



به نام خداوند جان و خرد

کزین برتر اندیشه برنگذرد



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین  
دانشکده پزشکی شهید بابایی

پایان نامه جهت اخذ درجه دکترای پزشکی عمومی

عنوان:

بررسی اثرات تزریق داخل بطنی عصاره بابونه  
بر علائم ترک اعتیاد در موش صحرایی

استاد راهنما:

دکتر محمد حسین اسماعیلی

استاد مشاور:

خانم دکتر آمنه باریکانی

کتابخانه تخصصی طب  
دانشگاه علوم پزشکی قزوین

۱۳۸۸ / ۲ / ۱۵

نگارش:

پری السادات حاجی سیدجوادی

سال تحصیلی: ۸۸-۱۳۸۷

شماره پایان نامه: ۷۰۵

## تقدیر و تشکر

بر خود لازم می‌دانم از زحمات ارزنده استاد کرامی

جناب آقای دکتر محمد حسین اسماعیلی

به جهت راهنمایی‌های ارزنده‌شان تشکر نمایم.

\*\*\*\*\*

همچنین از کلیه اساتید ارجمندی که از دانش آنها در طی دوران تحصیل بهره فراوان برده‌ام

پاسکزاری می‌نمایم.

تقدیم به

پدر و مادر عزیزم که هر چه دارم و هر چه هستم همه از زحمات عاشقانه آنهاست.

\*\*\*\*\*

و تقدیم به کلیه کسانی که دوستان دارم.

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	چکیده
	<b>فصل اول</b>
۳	مقدمه
۸	اهداف و فرضیات
	<b>فصل دوم</b>
۹	بررسی متون
	<b>فصل سوم</b>
۱۲	مواد و روش ها
۲۳	روش تجزیه و تحلیل داده‌ها
۲۳	مشکلات و محدودیت‌ها
۲۳	ملاحظات اخلاقی
	<b>فصل چهارم</b>
۲۴	یافته‌ها و نتایج
۲۶	جداول

## فهرست مطالب

صفحه

عنوان

### فصل پنجم

۳۴	..... بحث و نتیجه گیری
۴۵	..... پیشنهادات
۴۶	..... منابع

## فهرست جداول و نمودارها

صفحه	عنوان
۲۶	جدول ۱: ویژگی‌های توصیفی در گروه‌های مورد بررسی
۲۷	جدول ۲: ویژگی‌های توصیفی در گروه‌های مورد بررسی
۲۸	جدول ۳: جدول مقایسه
۲۹	جدول ۴: آنالیز واریانس یک طرفه
۳۰	جدول ۵: مقایسه
۳۱	نمودار ۱- اثر تزریق دوزهای مختلف عصاره بابونه- ایستادن
۳۲	نمودار ۲- اثر تزریق دوزهای مختلف عصاره بابونه- پرش
۳۳	نمودار ۳- اثر تزریق دوزهای مختلف عصاره بابونه- صعود

## چکیده

**زمینه:** گزارشات نشان می دهد که استفاده از عصاره گیاه بابونه همراه با مرفین وابستگی به مرفین را به میزان زیادی کاهش می دهد و تزریق آن قبل از نالوکسان از بروز سندرم ترک جلوگیری می کند

**هدف:** تعیین اثرات تزریق عصاره بابونه بادوزهای متفاوت به درون بطن های مغز بر علائم سندرم ترک اعتیاد در موش های صحرایی نر می باشد.

**مواد و روشها:** جهت انجام این آزمایش، از ۲۴ عدد موش سفید صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم استفاده کردیم. تمامی حیوانات بیهوش و به کمک جراحی استرئوتاکسی کانول راهنماداخل بطن های مغزی گذاشته شد بعداز کانول گذاری و طی دوره بهبودی (۷روز) موش ها در مدت ۷ روز با روزی دو بار تزریق مرفین معتاد شدند و به چهار زیر گروه تقسیم شدند: (۱) گروه کنترل (۲) گروه بطنی دریافت کننده بابونه با دوز  $10 \mu g/ml$ ، (۳) گروه بطنی دریافت کننده بابونه با دوز  $25 \mu g/ml$ ، (۴) گروه بطنی دریافت کننده بابونه با دوز  $50 \mu g/ml$ . بعد از معتاد شدن در روز هفتم ۵ دقیقه قبل از تزریق نالوکسان دوزهای مختلف عصاره بابونه در گروه های ۲ و ۳ و ۴ به درون بطن ها تزریق شد. در تمام گروه ها ۳ ساعت بعد از آخرین تزریق مرفین، نالوکسان (۵ میلی گرم بر کیلوگرم) بصورت داخل صفاقی تزریق و سپس به مدت نیم ساعت علائم ترک اعتیاد همچون تعداد پرش، بالارفتن از دیواره استوانه، ایستادن روی دوپا برای هر موش شمارش و ثبت شد.

**یافته ها:** مقایسه علائم ترک بین گروه کنترل و گروه های بطنی دریافت کننده بابونه نشان داد که در علائم ترک از قبیل پرش، صعود و ایستادن در هر سه گروه دریافت کننده بابونه نسبت به



## بررسی اثرات تزریق داخل بطنی عصاره بابونه بر علائم ترک اعتیاد در موش صحرایی

گروه کنترل کاهش معناداری وجود دارد و از طرفی میانگین این علائم ترک در گروه ۳ نسبت به سایر گروه ها کمتر بود.

**نتیجه گیری:** تزریق عصاره بابونه به داخل بطن های مغز در تخفیف علائم سندرم ترک اعتیاد مرفین موثر است. و دوز  $25 \mu g/ml$  از آن علایم را بیش از سایر دوزها کاهش می دهد.

# فصل اول

مقدمه و بیان مسئله

### مقدمه:

مسئله اعتیاد به مواد مخدر و مشکلات ایجاد شده بر اثر آن همواره از مهمترین مسائل اجتماعی و فرهنگی در هر جامعه ای بوده و قطع داروهای اعتیاد آور بعلت وابستگی روانی و فیزیکی باعث بروز عوارضی می شود که ترک اعتیاد را مشکل می سازد. این عوارض و علائم که شامل دردهای عضلانی، تحریک پذیری شدید عصبی، خصومت، تشنج، اسهال و اضطراب می باشد به قدری رنج آور و غیر قابل تحمل هستند که در بسیاری موارد، معتادین از شدت عوارض ذکر شده، دوباره به مصرف مواد مخدر روی می آورند.

متأسفانه مکانیسم پیچیده اعتیاد نیز باعث شده که اکثر راههای موجود برای درمان معتادین کافی نبوده و خطر بازگشت به سمت این 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 صورت گرفته است.

در این میان گیاه بابونه به دلیل خواص تسکینی و آرام بخشی خود مورد توجه ویژه قرار دارد، این گیاه که در طب سنتی نیز به صورت گسترده استفاده می شده است، خصلت ضد درد قوی از خود نشان می دهد 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. (۱۶) همچنین خاصیت ضد اضطرابی و آرام بخشی آن نیز به کمک ماز بعلاوه مرتفع و تست *Hole-bord* مشخص گردیده است که آن نیز برای مهار و یا کاهش رفتار های ناشی از اضطراب در هنگام ترک اعتیاد بسیار مفید و کار آمد خواهد بود (۱۵). همچنین برخی منابع برای بابونه خصلت

شبه بنزودیازپینی قائل شده‌اند و از آنجا که اثر تسکینی بنزودیازپین‌ها بر علائم سندرم ترک نشان داده شده است. عصاره بابونه نیز باید چنین اثری داشته باشد و دارد.

محققین از طریق تزریق دارو با مقادیر بسیار کم به درون نواحی مغزی (*Intra Cerebral Microinjection*) در تلاش برای یافتن نواحی از مغز که در ایجاد سندرم ترک دخالت دارند می‌باشند<sup>(۱۴)</sup>. در حال حاضر هیچ نقطه‌ای از مغز که سبب ظهور تمام نشانه‌های سندرم ترک بشود پیدا نشده است. ولی مشخص شده است که هسته‌های لکوس سرولئوس و پارازیگانتوسلولاریس و تگمتوم شکمی و نوکلئوس اکومبنس در بروز علائم ترک اعتیاد نقش مهمی دارند.

از آنجا که در تحقیقات قبلی اثر تزریق محیطی عصاره بابونه در ترک اعتیاد اثبات شده است، در این تحقیق ما بر آن شدیم اثرات تزریق مرکزی عصاره بابونه را در ترک اعتیاد بررسی کنیم و در تحقیقات بعدی مقایسه این دو با هم صورت خواهد گرفت. (۱۷)

### بابونه:

بابونه با نام علمی *Matricaria chamomilla*، گیاهی است دولپه، یکساله، بسیار معطر و به ارتفاع ۲۰ تا ۴۰ سانتی‌متر که به طور خودرو در مزارع، کنار جاده‌ها و اماکن بایر و سایه‌دار می‌روید.

### تاریخچه:

گیاه بابونه یکی از باارزشتین گیاهان دارویی است که از گذشته‌های دور در کشورهای مختلف به منظورهای متفاوتی استفاده می‌شده است. بوی قوی و معطر این گیاه باعث شده که از زمانهای قدیم توجه انسانها به آن جلب گردد و به تدریج جهت مصارف مختلف دارویی مصرف شود.

مصریان قدیم این گیاه را برای درمان تب و لرز یا تب مالاریا به کار می‌بردند و حتی آن را به عنوان پیشکش به خدایان خود تقدیم می‌کردند. بوی این گیاه به بوی سیب شبیه است و یونانی‌ها با توجه به این خاصیت، بابونه را کامای-میلون به معنی سیب خاک یا سیب زمین می‌نامیدند (۱۷).

### ترکیبات شیمیایی:

ماده مؤثره این گیاه عمدتاً از نوع اسانس بوده که در قسمت انتهایی گلچه‌های لوله‌ای ساخته و ذخیره می‌شود. درصد اسانس موجود در گلهای خشک این گیاه بین ۱/۵-۵/۵ است. این اسانس در حالت تازه رنگ آبی تیره دارد که مربوط به وجود ماده‌ای به نام آزولن است که به تدریج در مجاورت هوا و نور رنگ آن سبز و قهوه‌ای می‌شود. این اسانس حالت چسبنده دارد و در دمای صفر درجه سانتی‌گراد منجمد می‌شود و باید در ظرف شیشه‌ای دربسته و تیره، در جای سرد و دور از نور نگهداری شود.

مهمترین ترکیبات موجود در گیاه بابونه عبارتند از: آلفا-بسیابولول، کامازولن، فارنسن، سزکوییترین های B و C، فلاونوئید آپی ژنین، آنتمیدین، لوتئولین، کوئرستین، فورفورول و اومبلی‌فرون.

### خواص درمانی :

گیاه بابونه از گذشته‌های دور به شکل روغن، ضماد، پماد، چای و بخور برای درمان مردم به کار می‌رفته است.

این گیاه در درمان و تسکین دردها مؤثر بوده و آرام‌بخش عضلات است. مجاری هاضمه و سایر عضلات نرم نظیر عضلات رحم تحت تأثیر خاصیت آرام‌بخشی بابونه قرار می‌گیرند. خاصیت ضد اسپاسم بابونه در آرام کردن گرفتگی‌های عادات ماهانه دردناک و کاهش احتمال زایمان نارس کاربرد زیادی دارد. بابونه به علت داشتن آلفایسابلولول و کامازولین دارای خاصیت ضد التهابی و ضد آلرژی است. این گیاه با تأثیر بر سیستم عصبی مرکزی خاصیت ضد اضطرابی و ضد تشنجی نشان می‌دهد.

بابونه عامل مؤثری در تحریک گلبولهای سفید خون، افزایش تعداد آنها و در نتیجه تقویت سیستم دفاعی بدن است.

چای بابونه درمان بسیار مؤثری برای ورم و زخم معده به شمار می‌رود، سنگ مثانه را خرد می‌کند و دردهای عضلانی و زخم‌های دهان را التیام می‌بخشد. روغن بابونه نیز برای از بین بردن کمر درد، درد مفاصل و نقرس به صورت پماد موضعی بسیار مفید است.

از بابونه در مواردی مثل کمک به هضم غذا، بادشکن، معرق، تقویت اعصاب و درمان آگزماهای کهنه و خارش نیز استفاده می‌کنند. همچنین برای درمان بی‌خوابی، سرگیجه، التهاب قولون، ورم ملتحمه، پوستهای ملتهب، برونشیت و التهاب حنجره و حتی برای کمک به دندان درآوردن بچه نیز از آن استفاده می‌شده (۱۷).

### بابونه و تحقیقات اخیر:

مصارف دارویی و کاربردهای مفید بابونه در طب سنتی باعث شده تا اخیراً نیز تحقیقات علمی بر روی این گیاه انجام شود تا هم مزایای آن به صورت علمی اثبات شود و هم تواناییهای دیگر این گیاه مفید مشخص گردد.

در یک تحقیق که در محیط *in vitro* صورت گرفته، مشخص شده که فلاونوئیدی به نام آپی ژنین که در بابونه وجود دارد کم و بیش بر روی برخی سلولهای سرطانی بدخیم تأثیر مهاری دارد (۱۷).

در ۱۹۲۷ تحقیقاتی بر روی عصاره تام بابونه صورت گرفت تا اثر ضدالتهابی آن بررسی شود و در ۱۹۳۳ مشخص شد که کامازولن موجود در این گیاه مسؤل اثر ضدالتهابی بابونه می باشد (۱۷).  
ثابت شده که واکنشهایی که در اثر رادیکال آزاد اکسیژن صورت می گیرند در پدیده‌هایی مثل التهاب، زخم‌های دستگاه گوارش، تغییر شکل نورونها و رشد تومورها نقش دارند، همچنین اکسیژن فعال با حمله به غشاء لیپیدها باعث بروز پاسخهای التهابی و تخریب بافتها می شود اما کامازولن به عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی می تواند نقش ضدالتهابی مناسبی ایفا کند، همچنین این ماده قادر است برخی آنزیمهای ضروری در این مسیر را غیر فعال کند که این کار نیز به نوبه خود به حفاظت از بافتها کمک می کند (۱۷).

## اهداف:

**اهداف اصلی:** تعیین اثرات تزریق مرکزی عصاره بابونه به درون بطن های مغز بر سندرم ترک

اعتیاد به مرفین در موشهای سفید صحرائی.

## اهداف فرعی:

تعیین اثرات تزریق عصاره بابونه  $10 \mu g/ml$  درون بطن های مغز بر سندرم ترک اعتیاد.

تعیین اثرات تزریق عصاره بابونه  $25 \mu g/ml$  درون بطن های مغز بر سندرم ترک اعتیاد.

تعیین اثرات تزریق عصاره بابونه  $50 \mu g/ml$  درون بطن های مغز بر سندرم ترک اعتیاد.



# فصل دوم

پرسی متون

### مروری بر متون:

با وجود همه خصیلت‌های منحصر به فرد گیاه بابونه و تواناییهای بالقوه این گیاه، اثرات آن بر پدیده اعتیاد کمتر مورد بررسی قرار گرفته است.

یکی از محدود گزارش‌های موجود، تحقیقی است که بر روی موش‌های رت صورت گرفته است. در این تحقیق موش‌های رت نر در طی ۷ روز با دریافت دوزهای افزایشنده مرفین معتاد شدند و گروهی از آنها در طی این مدت، همزمان با هر تزریق مرفین، یک دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرمی بابونه نیز دریافت کردند که در این گروه میزان علائم ترک در اثر نالوکسان، مثل افتادگی پلک، اسهال، ادرار و لرزش به طرز معنی‌داری نسبت به گروه شاهد کاهش یافته بود.

گروه دیگری نیز پس از ۷ روز دریافت مرفین، در روز آخر و نیم ساعت قبل از دریافت نالوکسان، یک دوز منفرد ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرمی بابونه دریافت کردند، در این گروه نیز علائم ترک، در اثر مصرف بابونه به این شکل به طور معنی‌دار کاهش پیدا کرده بود (۴۰).

در یک تحقیق دیگر، اثر فلاونوئید خاصی به نام گوسی‌پین بررسی شده و دیده شده که این فلاونوئید نه تنها قادر است از بروز تحمل به مرفین جلوگیری کند بلکه می‌تواند اثرات ضد دردی از خود نشان بدهد بدون این که نسبت به این اثراتش تحمل ایجاد شود، در واقع این تحقیق پیشنهاد می‌کند که از گوسی‌پین به عنوان یک ضد درد جانشین مرفین استفاده شود (۳۹).

کاپاسو تحقیقات متعددی در این زمینه انجام داده است. وی در یک تحقیق که در محیط *in vitro* انجام شده نشان داده است که اگر روده ایزوله خوکیچه هندی را ۴ دقیقه در معرض مرفین قرار دهند و سپس به این محیط نالوکسان بیافزایند، یک انقباض شدید در روده صورت می‌گیرد اما در صورتی که ۱۰ دقیقه قبل از مرفین، فلاونوئیدهایی از جمله کوئرستین، فلاون،

کاتکین و یا کریزین به این محیط افزوده شود این انقباض بروز نمی‌کند (۴۰) وی مشابه این تحقیق را بر روی انواع گلیکوزیده فلاونوئیدها نیز انجام داده و مشاهده کرده که آنها نیز قادرند جلوی این انقباض را بگیرند (۴۰).

همچنین با انجام یک پژوهش، میزان *cAMP* در گروههای مختلف با هم مقایسه شده است، نتیجه مقایسه این گروهها که شامل رتهای معتاد، معتاد ترک داده شده و معتادین دریافت کننده بابونه به شکل حاد و مزمن بوده است نشان داده که استعمال عصاره بابونه به صورت مزمن (همزمان با هر تزریق مرفین) می‌تواند افزایش چشمگیری که در میزان *cAMP* در اثر تزریق نالوکسان صورت می‌گیرد را مهار کند و از آنجا که وابستگی به اپیوئیدها تابع مکانیسمهایی است که *cAMP* در آن نقش اساسی دارد، این مسأله برای یافتن راهی که به کاهش وابستگی به مرفین کمک کند، بسیار حائز اهمیت خواهد بود (۴۰).

*Gomaa* و همکارانش در سال ۲۰۰۳ آزمایشی بر روی موشهای رت نرانجام داده بودند که این موشها همراه با هر تزریق مرفین، یک دوز  $25 \text{ mg/kg}$  بابونه دریافت می‌کردند که این امر باعث کاهش معنی‌دار پرش و ایستادن روی دوپا و بالارفتن از دیواره شده بود. (۳۹).

گزارشاتی وجود دارد که نشان می‌دهد بابونه می‌تواند از متابولیسم اندرفین های داخلی و مرفین تزریقی جلوگیری کند نتیجتاً سطح اندرفین و مرفین داخلی بدن بالا باقی می‌ماند و نیاز به مرفین را کاهش می‌دهد در نتیجه نیاز به خود تزریقی مرفین کاهش می‌یابد و از طرف دیگر این مرفین داخلی بالا با اثرات نالوکسان مقابله می‌کند و نتیجتاً بسیاری از علائم ترک اعتیاد در موقع تزریق نالوکسان بروز نمی‌کند (۴۵).

در تحقیقات دیگری نقش ضد اسپاسمی این گیاه بررسی شده و مشخص شده که هم عصاره تام و هم ترکیبات جداشده آن قادر به این فعالیت هستند. آپی ژنین، کوئرستین و لوتئولین فلاونوئیدهایی هستند که این خاصیت را دارند، آپی ژنین همچنین نقش ضد اضطرابی از خود نشان می‌دهد و در تست ماز بعلاوه مرتفع که بر روی موشهای سوری انجام شده، اضطراب را کم کرده (۱۷) و عین همین اثر را عصاره تام بابونه در همین ماز و تست صفحه سوراخ‌دار از خود نشان داده است.