اثرات تزریق گیاه زنیان (*Trachyspermum copticum* (L.) Link) در هسته مشبک پاراژیگانتوسلولاریس (PGi) بر روی علایم کیفی سندرم ترک در موش صحرایی نر

نعمت‌الله غیبی[۱]، حسین جعفری[۲]، سیدروح‌الله میری[۳]*، اسماعیل عباسی[٤]، محسن خلیلی نجف‌آبادی[٥]، حسن جهانی[٦]، سمیرا یادگاری[۷]

۱- مربی، گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین
۲- مربی، گروه بیوفیزیک، دانشگاه علوم پزشکی قزوین
۳- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه شاهد
٤- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه علوم جانوری، واحد علوم تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی
٥- استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشگاه شاهد
٦- استادیار، گروه آمار حیاتی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین
۷- دستیار، گروه نورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان شریعتی
*آدرس مکاتبه: تهران، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه شاهد
تلفن: ۸۸۹٦٤۷۹۲ (۰۲۱)، نمابر: ۸۸۹٦٦۳۱۰
پست الکترونیک: drsrmiri@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸٤/۱۲/۷ **تاریخ تصویب:** ۸٥/۱۲/۲۰

چکیده

مقدمه: یکی از مهم‌ترین مشکلات جامعه بشری و به‌خصوص کشور ما مساله اعتیاد است. تحقیقات اخیر نشانگر اهمیت و کاربرد گیاهان دارویی در این زمینه است. در مورد گیاه زنیان نیز گزارش‌هایی مبنی بر تاثیر ضداعتیادی وجود دارد.

هدف: در این تحقیق به بررسی اثرات تزریق گیاه زنیان در هسته مشبک پاراژیگانتوسلولاریسبه روی علایم کیفی سندرم ترک در موش صحرایی نر پرداخته شده است.

روش بررسی: پس از تهیه میوه گیاه زنیان از ارتفاعات ۱۱۰۰ متری بین ایذه و ده دز در خوزستان، عصاره گیاه با نسبت ۱ به ۱۰، ۱ به ۱۰۰ و ۱ به ۱۰۰۰ توسط دستگاه سوکسله تهیه شد. بعد از آزمایش‌های اولیه چهار گروه هشت تایی موش صحرایی نر نژاد اسپیراگ داولی با میانگین وزنی ۳۰۰ -۲۵۰ گرم با تزریق مرفین به صورت زیر جلدی معتاد شدند. پس از حصول اطمینان از اعتیاد حیوانات، یک گروه به عنوان شاهد که یک میکرولیتر سالین، ۳ گروه دریافت‌کننده عصاره آبی زنیان در غلظت‌های ۱۰، ۱۰۰ و ۱۰۰۰ برابر رقیق شده که به روش استریوتاکسیک در هسته PGI تزریق شد. در کلیه گروه‌های مورد بررسی پس از تزریق نالوکسان به صورت داخل صفاقی نشانه‌های کیفی سندرم ترک که شامل اسهال، تحریک‌پذیری، افتادگی پلک، بیقراری، وضعیت غیرطبیعی بدن، دندان قروچه و لرزش بدن بودند در بازه‌های زمانی ٤٥ دقیقه سنجیده شدند.

نتایج: نتایج نشان داد که غلظت‌های متفاوت زنیان به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد سبب کاهش علایم سندرم ترک می‌شود، به گونه‌ای که بیشترین تاثیر را غلظت بیشتر یعنی عصاره ۱ به ۱۰ به دنبال داشته است.

نتیجه‌گیری: می‌توان نتیجه گرفت که تزریق عصاره آبی زنیان در هسته PGi یک کاهش وابسته به دوز (از طریق اعمال اثر برگیرنده‌های اختصاصی PGi) در بیشتر علایم کیفی سندرم ترک نشان می‌دهد.

گل‌واژگان: زنیان، هسته پاراژیگانتوسلولاریس، سندرم ترک، موش صحرایی نر

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

اعتیاد پدیده‌ای خانمان‌سوز و تباهی‌آور است و در حال حاضر بیش از ۱/۲ میلیون نفر معتاد در ایران وجود دارد از این‌رو درمان صحیح و قطعی این معضل اجتماعی باید بیش از پیش مورد توجه قرار گیرد [۱]. از سوی دیگر استفاده از گیاهان دارویی به قدمت عمر انسان است و اسناد چندین هزار ساله موجود در تاریخ طب سنتی حاوی اطلاعات و تجربیات ارزشمند گیاه درمانی است [۲]. بر اساس پژوهش‌های موجود گیاه زنیان[1] دارای اثرات درمانی متعددی همانند اثرات آنتی‌سپتیک، کاهنده کلسترول خون، خلط‌آور و تسکین‌دهنده اسپاسم است. گیاه زنیان، گیاهی است علفی و یک‌ساله به ارتفاع ۳۰ تا ٦۰ سانتی‌متر از دسته چتریان که دارای میوه‌هایی به رنگ خاکستری متمایل به قهوه‌ای و غنی از اسانس است. این گیاه در نواحی شرق هند، ایران و مصر می‌روید و دارای مصارف مهمی در صنایع دارویی و غذایی است. این گیاه در ارتفاعات ۱۱۰۰ متری خوزستان بین ایذه و ده دز می‌روید که میوه‌های آن استفاده قرار می‌شود [۳،٤،٥،٦]. استفاده مکرر و زیاد از اپیوییدها باعث ایجاد سه حالت مستقل تحمل، وابستگی روانی و وابستگی فیزیکی می‌شود. تحمل[2] پس از مصرف مکرر دارو، باعث می‌شود که نیاز به میزان بیشتری از دارو برای رسیدن به همان تأثیرات اولیه احساس شود. تحمل برای همه انواع اپیوییدها رخ می‌دهد و میزان آن به میزان و تکرار مصرف بستگی دارد [۷،۸،۹].

هسته مشبک پاراژیگانتوسلولاریس (PGi) که بخش وسیعی از تشکیلات پل – بصل النخاع شکمی را دربرمی‌گیرد [۱۱،۱۲]، ۸۰ درصد نرون‌هایش به لوکوس سرولیوس (LC) ختم می‌شوند و اسید آمینه تحریکی گلوتامین را دارند و ۲۰ درصد باقیمانده حاوی نوروترانس میتر آدرنالین است [۱۰]. نورون‌های حاوی گلوتامین در سرتاسر PGi پراکنده‌اند ولی نورون‌های حاوی آدرنالین در ناحیه میانی هسته پاراژیگانتوسلولاریس متمرکز هستند. بررسی‌های الکتروفیزیولوژیک متعددی بر روی این هسته انجام شده است که دخالت آن را در مسأله اعتیاد تایید می‌کند [۱۳].

نظر به این‌که در تحقیقات قبلی اثرات تزریق عصاره گیاه زنیان به صورت درون صفاقی در کاهش سندرم علایم ترک به اثبات رسیده است [۱]، در این بررسی به تعیین اثرات تزریق میکرونی عصاره گیاه زنیان در هسته مشبک پاراژیگانتوسلولاریس بر روی علایم ناشی از سندرم ترک در موش‌های صحرایی نر معتاد به مرفین پرداختیم.

مواد و روش‌ها

مواد و وسایل: مرفین سولفات از شرکت سیگما، نالوکسان، کتامین، لیدوکایین و جنتامایسین از شرکت IPDIC، شرکت گسترش و سرمایه‌گذاری دارویی ایران، دستگاه‌های به کار گرفته شده مثل استریوتاکس (Stoelting ساخت آمریکا)، قفس مخصوص کار رفتاری، ست جراحی، ست پرفیوژن، ست مته دندانپزشکی و سرنگ هامیلتون ۱ میکرولیتر را شامل می‌شدند.

روش تهیه عصاره زنیان: میوه گیاه زنیان از ارتفاعات ۱۱۰۰ متری خوزستان بین ایذه و ده دز تهیه شد. سپس تأیید علمی و سیستماتیک آن انجام شد. این منطقه محل اصلی رویش گیاه در خوزستان است. پس از خشک کردن و آسیاب نمودن میوه گیاه، پودر نرمی از آن تهیه گردید، ۳۰ گرم از پودر میوه زنیان با ٤۰۰ سی‌سی آب مقطر به دستگاه سوکسله منتقل گردید و عصاره آبی تهیه گردید، سپس توسط دستگاه تقطیر در خلا تغلیظ شد و عصاره عسلی غلیظ ۷۰ درصد تهیه گردید. غلظت‌های رقیق تر از طریق حل نمودن در آب مقطر به دست آمد و در نهایت عصاره آبی زنیان با غلظت‌های ۱۰، ۱۰۰ و ۱۰۰۰ برابر رقیق شده تهیه گردید.

حیوانات: موش‌های صحرایی نر نژاد Sprague Dawley (انستیتو پاستور، تهران) به صورت تصادفی انتخاب شدند. موش‌ها با میانگین وزنی ۳۰۰ – ۲۵۰ گرم بودند که در قفس‌های پنج تایی در دمای ۲٤ – ۲۲ درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌شدند به گونه‌ای که ۱۲ ساعت از شبانه روز در تاریکی و ۱۲ ساعت را در روشنایی می‌گذراندند و به آب و غذا به طور آزاد دسترسی داشتند.

[1] *Trachyspermum copticum* L.
[2] tolerance

Archive of SID
www.SID.ir

جراحی و کانول گذاری: جهت گذاشتن کانول داخل PGi به منظور تزریق عصاره زنیان، حیوان را به دستگاه استریوتاکس انتقال داده و پس از ثابت نمودن جمجمه حیوان در این دستگاه در پشت سر حیوان در خط وسط یک برش ایجاد گردید. بعد از تمیز کردن سطح جمجمه و یافتن نقطه برگما[1] به عنوان مرجع و با استفاده از اطلس[2] به روش استریوتاکسیک مشخصات هسته PGi را پیدا کرده (L= ±۱/۲ و AP= −۱۱/۵۹) و بعد از علامت‌گذاری نقطه هدف بر روی سطح جمجمه به کمک دریل دندان‌پزشکی با مته ۵ درصد میلی‌متری یک سوراخ ایجاد کرده و سپس کانولی از جنس استنلس استیل (سرسوزن شماره ۲۳) به عنوان کانول راهنما به دورن هسته PGi با مشخصات (Dv=-8) از سطح جمجمه وارد کردیم و پس از آن با ایجاد دو سوراخ دیگر پیچ‌هایی از جنس استیل زنگ نزن را در جمجمه محکم ثابت کردیم و سپس تمامی کانول و سطح جمجمه و پیچ‌ها به وسیله اکریل و سیمان دندانپزشکی به جمجمه ثابت شدند. جهت جلوگیری از عفونت احتمالی به تمامی حیوانات جنتامایسین تزریق و تا بهبودی کامل تحت مراقبت قرار گرفتند. تزریق عصاره زنیان در هسته PGi با سوزن دندان‌پزشکی شماره ۲۷ به مقدار یک میکرولیتر انجام گرفت و حیوانات به علت مقدار کم تزریق (یک میکرولیتر) دچار عوارض داخل جمجمه‌ای (افزایش فشار داخل جمجمه و یا کاهش هوشیاری) نشدند [۱۲،۱٤،۱۵،۱٦،۱۷].

ارزیابی علایم: همه حیوانات به صورت استاندارد به مورفین وابسته شدند. ایجاد وابستگی در حیوانات با تزریق مرفین به صورت زیر جلدی (S.C) طی ٤ روز انجام شد. حیوانات روزانه ۳ بار در صبح، ظهر و عصر غلظت‌های مختلف مرفین را دریافت کردند. ۹، ١٦ و ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز اول، ۱۵، ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز دوم، ۵۰، ۵۰ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز سوم، ۵۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز چهارم به حیوانات مرفین تجویز شد تا به طور کامل وابسته شوند. تزریق درون صفاقی نالوکسان با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز آخر باعث پدیدار شدن علایم سندرم ترک شد. از علایم کیفی سندرم ترک، اسهال، تحریک‌پذیری، افتادگی پلک، بی‌قراری، وضعیت غیرطبیعی بدن، دندان قروچه و لرزش بدن سنجیده شدند. تعداد کل نمونه‌های کانول‌گذاری شده ۳۲ سر موش نر که به چهار گروه هشت تایی تقسیم شدند. گروه اول (گروه شاهد) و سه گروه دیگر که در دوزهای متفاوت از عصاره گیاه زنیان آزمایش شدند: در گروه اول ابتدا سالین به حجم ۱ میکرولیتر در PGi تزریق شد و سپس نالوکسان درون صفاقی با دوز mg/kg ۵ تزریق گردید و علایم شمارش شدند. در گروه‌های دوم، سوم و چهارم، به ترتیب دوزهای ده، صد و هزار بار رقیق شده عصاره گیاه زنیان به میزان یک میکرولیتر با کانول راهنما در هسته PGi تزریق شد و سپس بلافاصله با دریافت ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم نالوکسان به صورت درون صفاقی علایم کیفی سندرم ترک به مدت ٤۵ دقیقه ارزیابی شدند [۱۸].

آنالیز آماری: امتیازات مربوط به رفتارهای کیفی ناشی از سندرم ترک در دستگاه بررسی رفتارهای حیوان شمارش شدند. سپس این امتیازات وارد کامپیوتر و برنامه SPSS شده و آنالیز آماری صورت گرفت. برای بررسی‌های میزان اختلاف آماری از آزمون Mann-Whitney استفاده شد و p<۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

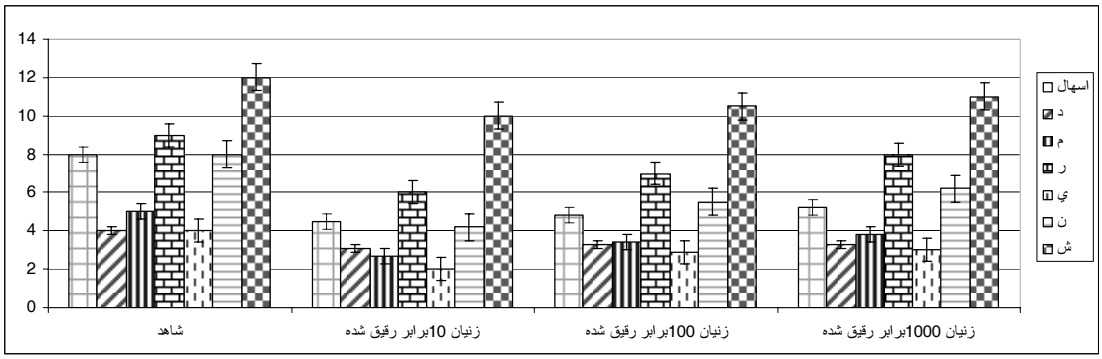
نتایج حاصل از تزریق میکرونی عصاره زنیان بر هسته PGi بر روی علایم سندرم ترک به تفکیک به شرح ذیل است (نمودار شماره ۱):

اسهال: ابتدا بین چهار گروه مذکور آزمون آماری غیرپارامتریک Mann-Whitney مقدار تفاوت آماری را با احتمال p<۰/۰۰۱ معنی‌دار نشان داد، اما برای واقعی‌تر شدن تفاوت با آزمون مجدد بین گروه‌های دوم، سوم و چهارم تفاوت آماری معنی‌دار مشاهده نشد.

تحریک‌پذیری: تفاوت آماری بین چهار گروه مذکور با p<۰/۰۰۰۱ معنی‌دار بود، اما برای واقعی‌تر شدن تفاوت با آزمون مجدد بین گروه‌های دوم، سوم و چهارم تفاوت آماری معنی‌دار مشاهده نشد.

[1] Bregma [2] Paxinos

Archive of SID
www.SID.ir



نمودار شماره ۱- تزریق عصاره آبی زنیان در هسته PGI یک کاهش وابسته به دوز را در بیشتر علایم سندرم ترک نشان می‌دهد

افتادگی پلک: تفاوت آماری بین چهار گروه مذکور با $p<۰/۰۰۰۱$ معنی‌دار بود، اما برای واقعی‌تر شدن تفاوت، با آزمون مجدد بین گروه‌های دوم، سوم و چهارم تفاوت آماری بین گروه‌های دوم و سوم با $p<۰/۰۰۱$ بین گروه‌های دوم و چهارم با $p<۰/۰۰۰۱$ و بین گروه‌های سوم و چهارم تفاوت آماری معنی‌دار مشاهده نشد.

بی‌قراری: تفاوت آماری بین چهار گروه مذکور با $p<۰/۰۰۲$ معنی‌دار بود، اما برای واقعی‌تر شدن تفاوت، با آزمون مجدد بین گروه‌های دوم، سوم و چهارم تفاوت آماری بین دوم و سوم با $p<۰/۰۱$، بین دوم و چهارم با $p<۰/۰۰۱$ و بین سوم و چهارم تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد.

وضعیت غیرطبیعی بدن: تفاوت آماری بین چهار گروه مذکور با $p<۰/۰۱$ معنی‌دار بود، اما برای واقعی‌تر شدن تفاوت، با آزمون مجدد بین گروه‌های دوم، سوم و چهارم تفاوت آماری بین دوم و سوم با $p<۰/۰۱$، بین دوم و چهارم با $p<۰/۰۱$ و بین سوم و چهارم تفاوت آماری معنی‌دار مشاهده نشد.

دندان قروچه: تفاوت آماری بین چهار گروه مذکور با $p<۰/۰۱$ معنی‌دار بود، اما برای واقعی‌تر شدن تفاوت، با آزمون مجدد بین گروه‌های دوم، سوم و چهارم تفاوت آماری بین دوم و سوم با $p<۰/۰۵$، بین دوم و چهارم با $p<۰/۰۱$ و بین سوم و چهارم تفاوت آماری معنی‌دار مشاهده نشد.

لرزش بدن: تفاوت آماری بین چهار گروه مذکور با $p<۰/۰۱$ معنی‌دار بود، اما برای واقعی‌تر شدن تفاوت، با آزمون مجدد بین گروه‌های دوم، سوم و چهارم تفاوت آماری معنی‌دار مشاهده نشده است.

بحث

هسته مشبک پاراژیگانتوسلولاریس یکی از هسته‌های بصل‌النخاع شکمی – میانی است که در بسیاری از فرآیندهای قلبی عروقی، درد و بی‌دردی، هوشیاری، تنفس دخیل بوده و در فرآیند اعتیاد نیز پژوهش‌هایی را به خود اختصاص داده است [۱۹،۲۰].

تحقیقات بیوشیمیایی، الکتروفیزیولوژی و فارماکولوژی وجود ۸ گیرنده مختلف اپیوییدی در مغز و دیگر اندام‌ها را نشان داده است. در سیستم عصبی مرکزی وجود ٤ نوع گیرنده ثابت شده است که عبارتند از میو (μ)، کاپا (κ)، دلتا (σ) و سیگما. علاوه بر این‌ها اخیراً یک رسپتور جدید تحت عنوان اپسیلون[1] نیز شناسایی شده است که بتااندروفین می‌تواند با آن متصل شود، این گیرنده در سراسر هسته‌های عصبی و به خصوص هسته PGi پراکنده هستند [۱۹،۲۰،۲۱]. اگرچه نمی‌توان به طور قطعی برای هر یک از آثار اپیوییدها گیرنده خاصی در نظر گرفت.

نواحی مختلف مغزی را در پدیده‌های تحمل و وابستگی به مواد اپیوییدی مشخص شده است از جمله این نواحی هسته لوکوس سرولئوس است [۱۵،۲۲،۲۳]. در موش صحرایی وابسته به مواد اپیوییدی، قطع مصرف اپیوییدها با استفاده از آنتاگونیست‌های اپیوییدی فعالیت نرون‌های لوکوس سرولیوس را افزایش می‌دهد [۲٤] و در مواردی این هسته به عنوان مسؤول عمده نشانه‌های فیزیکی ناشی از قطع مصرف اپیوییدها

[1] Epsilon

Archive of SID
www.SID.ir

شناخته شده است [۱۸]. با استفاده از تکنیک‌های ردیابی Retrograde و Anterograde و نیز فعال‌سازی آنتی‌درومیک[1] دو ورودی عمده به لوکوس سرولیوس شناسایی شده‌اند [۱۸،۲۵،۲۶]. یکی از این ورودی‌ها، ورودی گاباارژیک مهاری است که از هسته Prepositus hypoglossi در بصل‌النخاع پشتی میانی منشا می‌گیرد [۱۶]. ورودی دیگر نیز از هسته پاراژیگانتوسلولاریس[2] منشا گرفته و یک مسیر تحریکی گلوتامینرژیک است [۱۶]. ورودی تحریکی لوکوس سرولیوس که از PGi منشا می‌گیرد و شامل آوران‌های اسید آمینه گلوتامین است، در فعال شدن نورون‌های لوکوس سرولیوس به هنگام قطع مصرف مواد اپیوییدی نقش به سزایی دارد [۲۴]. افزایش میزان اسپارتات و گلوتامات در ناحیه لوکوس سرولیوس به هنگام قطع مصرف مواد اپیوییدی، و همچنین اثر آنتاگونیست‌های غیرانتخابی امینواسیدهای تحریکی، در تزریق درون بطنی یا تزریق مستقیم به درون لوکوس سرولیوس، که باعث کاهش فعالیت افزایش یافته نورون‌های این هسته به هنگام قطع مصرف مرفین می‌شود، از جمله شواهدی هستند که اثر آوران‌های تحریکی از PGi به لوکوس سرولیوس را به اثبات می‌رسانند [۵،۱۴،۲۷]. در هر حال هسته PGi و هسته لوکوس سرولیوس به دلیل ارتباطات ذکر شده از مهمترین نواحی دخیل در پدیده اعتیاد هستند [۱۳،۱۴].

سندرم ترک شامل مجموعه‌ای از نشانه‌های فیزیولوژیک و روان‌شناختی است که با جدا کردن ناگهانی اپیوییدها از رسپتورها توسط استفاده از آنتاگونیت اپیوییدی مثل نالوکسان ایجاد می شود [۱۳]. میزان وابستگی فیزیکی فقط توسط میزان حاد بودن نشانه‌های ترک آن قابل تعیین است. وابستگی فیزیکی پس از مصرف مکرر دارو ایجاد می‌شود و وجود آن زمانی به اثبات می‌رسد که با قطع ناگهانی مصرف، فرد دچار مشکلات و عوارضی در فعالیت‌های فیزیکی خود شود [۱۳،۲۷].

با توجه به نتایج این بررسی تزریق میکرونی عصاره زنیان در هسته PGi یک کاهش وابسته به دوز را (کاهش بیشتر در غلظت کمتر) در بیشتر علایم کیفی سندرم ترک نشان داد.

بنابراین به نظر می‌رسد تزریق میکرونی عصاره زنیان در هسته PGi موش های صحرایی معتاد سبب کاهش میزان اسپارتات و گلوتامات موجود در هسته PGi و به دنبال آن مهار آوران‌های تحریکی گلوتامینرژیک در هسته لوکوس سرولیوس شده و احتمالاً از طریق اعمال اثر بر روی گیرنده‌های اختصاصی در PGi سبب کاهش علایم کیفی سندرم ترک می‌شود.

با توجه به اثبات اثربخشی محیطی عصاره آبی زنیان در سندرم ترک در بررسی‌های گذشته [۱] و با توجه به نتایج این بررسی می‌توان نتیجه گرفت کاهش علایم سندرم ترک در موش‌های وابسته به مرفین توسط عصاره آبی گیاه زنیان می‌تواند امیدبخش ایجاد راه‌های جدید و کم خطری نسبت به راه‌های موجود برای سم زدایی در معتادان باشد، راه‌هایی که همواره به دلیل مشکلات زیاد از آن‌ها استقبال قرار نشده است.

[1] Antidromic activation [2] Paragigantocellularis

منابع

1.Jaffari H, Shahidi M, Miri SR, Gharebaghi R and Yadegari S. Effects of *Trachyspermum copticum* L. on morphin's withdrawal syndrome signs in rats. *Journal of Medicinal Plants* 2004; 12: 15-20.

2. Bacder A. Self treatment with herbal and other plant rural mississipi MMWRMorb Mortal Wky Rep 1995. 24; 44 (11): 204.

3. Eriato L. Naloxone: acute opioid withdrawal

Archive of SID
www.SID.ir

syndrome or side effects. *AnesthAnalg*. 1998; 87 (5): 1214.

4. Pinelli A, Trivulzio S, Tomasoni L. Effect of andanrome administration onopioid withdrawal syndrome observed in rats. *Eur. J. Pharmacol*. 997 11; 340 (2-3): 111-2.

5. Agrewala JN. Effect of feeding carum copticum seeds on serum lipids, higdensity lipoproteins and serum cholestrol. *Indian J. Med. Res*. 1986: 83-63-5.

6.Zargari A. Medicinal Plant. Tehran University Press. Iran. Vol 4. 1989, pp: 429-433.

7.Adams RE, Wooten GF, Dependnce andwithdrawal following tracerebraventicular and systemic Morphinadministations: facvtional anatomy and behavior. *Brain Res*. 1990; 518: 6-10.

8.Agha janian GK. Toleronce of locus cerulus neurons to morphine and uppression of withdrawal responseby clonidine. *Nature* 1978; 276: 186-188.

9.Yu W, Hao J, Xu X, Wiesenfeld-Hallin Z. The development of morphine tolerance and dependence in rat with chronic pain. *Brain Res*.1997; 756: 141-149.

10.olzewski G and Bax ter B. cytoarchi tecture of the Brain stem, Karger, B Gaset, 1954.

11. Gheibi N, Semnanian S, Fatholaei Y. Effect of formalin on nucleuos of paragigan to cellularis in hypertermic rats, *Physiology Pharmacology* 1990; 75: 67-74.

12. Khalili M, Semnanian S, Fathollahi Y. Caffeine increase paragigantocellularis neuronal firing rate and induce withdrawal signs in morphine depended rates, *European Journal of pharmacology* 2001; 412: 239-245.

13. Eidelberg E, Barstow C A. morphine tolerance and dependence induced by intraventricular injection. *Science*. 1971; 174: 74-76.

14. Akaoka H, Aston-Jones G. Opiate withdrawal-induced hyperactivity of locus coeruleus neurons is substantially mediated by augmented excitatory amino acid input. *J. Neurosci*. 1991; 11: 3830-3839.

15. Aston-Jones G, Hirata H, Akaoka H. Local opiate withdrawal in locus coeruleus in vivo. *Brain Res*.1997; 765: 331-336.

16. Ennis M, Aston-Jones G. activation of locus coeruleus from nucleus paragigantocellularis: A new excitatory amino acid pathway in brain. *J. Neurosci*. 1988; 8: 3644-3657.

17. Guyenet P G, Young B S. projections of the nucleus paragigantocellularis lateralis to locus coeruleus and other structures in rat. *Brain Res*. 1987; 406: 171-184.

18. Maldonado m, Koob G F. Destruction of the locus coeruleus decreases physical signs of opiate withdrawal. *Brain Res*. 1993; 605: 128-138.

19. Martin W R. Pharmacology of opioids. *Pharmacol. Rev*. 1983; 35: 249-251.

20. Norifumi Y. Effects of delta and mu opiopeptides on turnover and release of dopamine in rat striatum. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1984; 231: 38-42.

21. Watson S J. Identification of enkephalin in rat brain. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 1977; 74: 5155-5157.

22. Alreja M, Aghajanian GK, Opiates suppress a resting sodiumdependent inward current and activate an outward potassium current in locus coeruleus neurons. *J. Neurosic.* 1993; 13: 3525-3532.

23. Rasmussen K. Afferent effects on locus coeruleus in opiate withdrawal, In: C. D. Barnes, O. Pompeiano (Eds.), progress in Brain Resesrch, Vol. 88, Elsevier, Amsterdam, 1991, PP: 207-216.

24. Rasmussen K, Beitner-Johnson DB, Krystal JH, Aghajanian Gk. opiate withdrawal and the rat locus coeruleus: Behavioral, electrophysiological and biochemical correlates. *J. Neurosci.* 1990; 10: 2308-2317.

25. Ennis M, Aston-Jones G, Potent inhibitory input to locus coeruleus from the nucleus prepositus hypoglossi. *Brain Res. Bull*. 1989; 22: 793-803.

26. Ennis M, Aston-Jones G. GABA-mediated inhibition of locus coeruleus from the dorsomedial rostral medulla, *J. Nneurosci*. 1989; 9: 2673-2981.

Archive of SID
www.SID.ir

27. Rasmussen K, Kendrick WT, Kogan J H Aghajanian GK, A selective AMPA antagonist, LY293558, suppresses morphine withdrawal-induced activation of locus coeruleus neurons and behavioral signs of morphine withdrawal. *Neuropsychopharmacological* 1996; 15: 497-505.

Archive of SID

www.SID.ir