

Original Article

Evaluation of the effect of *Ferula gummosa* essential oil on morphine tolerance and dependence in male mice

Golrokh Farokhmehr¹, Ghader Najafi^{1*}, Saeid Abbasi-Maleki^{2,3}

ABSTRACT

Background and Aims: The opioid system plays a key role in opioid tolerance and dependence. Furthermore, studies have shown that the opioid system plays a role in the analgesic effects of *Ferula gummosa* extract. Therefore, the present study aimed to investigate the effect of *Ferula gummosa* essential oil (FGEO) on morphine tolerance and dependence in mice.

Materials and Methods: In this experimental study, 60 albino mice were divided into 10 groups of 6 as follows: carrier (10 ml/kg), diazepam (5 mg/kg), and FGEO (40, 20, and 10 mg/kg). To induce morphine tolerance or dependence, it was administrated 3 times for 3 days. In the tolerance phase, drugs were injected intraperitoneally for 30 minutes before morphine administration. In the dependence phase, the drugs were used only on the 4th day (test day). The withdrawal signs were recorded for 30-min. The data were analyzed in SPSS software (version 20) through ANOVA and Kruskal-Wallis statistical tests, followed by Tukey's and Ben Feroni's post hoc tests..

Results: In total, 20 and 40 mg/kg doses of FGEO in the tolerance phase and only the high dose of the essential oil (40 mg/kg) decreased the number of jumps in the dependence phase. Other behaviors (e.g., diarrhea, stomach cramps, standing on two feet, climbing, wet dog shakes, self-treatment, and teeth chattering) decreased by FGEO in both phases.

Conclusion: FGEO decreased morphine tolerance and dependence and possibly was useful for the treatment of opioid dependence after complimentary trials.

Keywords: Essential oil, *Ferula gummosa*, Jumping, Morphine dependence, Tolerance



Citation: Farokhmehr G, Najafi Gh, Abbasi-Maleki S. [Evaluation of the effect of *Ferula gummosa* essential oil on morphine tolerance and dependence in male mice]. J Birjand Univ Med Sci. 2022; 29(4): 320-329. In press. [Persian]

DOI <https://www.doi.org/10.34785/bums024.2022.023>

Received: April 25, 2022

Accepted: February 7, 2023

¹ Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia Branch, Islamic Azad University, Urmia, Iran

² Pharmaceutical Sciences Research Center, Health Institute, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

³ Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy, Kermanshah University of Medical Science, Kermanshah, Iran

***Corresponding author:** Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia Branch, Islamic Azad University, Urmia, Iran

Tel: +984431803-157

Fax: +98443-32722702

E-mail: Gh.Najafi@iau.ac.ir

بررسی اثر اسانس باریجه بر تحمل و وابستگی به مرفین در موش سوری نر

گلرخ فرخ مهر^۱ ID، قادر نجفی^{۱*} ID، سعید عباسی ملکی^{۲،۳} ID

چکیده

زمینه و هدف: سیستم اویپوئیدی نقش کلیدی در تحمل و وابستگی به اویپوئیدها ایفاء می‌کند. از سویی، نشان داده‌اند که سیستم اویپوئیدی در اثر ضد دردی عصاره باریجه نقش دارد؛ بنابراین، هدف مطالعه حاضر بررسی اثر اسانس باریجه بر تحمل و وابستگی به مرفین در موش سوری می‌باشد.

روش تحقیق: در این مطالعه تجربی ۶۰ سر موش آلبینو به ۱۰ گروه ۶ تایی به‌قرار زیر تقسیم شدند: حامل (۱۰ ml/kg)، دیازپام (۵ mg/kg) و اسانس باریجه (۴۰، ۲۰ و ۱۰ mg/kg). وابستگی و تحمل به مرفین با تزریق سه بار در روز آن و به مدت ۳ روز القا شد. در مرحله تحمل موش‌ها نیم ساعت قبل تزریق مرفین، داروها را به شکل داخل صفاقی دریافت نمودند. در مرحله وابستگی نیز داروها فقط در روز چهارم (تست) تزریق شدند. علایم سندرم محرومیت در طی ۳۰ دقیقه ثبت شدند. داده‌ها با نرم‌افزار SPSS 20 و آزمون‌های آماری ANOVA و کروسکال والیس و تست‌های تعقیبی توکی و بن‌فرونی به ترتیب مورد آنالیز قرار گرفتند.

یافته‌ها: دوزهای ۲۰ و ۴۰ mg/kg اسانس باریجه در مرحله تحمل و تنها دوز بالای (۴۰ mg/kg) اسانس سبب کاهش تعداد پرش در مرحله وابستگی شدند. سایر رفتارها (شامل اسهال، دل‌پیچه، روی دوپا ایستادن، بالارفتن، سگ خیزی، خود تیماری و دندان‌قروچه) نیز در هر دو مرحله کاهش یافتند.

نتیجه‌گیری: اسانس باریجه سبب کاهش تحمل و وابستگی به مرفین شده و احتمالاً می‌تواند بعد آزمایش‌ها تکمیلی جهت درمان وابستگی به اویپوئیدها مفید باشد.

واژه‌های کلیدی: اسانس، باریجه، پرش، وابستگی مرفین، تحمل

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۴۰۱؛ ۲۹ (۴): ۳۲۹-۳۲۰.

دریافت: ۱۴۰۱/۰۴/۰۵ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۱/۱۸

^۱ گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، واحد ارومیه، دانشگاه آزاد اسلامی، ارومیه، ایران

^۲ مرکز تحقیقات دارویی، موسسه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

^۳ گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

***نویسنده مسئول:** گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، واحد ارومیه، دانشگاه آزاد اسلامی، ارومیه، ایران

آدرس: گروه پاتوبیولوژی - واحد ارومیه - دانشگاه آزاد اسلامی - کیلومتر ۲ جاده فرودگاه - ارومیه - ایران

تلفن: ۰۸۳-۳۴۲۷۶۴۸۹ نمابر: ۰۴۴۳-۳۴۲۷۶۴۹۳ پست الکترونیکی: Gh.Najafi@iau.ac.ir

مقدمه

اختلال مصرف مواد اپیوئیدی یا مخدر (افیونی) یکی از معضلات عمده بهداشت عمومی در سراسر جهان می‌باشد (۱). این در حالی است که امروزه شیوع و مرگومیر ناشی از آنها در سطح جهانی در حال افزایش می‌باشد (۲، ۱). به عبارتی مرگومیر ناشی از مصرف بیش از حد مواد اپیوئیدی به حالت اپیدمی تبدیل شده است (۳).

در بین داروهای مخدر مرفین به‌عنوان یکی از مؤثرترین داروهای ضددرد برای استفاده در دردهای بعد از عمل و سرطان محسوب می‌شوند. با وجود این، تجویز مزمن این دارو از میزان سوءمصرف بالایی برخوردار می‌باشد (۴). اختلال مصرف مواد مخدر در نتیجه مصرف طولانی مدت مواد با احتمال سوءمصرف ایجاد شده و شامل وابستگی فیزیکی و یا اعتیاد روانی می‌شود. وابستگی فیزیکی با ایجاد تغییرات عصبی نوروآدپتیو (neuroadaptive) هم در سطح مولکولی و هم در سطح سلولی مرتبط است (۵، ۶). این تغییرات باعث بروز علائم قطع مصرف (withdrawal sign) پس از قطع مصرف دارو می‌شود. نوع و شدت علائم ترک به عوامل مختلفی از جمله نوع داروی مصرف شده، دوز دارو، دوره زمانی مصرف دارو، سن بیمار، سن اولین مصرف دارو یا استعدادهای ژنتیکی بستگی دارد (۷، ۸).

مطالعات قبلی بر این باورند که سیستم‌های مختلف از جمله سیستم دوپامینرژیک، نور آدرنرژیک، گابا ارژیک و غیره در روند بروز علائم سندرم محرومیت مرفین دخیل هستند (۹). در حال حاضر از داروهای شیمیایی مختلفی همچون متادون جهت کنترل و درمان برخی از علائم افراد معتاد به اپیوئیدها استفاده می‌شود. با این حال، این روش در بسیاری از بیماران پاسخگو نبوده و حتی خود سبب بروز یک‌سری عوارض جانبی در بیمار می‌شود (۱۰). براین اساس امروزه استفاده از داروهای کم عارضه و به‌ویژه داروهای گیاهی از جمله اولویت‌های تحقیقاتی در دنیا و همچنین کشورمان می‌باشد (۱۱).

باریجه با نام علمی (*Ferula gummosa* = FG) گیاهی هست بوته‌ای، علفی، پایا و بزرگ که ارتفاع آن ۲ متر می‌رسد. گل‌های این گیاه زردرنگ بوده و به صورت خوشه‌های مرکب چتری

در طول ساقه می‌رویند. این گیاه در ایران در مازندران، اطراف زنجان، کرمانشاه، اطراف تهران، قزوین، گچسر و نواحی بختیاری می‌روید. از مهم‌ترین ترکیبات این گیاه می‌توان به اسانس (حدود ۱۰ درصد)، رزین (حدود ۶۳ درصد) و صمغ (حدود ۳۶ درصد) اشاره نمود. مطالعات اثر ضدباکتری، ضد ادم (ضد خیز)، ضد عفونی‌کننده، شیر افزا، ملین، خلط‌آور، محرک، تقویت‌کننده‌ی معده، تقویت کننده رحم و بهبود دهنده زخم باریجه را گزارش نموده‌اند (۱۲). گذشته از اینها مطالعه‌ای هم گزارش نموده که عصاره فراکشن‌های باریجه سبب کاهش تعداد پرش در موش‌های وابسته به مرفین می‌شود (۱۳). با این پیشینه و باتوجه به اینکه تاکنون مطالعه‌ای در خصوص اثر اسانس باریجه و از سویی تأثیر آن بر روی سایر علایم سندرم محرومیت مرفین صورت نگرفته است؛ از این رو هدف مطالعه حاضر بررسی اسانس باریجه بر تحمل و وابستگی به مرفین در موش سوری نر می‌باشد.

روش تحقیق

در این مطالعه تجربی از ۶۰ سر موش سوری نر آلبینو (تهیه شده از حیوان‌خانه دانشگاه ارومیه، ایران) با محدوده وزنی ۲۵ الی ۳۰ گرم استفاده شد. حیوانات در قفس‌های جداگانه و در دمای 23 ± 2 درجه سانتی‌گراد و دوره ۱۲ ساعته منظم روشنایی - تاریکی نگهداری شدند. در این مدت آب و غذای تجاری (به شکل پلت تجاری تهیه شده از شرکت جوانه خراسان، مشهد، ایران) کافی در اختیار آن‌ها قرار گرفته و از هر حیوان تنها یک بار استفاده شد. تمام آزمایشات در طی دوره روشنایی و در محدوده ساعت ۸ الی ۱۴ صورت گرفتند. در بررسی حاضر، تمام اصول اخلاقی مطابق قوانین حمایت و نگهداری از حیوانات آزمایشگاهی و بیانیه‌های دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارومیه (IR.IAU.URMIA.REC.1401.005) رعایت گردیدند.

در این مطالعه از مرفین سولفات (تماد، ایران)، آمپول نالوکسان هیدروکلراید (تولید دارو، ایران)، آمپول دیازپام (داروپخش، ایران) استفاده شد. همچنین، اسانس باریجه به شکل آماده از شرکت طبیب دارو (کاشان، ایران) تهیه گردید. در این بررسی تمام داروها و حتی

مراجعه به مطالعات قبلی بود (۱۵، ۱۴).

بعد تزریق اسانس یا داروها موش‌ها سریعاً به داخل جعبه شیشه‌ای منتقل شدند. علایم سندرم محرومیت به شکل کمی یعنی با شمردن تعداد پرش حیوان با شمارشگر (کانتر) و کیفی (شامل رفتارهای چون خودتیماری، بالارفتن، روی دوپا ایستادن، دندان قروچه، سگ‌خیزی، اسهال و دل‌پیچه) به شکل درجه بندی (صفر: عدم وجود علامت؛ یک مثبت: وجود علامت با شدت کم؛ دو مثبت: وجود علامت با شدت متوسط و سه مثبت: وجود علامت با شدت زیاد) در طی ۳۰ دقیقه و با دوربین فیلم‌برداری ثبت گردیدند (۱۵). در این بررسی تمام علایم توسط فردی که هیچ آگهی به گروه‌ها نداشت؛ ثبت شدند.

در این مطالعه داده‌های کمی یا داده‌های پارامتریک به صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد میانگین ($\text{Mean} \pm \text{SEM}$) و داده‌های کیفی به صورت میانه $\pm$ دامنه بین چارکی (۲۵٪-۷۵٪) بیان شده و به ترتیب جهت تجزیه و تحلیل داده‌های کمی باتوجه به توزیع نرمال داده‌ها در آزمون کولموگوروف-اسمیرنوف ($\text{Kolmogorov-Smirnov test}$) از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و به دنبال آن تست تعقیبی توکی (Tukey) و جهت آنالیز داده‌های کیفی از آزمون کروسکال والیس (Kruskal-Wallis) و در صورت وجود تفاوت معنی‌دار از آزمون تعقیبی تصحیح بن فرونی ($\text{Bonferroni's method}$) در سطح معنی‌داری $P < 0.05$ استفاده گردید. در بررسی حاضر به ترتیب از نرم‌افزار SPSS (نسخه ۲۰) و گراف‌پد پریسم (نسخه ۹) جهت تجزیه و تحلیل و ترسیم نمودارها استفاده شد.

یافته‌ها

همان‌طور که در نمودار ۲ دیده می‌شود تنها دوز ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اسانس باریجه سبب کاهش رفتار پرش در موش‌های وابسته به مرفین در مقایسه با گروه کنترل یا حامل می‌شود (به ترتیب برابر $P < 0.05$ و $P < 0.001$). دیاپام نیز در مقایسه با گروه کنترل سبب کاهش تعداد پرش در موش‌های وابسته به مرفین گردید ($P < 0.05$). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که هر سه

اسانس به شکل داخل صفاقی و در حجم معین ۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم به موش‌ها تزریق گردیدند. از توین ۸۰ (۵ درصد) جهت حل نمودن اسانس استفاده شد.

در مرحله تحمل و در طی برنامه تزریق ۳ روزه متوالی مرفین (به ترتیب دوزهای ۵۰، ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم مرفین)، موش‌ها ۳۰ دقیقه قبل تزریق مرفین دوزهای مختلف اسانس باریجه (۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را دریافت نموده و در روز چهارم موش‌ها تنها تک مرفین را در ساعت ۸ و با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت نموده و ۱/۵ ساعت بعد نالوکسان با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به آن‌ها تزریق شد.

در مرحله وابستگی نیز از برنامه تزریق ۴ روزه متوالی مرفین و به شکل زیر استفاده شد: در روز اول تا سوم حیوانات به ترتیب دوزهای ۵۰، ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم مرفین را در طی برنامه منظم و ساعات ۸، ۱۱ و ۱۵ هر روز به ترتیب دریافت نمودند. در روز چهارم موش‌ها تنها تک‌دوز مرفین را در ساعت ۸ و با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت نموده و ۱/۵ ساعت بعد دارو یا دوزهای مختلف اسانس را دریافت نموده و بعد از ۳۰ دقیقه، نالوکسان با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به آن‌ها تزریق شد (نمودار ۱) (۱۵، ۱۴).

روش تهیه اسانس

در این مطالعه حیوانات به شکل کاملاً تصادفی به ۱۰ گروه عتایی مطابق گروه‌بندی زیر در مرحله تحمل و وابستگی تقسیم‌بندی شدند:

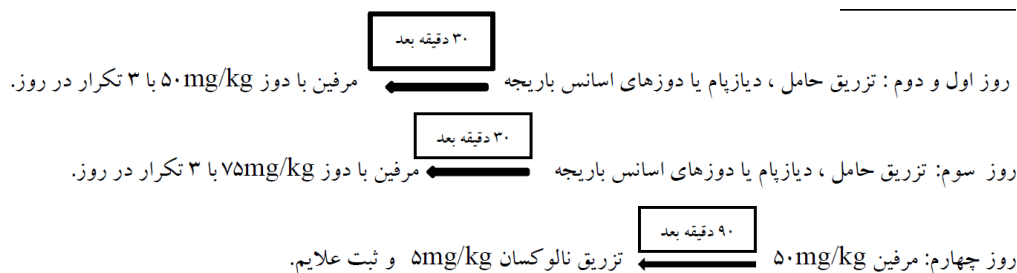
گروه ۱ و ۲: این دو گروه حامل نرمال سالین به همراه توین ۸۰ (۵ درصد) را به‌عنوان کنترل منفی در دو مرحله تحمل و وابستگی دریافت نمودند.

گروه ۳ و ۴: این دو گروه دیاپام (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را به‌عنوان کنترل مثبت در دو مرحله تحمل و وابستگی دریافت نمودند. گروه ۵ تا ۱۰: این ۶ گروه سه دوز اسانس باریجه (۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را به‌عنوان گروه‌های درمان در دو مرحله تحمل و وابستگی دریافت نمودند.

در این بررسی اساس انتخاب دوزها بر اساس مطالعه پایلوت و

($P < 0.01$) برای هر دو دوز، خودتیماری (به ترتیب برابر $P < 0.05$ و $P < 0.01$) و دندان قروچه ($P < 0.05$) برای هر دو دوز می‌شوند. نتایج همچنین مشخص نمود که دیاپیام فقط رفتارهای دل‌پیچه ($P < 0.05$) و دوبا ایستادن ($P < 0.05$) را در این مرحله کاهش داد (جدول ۱).

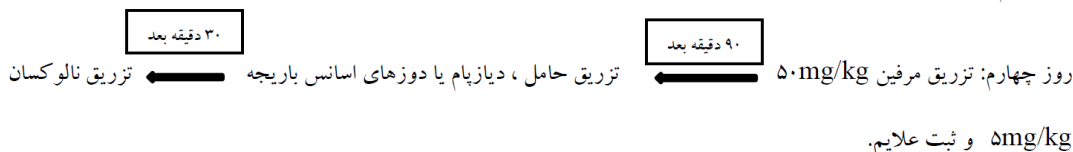
دوز اسانس سبب کاهش اسهال (به ترتیب برابر $P < 0.01$ و $P < 0.001$)، دل‌پیچه ($P < 0.001$) برای هر سه دوز و بالارفتن (به ترتیب برابر $P < 0.01$ و $P < 0.001$) در مرحله تحمل در موش‌های وابسته به مرفین می‌شود. همان‌طور که در جدول ۱ دیده می‌شود دوزهای ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اسانس باریجه سبب کاهش دوبا ایستادن (به ترتیب برابر $P < 0.01$ و $P < 0.001$)، سگ‌خیزی



مرحله وابستگی:

روز اول و دوم: تزریق مرفین با دوز ۵۰ mg/kg با ۳ تکرار در روز.

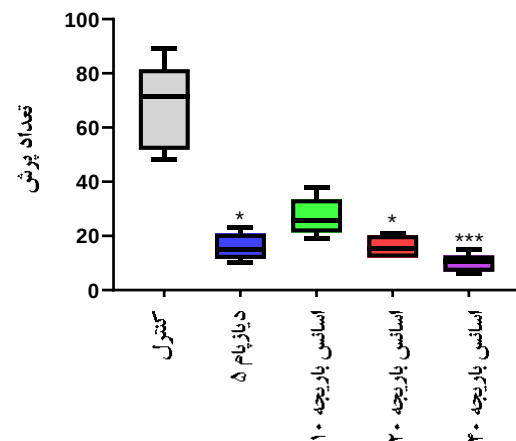
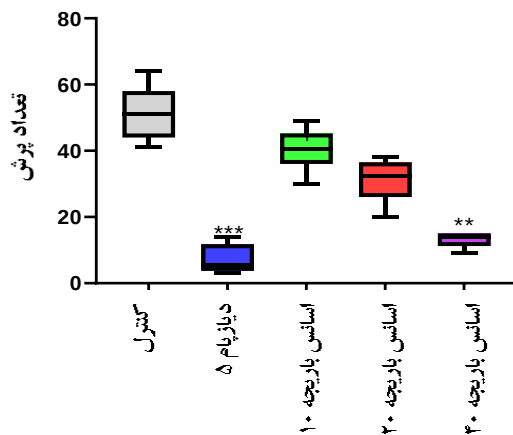
روز سوم: تزریق مرفین با دوز ۷۵ mg/kg با ۳ تکرار در روز.



نمودار ۱- طراحی تجربی مراحل تحمل و وابستگی به مرفین در برنامه ۴ روزه

($P < 0.01$)، دندان قروچه (به ترتیب برابر $P < 0.05$ و $P < 0.01$) و بالارفتن (به ترتیب برابر $P < 0.05$ و $P < 0.01$) در مرحله وابستگی می‌شوند. نتایج ما مشخص نمود که تنها دوز بالای اسانس باریجه (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) سبب کاهش رفتارهای دوبا ایستادن ($P < 0.05$) و خود تیماری ($P < 0.05$) می‌شود. دیاپیام نیز سبب کاهش رفتارهای اسهال ($P < 0.05$)، دل‌پیچه ($P < 0.001$) و دوبا ایستادن ($P < 0.001$) در این مرحله گردید (جدول ۲).

همان‌طور که در نمودار ۳ دیده می‌شود تنه‌ای دوز بالای اسانس باریجه (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) سبب کاهش تعداد پرش ($P < 0.001$) در موش‌های وابسته به مرفین در مرحله وابستگی می‌شود. دیاپیام نیز سبب کاهش تعداد پرش در این مرحله گردید ($P < 0.001$). نتایج جدول ۲ نشان می‌دهد که هر سه دوز اسانس سبب کاهش رفتارهای اسهال (به ترتیب برابر $P < 0.05$ و $P < 0.01$) و دل‌پیچه ($P < 0.001$) برای هر سه مورد) در موش‌های وابسته به مرفین در مرحله وابستگی می‌شوند. نتایج نشان داد که دوز ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اسانس سبب کاهش دوبا ایستادن (به ترتیب برابر $P < 0.05$ ، $P < 0.001$)، سگ‌خیزی (به ترتیب برابر $P < 0.05$ و



نمودار ۳- اثر اسانس باریچه و ديازپام (۵ میلی گرم بر کیلوگرم) بر پُرش‌های ناشی از نالوکسان در مرحله تحمل به مرفین. نتایج به صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد برای ۶ سر موش سوری بیان شده است. * $P < 0.05$ و *** $P < 0.001$ به ترتیب در مقایسه با گروه کنترل (حامل) هستند.

FGEO: *Ferula gummosa* essential oil

نمودار ۲- اثر اسانس باریچه و ديازپام (۵ میلی گرم بر کیلوگرم) بر پُرش‌های ناشی از نالوکسان در مرحله وابستگی به مرفین. نتایج به صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد برای ۶ سر موش سوری بیان شده است. ** و *** به ترتیب برابر $P < 0.01$ و $P < 0.001$ در مقایسه با گروه کنترل (حامل) می‌باشند.

FGEO: *Ferula gummosa* essential oil

جدول ۱- اثر اسانس باریچه بر رفتارهای اسهال، دل پیچه، دوپا ایستادن، سگ خیزی، خودتیماری، دندان قروچه و بالارفتن در موش‌های وابسته به مرفین در مرحله تحمل

گروه	پارامتر	اسهال	دل پیچه	دوپا ایستادن	سگ خیزی	خودتیماری	دندان قروچه	بالارفتن
کنترل (نرمال سالین)	$3 \pm (2-3)$	$3 \pm (1/75-3/0)$	$2 \pm (2-3)$	$3 \pm (2-3)$	$2 \pm (1-2/25)$	$1 \pm (1-2)$	$2 \pm (2-2/25)$	
دiazپام ۵ میلی گرم بر کیلوگرم	$1 \pm (0/75-1/25)$	$0 \pm (0-1)$	$0/5 \pm (0-1)$	$2/5 \pm (2-3)$	$0/5 \pm (0-1)$	$1 \pm (0/75-1)$	$0/5 \pm (0-1)$	
اسانس باریچه ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم	$0/0 \pm (0-1)$	$0 \pm (0-0)$	$1 \pm (1-1)$	$1 \pm (0-1)$	$0/5 \pm (0-1)$	$0/5 \pm (0-1)$	$0 \pm (0-0)$	***
اسانس باریچه ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم	$0/0 \pm (0-1)$	$0 \pm (0-0)$	$0 \pm (0-1/0)$	$0 \pm (0-1)$	$0 \pm (0-0/25)$	$0 \pm (0-0/25)$	$0 \pm (0-0/25)$	**
اسانس باریچه ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم	$0 \pm (0-0/25)$	$0 \pm (0-0)$	$0 \pm (0-0/25)$	$0 \pm (0-1)$	$0 \pm (0-0/25)$	$0 \pm (0-0/25)$	$0 \pm (0-0)$	***

داده‌های کیفی به صورت میانگین $\pm$ دامنه چارکی (۷۵٪ - ۲۵٪) بیان شده و جهت تجزیه و تحلیل آن‌ها از آزمون ناپارامتریک کروسکال والیس و آزمون تعقیبی تصحیح بن فرونی در سطح معنی داری $P < 0.05$ استفاده گردید.

*** و ** به ترتیب برابر $P < 0.05$ ، $P < 0.01$ و $P < 0.001$ در مقایسه با گروه کنترل برای ۶ سر موش سوری هستند.

جدول ۲- اثر اسانس باریجه بر رفتارهای اسهال، دل پیچه، دوبا ایستادن، سگ خیزی، خود تیماری، دندان قروچه و بالارفتن در موش‌های وابسته به مرفین در مرحله وابستگی

گروه	پارامتر	اسهال	دل پیچه	دو پا ایستادن	سگ خیزی	خود تیماری	دندان قروچه	بالارفتن
کنترل (نرمال سالین)	۲±(۲-۳)	۲±(۱/۷۵-۲/۲۵)	۲±(۲-۲)	۲±(۲-۲/۵)	۲±(۱/۷۵-۲)	۲±(۲-۲)	۲±(۲-۲)	۲±(۲-۲)
دiazepam ۵ میلی گرم بر کیلوگرم	۱±(۰-۱)	۰±(۰-۰)	۱±(۰-۱)	***	۲±(۲-۲)	۲±(۰/۷۵-۲)	۲±(۱-۲/۲۵)	۱±(۰/۷۵-۲)
اسانس باریجه ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم	۱±(۰-۱)	۰±(۰-۰)	۱±(۱-۲)	۱±(۱-۲)	۱±(۱-۲)	۰/۵±(۰-۲)	۱±(۰-۱)	۱±(۱-۲)
اسانس باریجه ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم	۱±(۰-۱)	۰±(۰-۰)	۱±(۱-۲/۲۵)	۱±(۱-۲/۲۵)	۱±(۱-۲/۲۵)	۰/۵±(۰-۱/۲۵)	۰/۵±(۰-۱)	۰±(۰-۱/۲۵)
اسانس باریجه ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم	-۱)	۰±(۰-۰)	۱±(۱-۱)	۱±(۱-۱)	۱±(۱-۱)	۰±(۰-۱)	۰±(۰-۱)	۰±(۰-۰/۲۵)

داده های کیفی به صورت میانۀ±دامنه چارکی (۷۵٪-۲۵٪) بیان شده و جهت تجزیه و تحلیل آن‌ها از آزمون ناپارامتریک کروسکال والیس و آزمون تعقیبی تصحیح بن فرونی در سطح معنی داری $P < 0.05$ استفاده گردید. $P < 0.05$, $P < 0.01$ و $P < 0.001$ در مقایسه با گروه کنترل برای ۶ سر موش سوری هستند. $***$ و $***$ به ترتیب برابر $P < 0.05$, $P < 0.01$ و $P < 0.001$ است.

بحث

هدف مطالعه حاضر ارزیابی اثر دوزهای مختلف اسانس باریجه بر تحمل و وابستگی به مرفین در موش‌های سوری نر بود. مطالعه حاضر نشان داد که تجویز اسانس باریجه علائم ترک مرفین را در طی مراحل تحمل و وابستگی کاهش می‌دهد. به عبارتی اسانس باریجه سبب کاهش تعداد پرش در موش‌های وابسته به مرفین می‌شود. تعداد پرش یکی از مهم‌ترین علائم جهت تعیین شدت علائم سندرم محرومیت می‌باشد (۱۶). همسو با یافته‌های ما مطالعه‌ای نشان داد که دوز ۴۷۰ میلی گرم بر کیلوگرم فراکسیون اتانولی - کلروفرمی باریجه سبب کاهش تعداد پرش در موش‌های وابسته به مرفین می‌شود (۱۳). البته این تفاوت می‌تواند دلیل تفاوت اثرات بیولوژیک عصاره با اسانس و غنی بودن اسانس‌ها از مونوترپن‌ها می‌باشد.

گذشته از تعداد پرش، نتایج ما نشان داد که اسانس باریجه تمام رفتارهای مورد مطالعه را مانند: اسهال، دل پیچه، روی دو پا ایستادن، بالا رفتن، سگ خیزی و دندان قروچه در هر دو مرحله تحمل و وابستگی را کاهش داد.

یکی دیگر از فاکتورهای مهم در علائم سندرم محرومیت مرفین اسهال می‌باشد. همسو با نتایج ما گزارش نموده‌اند که اسانس باریجه خاصیت ضداسهال و ضداسپاسم داشته و از آن می‌توان در موارد اختلالات گوارشی استفاده نمود. البته خاصیت ضداسپاسم آن هم دال بر کاهش رفتار دل پیچه توسط این اسانس در هر دو مرحله وابستگی و تحمل در موش‌های وابسته به مرفین می‌باشد (۱۷).

از طرفی، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که Diazepam نیز همچون اسانس باریجه برخی از علائم سندرم محرومیت مرفین را در هر دو مرحله کاهش داد. این یافته، با مطالعات قبلی کاملاً همخوانی دارد (۱۴). تمام این یافته‌ها دال بر این مسئله است که اسانس باریجه توانایی کنترل علائم سندرم محرومیت مرفین در موش‌های وابسته به مرفین را دارا می‌باشد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که مونوترپن‌هایی چون آلفا پینن (α -pinene)، بتا پینن (β -pinene)، آلفا توجن (α -thujene) و غیره از جمله مهم‌ترین ترکیبات موجود در اسانس باریجه هستند (۱۹، ۱۸). در مطالعه دیگری نیز گزارش نموده‌اند که آلفا ترپینئول (α -Terpineol) که از دسته مونوترپن‌ها می‌باشد؛ سبب کاهش وابستگی به مرفین در موش‌های وابسته به

آن می‌شود (۲۰) که همسو با نتایج مطالعه ما بود. بنابراین می‌توان گفت که احتمالاً مونوترپن‌های موجود در این اسانس سبب کاهش علائم سندرم محرومیت در موش‌های وابسته به مرفین می‌شود.

گیرنده‌های اپیوئیدی در درمان درد نیز نقش دارند (۲۱). گیرنده‌های مخدر مو (μ)، دلتا (δ) و کاپا (κ) پروتئین‌های G مهارکننده را فعال نموده و به نظر می‌رسد که اسانس باریجه نیز به طور مشابهی عمل می‌کند. نتایج یک مطالعه نشان داد که اسانس باریجه با وساطت گیرنده‌های اپیوئیدی سبب کاهش درد می‌شود. در تأیید این فرضیه گزارش نموده‌اند که نالوکسان (آنتاگونیست گیرنده‌های اپیوئیدی) سبب بلوک اثر ضددردی عصاره باریجه می‌شود (۲۲). از سوی نالوکسان اثرات ضددرد سایر مونوترپن‌ها (مثل p-cymene و citronellal) را نیز مهار می‌کند (۲۳، ۲۰). بنابراین با این پیشینه به نظر می‌رسد که اسانس باریجه ممکن است با وساطت سیستم اپیوئیدی سبب کاهش تحمل و وابستگی به مرفین در موش‌های وابسته با آن می‌گردد.

عامل مهم دیگر در تحمل و وابستگی به اپیوئیدها التهاب می‌باشد (۲۴). به عبارتی نشان داده‌اند که درمان طولانی‌مدت با اپیوئیدها سبب تسریع در تولید و ترشح یکسری میانجی‌های پیش التهابی همچون $IL-1\beta$ و $IL-18$ می‌شود. این سیتوکین‌ها باعث سرکوب بی‌دردی مرفین و به دنبال آن تحمل نسبت به اپیوئیدها می‌شوند (۲۰). البته بسیاری از مطالعات مشخص نموده‌اند که فاکتورهای التهابی سبب افزایش تحمل به اپیوئیدها می‌شوند؛ ولی چگونگی تأثیر فاکتورهای التهابی بر روی گیرنده‌های اپیوئیدی و یا مکانیسم متأثرشدن تحمل به اپیوئیدها توسط این فاکتورها؛ هنوز نامشخص می‌باشد (۲۵). اثرات ضدالتهاب و ضد دردی باریجه را در مطالعه دیگری گزارش شده است (۲۶). بنابراین ممکن است اسانس باریجه با کاهش التهاب سبب کاهش تحمل و وابستگی به مرفین شود.

مکانیسم دیگری که در تحمل و وابستگی به مرفین نقش دارد، خواص آنتی‌اکسیدانی است. به عبارت برتر مصرف مزمن مرفین سبب بروز استرس اکسیداتیو می‌شود. استرس اکسیداتیو نقش مهمی در تحمل و وابستگی به اپیوئیدها ایفاء می‌کند. به عبارت برتر

بازیابی پروتئین‌های آنتی‌اکسیدان داخلی و یا استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها سبب حفظ تعادل Redox (واکنش‌های اکسایش و کاهش) و مهار عملکرد مرفین می‌شود (۲۷). در همین راستا گزارش شده است که آلفا - پینن (از مواد مؤثره اسانس باریجه) نقش مهمی در کاهش آپوپتوز داشته و با خواص آنتی‌اکسیدانی‌اش از سیستم عصبی محافظت می‌کند (۲۸). اثرات آنتی‌اکسیدانی اسانس باریجه در مطالعه دیگری گزارش شده است (۲۹). از این‌رو، اسانس باریجه ممکن است با خواص آنتی‌اکسیدانی خود تحمل یا وابستگی به مرفین را کاهش دهد.

باتوجه به نتایج مطالعه حاضر و سایر مطالعات؛ احتمالاً مونوترپن‌های موجود در اسانس باریجه با وساطت سیستم‌های اپیوئیدی سبب کاهش علائم سندرم محرومیت مرفین در موش‌های وابسته به آن می‌شود؛ بنابراین از جمله نقاط قوت این مطالعه مشخص نمودن تأثیر اسانس باریجه بر کاهش علائم سندرم محرومیت مرفین برای اولین بار و از سوی از جمله نقاط ضعف آن عدم تعیین مکانیسم دقیق آن می‌باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج نشان داد که اسانس باریجه سبب کاهش بروز علائم سندرم محرومیت مرفین در موش‌های وابسته به مرفین می‌شود؛ بنابراین از آن می‌توان به‌عنوان یک جایگزین در افراد وابسته به مرفین استفاده نمود. با این حال جهت تعیین مکانیسم دقیق مولکولی آن نیاز به مطالعات بیشتری می‌باشد.

تقدیر و تشکر

این مقاله مستخرج از پایان‌نامه دکتری دامپزشکی خانم گلرخ فرخ‌مهر با کد ۱۰۳۲۱۵۵۰۷۲۰۳۸۱۴ بوده که در دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارومیه در سال ۱۴۰۱ انجام شده است. نویسندگان مقاله از شرکت طبیب دارو (کاشان، ایران) به‌خاطر تهیه و تحویل اسانس باریجه تشکر و قدردانی می‌کنند.

تضاد منافع

پژوهش حاضر وجود ندارد.

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافی در

منابع:

- 1- GBD 2016 Alcohol; Drug Use Collaborators, The global burden of disease attributable to alcohol and drug use in 195 countries and territories, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Psychiatry*. 2018; 5: 987-1012. DOI: [10.1016/S2215-0366\(18\)30337-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30337-7)
- 2- Larney S, Tran LT, Leung J, Santo Jr T, Santomauro D, Hickman M, *et al.* All-cause and cause-specific mortality among people using extramedical opioids: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2020; 77(5): 493-502. DOI: [10.1001/jamapsychiatry.2019.4170](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.4170)
- 3- Jones CM, Einstein EB, Compton WM. Changes in synthetic opioid involvement in drug overdose deaths in the United States, 2010-2016. *JAMA*. 2018; 319(17): 1819-21. DOI: [10.1001/jama.2018.2844](https://doi.org/10.1001/jama.2018.2844)
- 4- Amini K, Zhaleh H, Tahvilian R, Farnia V. Low concentration of morphine protects against cell death, oxidative stress and calcium accumulation by nicotine in PC12 cells. *Bratisl Lek Listy*. 2019; 120 (4): 256-62. DOI: [10.4149/BLL_2019_042](https://doi.org/10.4149/BLL_2019_042)
- 5- Su LY, Liu Q, Jiao L, Yao YG. Molecular Mechanism of Neuroprotective Effect of Melatonin on Morphine Addiction and Analgesic Tolerance: an Update. *Mol Neurobiol*. 2021;58(9):4628-38. DOI: [10.1007/s12035-021-02448-0](https://doi.org/10.1007/s12035-021-02448-0)
- 6- Listos J, Łupina M, Talarek S, Mazur A, Orzelska-Górka J, Kotlińska J. The Mechanisms Involved in Morphine Addiction: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(17): 4302. DOI: [10.3390/ijms20174302](https://doi.org/10.3390/ijms20174302)
- 7- Bluthenthal RN, Simpson K, Ceasar RC, Zhao J, Wenger L, Kral AH. Opioid withdrawal symptoms, frequency, and pain characteristics as correlates of health risk among people who inject drugs. *Drug Alcohol Depend*. 2020;211:107932. DOI: [10.1016/j.drugalcdep.2020.107932](https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.107932)
- 8- Pergolizzi JV Jr, Raffa RB, Rosenblatt MH. Opioid withdrawal symptoms, a consequence of chronic opioid use and opioid use disorder: Current understanding and approaches to management. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(5):892-903. DOI: [10.1111/jcpt.13114](https://doi.org/10.1111/jcpt.13114)
- 9- Dunn KE, Huhn AS, Bergeria CL, Gipson CD, Weerts EM. Non-Opioid Neurotransmitter Systems that Contribute to the Opioid Withdrawal Syndrome: A Review of Preclinical and Human Evidence. *J Pharmacol Exp Ther*. 2019;371(2):422-52. DOI: [10.1124/jpet.2019.371.2](https://doi.org/10.1124/jpet.2019.371.2)
- 10- Sunilkumar MM, Lockman K. Practical Pharmacology of Methadone: A Long-acting Opioid. *Indian J Palliat Care*. 2018; 24(Suppl 1): S10-S14. DOI: [10.4103/IJPC.IJPC_180_17](https://doi.org/10.4103/IJPC.IJPC_180_17)
- 11- Nematollahi MH, Ahmadianmoghadam MA, Mehrabani M, Moghadari M, Ghorani-Azam A, Mehrbani M. Herbal therapy in opioid withdrawal syndrome: A systematic review of randomized clinical trials. *Addict Health*. 2022;14(2):152-63. DOI: [10.22122/AHJ.2022.195961.1247](https://doi.org/10.22122/AHJ.2022.195961.1247)
- 12- Mahboubi M. Ferula gummosa, a Traditional Medicine with Novel Applications. *J Diet Suppl*. 2016; 13(6): 700-18. DOI: [10.3109/19390211.2016.1157715](https://doi.org/10.3109/19390211.2016.1157715)
- 13- Ramezani M, Hosseinzadeh H, Mojtahedi K. Effects of Ferula gummosa Boiss. Fractions on morphine dependence in mice. *J Ethnopharmacol*. 2001 12(3): 357-61. DOI: [10.1016/s0378-8741\(01\)00263-x](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(01)00263-x)
- 14- Assadi A, Abbasi-Maleki S. The effect of hydroalcoholic extract of Urtica dioica on morphine withdrawal signs in male mice. *J Herbmmed Pharmacol*. 2018;7(4):220-4. DOI: [10.15171/jhp.2018.34](https://doi.org/10.15171/jhp.2018.34)
- 15- Esmaili-Shahzade-Ali-Akbari P, Hosseinzadeh H, Mehri S. Effect of suvorexant on morphine tolerance and dependence in mice: Role of NMDA, AMPA, ERK and CREB proteins. *Neurotoxicology*. 2021;84:64-72. DOI: [10.1016/j.neuro.2021.02.005](https://doi.org/10.1016/j.neuro.2021.02.005)

- 16- Stevens S, Mohan S. Opioid withdrawal behavior in spiny mice: A novel preclinical model of neonatal opioid withdrawal syndrome (NOWS). *Heliyon*. 2021;7(4):e06694. DOI: [10.1016/j.heliyon.2021](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.06694)
- 17- Sadraei H, Asghari GR, Hajhashemi V, Kolagar A, Ebrahimi M. Spasmolytic activity of essential oil and various extracts of *Ferula gummosa* Boiss. on ileum contractions. *Phytomedicine*. 2001; 8(5): 370-6. DOI: [10.1078/0944-7113-00052](https://doi.org/10.1078/0944-7113-00052)
- 18- Mortazaienezhad F, Sadeghian MM. Investigation of compounds from Galbanum (*Ferula gummosa*) Bioss. *Asian J Plant Sci*. 2006; 5: 905-6. DOI: [10.3923/ajps.2006.905.906](https://doi.org/10.3923/ajps.2006.905.906)
- 19- Malekzadeh M, Rabbi Angourani H, Yazdinezhad A, Hassan M, Abiodun F, Hazrati S. Evaluation of Volatile Oil in Indigenous Populations of *Ferula gummosa* Boiss. *J Essent Oil-Bear Plants*. 2018; 21(1):206-13. DOI: [10.1080/0972060X.2016.1244495](https://doi.org/10.1080/0972060X.2016.1244495)
- 20- Parvardeh S, Moghimi M, Eslami P, Masoudi A. α -Terpineol attenuates morphine-induced physical dependence and tolerance in mice: role of nitric oxide. *Iran J Basic Med Sci*. 2016; 19(2): 201-8. DOI: [10.22038/ijbms.2016.6546](https://doi.org/10.22038/ijbms.2016.6546) PMID: [27081466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27081466/)
- 21- Stein C. New concepts in opioid analgesia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27(10):765-75. DOI: [10.1080/13543784.2018.1516204](https://doi.org/10.1080/13543784.2018.1516204)
- 22- Fazly Bazzaz BS, Parsaei H, Haririzadeh G, Shoshtari AN. Evaluation of antinociceptive and antimicrobial activities of galbanum plant (*Ferula gummosa*). *Daru*. 1997. 7; 1-22. Available at: <http://daru.tums.ac.ir/index.php/daru/article/view/62>. Date accessed: 23 Feb. 2023.
- 23- Quintans-Júnior LJ, Melo MS, De Sousa DP, Araujo AA, Onofre AC, Gelain DP, et al. Antinociceptive effects of citronellal in formalin-, capsaicin-, and glutamate-induced orofacial nociception in rodents and its action on nerve excitability. *J Orofac Pain*. 2010; 24(3): 305-12. PMID: [20664833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20664833/)
- 24- Santana MF, Quintans-Júnior LJ, Cavalcanti SC, Oliveira MGB, Guimarães AG, Cunha ES, et al. p-Cymene reduces orofacial nociceptive response in mice. *Rev Bras Farmacogn*. 2011; 21: 1138-60. DOI: [10.1590/S0102-695X2011005000156](https://doi.org/10.1590/S0102-695X2011005000156)
- 25- Liang Y, Chu H, Jiang Y, Yuan L. Morphine enhances IL-1 β release through toll-like receptor 4-mediated endocytic pathway in microglia. *Purinergic Signal*. 2016;12(4):637-45. DOI: [10.1007/s11302-016-9525-4](https://doi.org/10.1007/s11302-016-9525-4)
- 26- Bagheri SM, Hedesh ST, Mirjalili A, Dashti-R MH. Evaluation of Anti-inflammatory and Some Possible Mechanisms of Antinociceptive Effect of *Ferula assa foetida* Oleo Gum Resin. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2016; 21(4): 271-6. DOI: [10.1177/2156587215605903](https://doi.org/10.1177/2156587215605903)
- 27- Zeng XS, Geng WS, Wang ZQ, Jia JJ. Morphine Addiction and Oxidative Stress: The Potential Effects of Thioredoxin-1. *Front Pharmacol*. 2020 21; 11: 82. DOI: [10.3389/fphar.2020.00082](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00082)
- 28- Porres-Martinez M, Gonzalez-Burgos E, Carretero ME, Gomez-Serranillos MP. Major selected monoterpenes alpha-pinene and 1, 8-cineole found in *Salvia lavandulifolia* (Spanish sage) essential oil as regulators of cellular redox balance. *Pharm Biol*. 2015; 53: 921-9. DOI: [10.3109/13880209.2014.950672](https://doi.org/10.3109/13880209.2014.950672)
- 29- Saadattalab T, Pirveisiani S, Delnavazi M. Phytochemical constituents, antioxidant activity and toxicity potential of the essential oil from *Ferula gummosa* Boiss. roots. *Res J Pharmacogn*. 2017. 4(Supplement): 23. URL: https://www.rjpharmacognosy.ir/article_53093.html