice. Res Pharm Sci 2012;7: 127-31.

11. Haghparast A, Shams J, Khatibi A, Alizadeh AM, Kamalinejad M. Effects of the fruit essential oil of Cuminum cyminum Linn. (Apiaceae) on acquisition and expression of morphine tolerance and dependence in mice. Neurosci Lett 2008;440: 134-39.

12. Eddy NB, Leimbach D. Synthetic analgesics. II. Dithienylbutenyl- and dithienylbutylamines. J Pharm ExpTher 1953;107: 385-93.

13. Ranjbar-Slamloo Y, Azizi H, Fathollahi Y, Semnanian S. Orexin receptor type-1 antagonist SB-334867 inhibits the development of morphine analgesic tolerance in rats. Peptides 2012;35: 56-59.

14. Rauf K, Subhan F, Abbas M, Badshah A, Ullah I, Ullah S. Effect of Bacopasides on acquisition and expression of morphine tolerance. Phytomedicine 2011;18: 836-42.

15. Darvishzadeh-Mahani F, Esmaeili-Mahani S, Komeili G, Sheibani V, Zare L. Ginger (Zingiber officinale Roscoe) prevents the development of morphine analgesic tolerance and physical dependence in rats. J Ethnopharmacol 2012;141: 901-907.

16. Pasternak GW. When it comes to opiates, just say NO. J Clin Invest 2007117: 3185-87.

17. Homayoun H, Khavandgar K, Namiranian AR. The effect of cyclosporine A on morphine tolerance and dependence: Involvement of L-argenine/nitric oxide pathway. Eur J Pharm 2002;452: 67-75.

18. Dambisya YM, Lee TL. Role of nitric oxide in the induction and expression of morphine tolerance and dependence in mice. Brit J Pharm 1996;117: 914-18.

19. López-López G, Moreno L, Cogolludo A, Galisteo M, Ibarra M, Duarte J, Perez-Vizcaino F. Nitric oxide (NO) scavenging and NO protecting effects of quercetin and their biological significance in vascular smooth muscle. Mol Pharmacol 2004;65: 851-59.

20. Zhang ZJ, Cheang LCV, Wang MW, Lee SMY. Quercetin exerts a neuroprotective effect through inhibition of the iNOS/NO system and pro-inflammation gene expression in PC12 cells and in zebrafish. Int J Mol Med 2011;27: 195.

21. Wagner C, Fachinetto R, Dalla Corte CL, Brito VB, Severo D, de Oliveira Costa Dias G. Quercitrin, a glycoside form of quercetin, prevents lipid peroxidation in vitro. Brain Res 2006;1107: 192-98.

22. Shankaracharya NB, Shankaracharya ML. Research note on the essential oils of Cuminum cyminum L. and Bunium persicum. B Pafai J 1988;10: 33-35.

23. Hajhashemi V, Rabbani M, Asghari GR, Karami-Saravi Z. Effects of Otostegia persica (Burm.) Boiss on morphine withdrawal syndrome in mice. Iran J Pharm Res 2004;3: 171-5.

24. Hosseinzadeh H, Ramezani M, Shahsavand SH. Effects of Rosmarinus officinalis L. aerial parts extract and fractions on morphine withdrawal syndrome in mice. J Med Plants 2006;5: 27-35.

25. Tsang SY, Xue H. Development of effective therapeutics targeting the GABAA receptor: naturally occurring alternatives. Curr Pharm Design 2004;10: 1035-44.

26. Marder M, Paladini AC. GABAA-receptor ligands of flavonoid structure. Curr Topic Med Chem 2002;2 853-67.

27. Hanrahan JR, Chebib M, Johnston GA. Flavonoid modulation of GABA (A) receptors. Br J Pharm 2011;163:234-45.

28. Cousins MS, Roberts D, Wit HD. GABA(B) receptor agonists for the treatment of drug addiction: a review of recent findings. Drug Alcohol Depend 2002;65: 209-20.

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-11-04 ]

29. Maldonado R, Mico JA, Valverde O, Saavedra MC, Leonsegui I, Gibert-Rahola J. Influence of different benzodiazepines on the experimental morphine abstinence syndrome. Psychopharmacology 1991;105: 197-203.

30. Naidu PS, Singh A, Joshi D, Kulkarni SK. Possible mechanisms of action in quercetin reversal of morphine tolerance and dependence. Addict Biol 2003;8: 327-36.

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-11-04 ]