

## بررسی اثر تخریب یک طرفه و دو طرفه هسته پارازیگانتوسلولاریس در بروز رفتارهای سندرم ترک ناشی از تزریق کافئین و نالوکسان در موش‌های صحرایی نر

دکتر محسن خلیلی نجف آبادی<sup>۱\*</sup>، دکتر محمد رضا جلالی ندوشن<sup>۲</sup>، دکتر هدایت صحرایی<sup>۳</sup>، علی نوروز زاده<sup>۴</sup>

۱- استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد.

۲- دانشیار، گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد.

۳- استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه بقیه ا... .

۴- مربی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه بقیه ا... .

تاریخ دریافت ۸۴/۷/۹، تاریخ پذیرش ۸۴/۱۱/۲۶

### چکیده

**مقدمه:** هسته پارازیگانتوسلولاریس (PGi) در دو پدیده وابستگی و سندرم ترک مرفین به ترتیب یک کاهش و یک افزایش فعالیت نشان می‌دهد. با توجه به این که در دو سیستم اویوئیدی و آدنوزینی علائم سندرم ترک نه تنها به کمک آنتاگونیست‌های همان سیستم بلکه به وسیله آنتاگونیست‌های سیستم مخالف هم بروز می‌کند، در مطالعه حاضر با تخریب هسته PGi به مطالعه رفتارهای سندرم ترک ناشی از تزریق کافئین و نالوکسان جهت بررسی نقش این هسته در بروز این رفتارها پرداخته‌ایم.

**روش کار:** در این مطالعه تجربی تعدادی از موش‌های صحرایی طی ۲۱ روز مصرف مرفین از طریق آب آشامیدنی با دوزهای افزایش یابنده معنادار شدند. سپس به گروه‌های کنترل (دست نخورده)، شم (فقط مراحل جراحی را طی می‌کردند)، گروهی که یکی از هسته‌ها در آنها تخریب می‌شد و گروهی که هر دو هسته چپ و راست در آنها تخریب می‌شد، تقسیم شدند. برای بررسی علائم سندرم ترک، در روش اول با تزریق نالوکسان (۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم زیر جلدی) و در روش دوم با تزریق کافئین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم درون پرویتون) به حیوانات، علائم ایجاد شده ثبت می‌گردید. اطلاعات به دست آمده توسط آزمون آنالیز واریانس یک طرفه، آزمون توکی و آزمون کای دو، تجزیه و تحلیل و  $P < 0/05$  معنی‌دار در نظر گرفت شد.

**نتایج:** پارامترهای رفتاری سندرم ترک مرفین پس از تزریق نالوکسان شامل: اسهال، روی هم افتادن پلک، دندان قروچه، انزال، بی‌قراری، حرکت سگ خیس، راست شدن دم، پریدن و کاهش وزن بود که پس از تخریب دو طرفه هسته PGi در سه رفتار بی‌قراری، دندان قروچه و پریدن به شکل معنی‌داری کاهش پیدا کرد. در مورد ظهور علائم سندرم ترک با کافئین مشخص شد که تنوع بروز این علائم کمتر بوده (اسهال، انزال، دندان قروچه، جویدن، بی‌قراری و پریدن)، اما تخریب دو طرفه هسته PGi به مقدار بیشتری این رفتارها را تحت تاثیر قرار داد. چنانچه از علائم مذکور چهار علامت اسهال، انزال، دندان قروچه، و بی‌قراری به میزان مشخصی در پی تخریب دو طرفه هسته PGi کاهش یافت.

**نتیجه گیری:** به طور کلی از نتایج این مطالعه مشخص شد که تنوع بروز علائم سندرم ترک نالوکسان بیشتر از کافئین بوده و تخریب دو طرفه هسته PGi سبب تخفیف بروز علائم سندرم ترک به خصوص در سندرم ترک ناشی از تزریق کافئین می‌شود.

**واژگان کلیدی:** علائم سندرم ترک مرفین، هسته پارازیگانتوسلولاریس، کافئین، نالوکسان

## مقدمه

همچنین نالوکسان به عنوان آنتاگونیست عمومی سیستم اوپیوئیدی قادر است در حیواناتی که به آنالوگ‌های آدنوزینی وابسته شده‌اند سندرم ترک ایجاد نماید (۱۲). به این ترتیب می‌توان گفت هسته PGI یکی از جایگاه‌های تداخل دو سیستم آدنوزینی و اوپیوئیدی در بروز رفتارهای ترک در هر یک از دو سیستم مذکور باشد.

لذا با توجه به ارتباط دو جانبه سیستم اوپیوئیدی و آدنوزینی در هسته PGI، در این مطالعه با تخریب برگشت‌ناپذیر هسته PGI، نقش این هسته در بروز رفتارهای سندرم ترک مرفینی به دنبال تزریق کافئین بررسی شده و در همین راستا با تخریب هسته مذکور و مشاهده رفتارهای سندرم ترک مرفینی با تزریق نالوکسان، مقایسه‌ای بین نقش حذف هسته مذکور در بروز علائم سندرم ترک بین دو سیستم آدنوزینی و اوپیوئیدی صورت گرفته است.

## روش کار

در این تحقیق که یک مطالعه تجربی می‌باشد موش‌های صحرایی نر از نژاد NMRI (انستیتو رازی ایران) با وزن ۲۳۰-۲۵۰ گرم برای تمام آزمایش‌ها مورد استفاده قرار گرفتند. موش‌ها به صورت سه تایی در قفس قرار داده شدند و دمای محیط آنها ۲۵-۲۲ درجه سانتی‌گراد تنظیم شد. نور محیط به صورت یک چرخه ۱۲ ساعت روشن ۱۲ ساعت تاریکی توسط یک تایمر کنترل گردید. آب و غذا به مقدار مورد نیاز در دسترس موش‌ها قرار می‌گرفت. در تمام مراحل آزمایشات اصول اخلاقی پژوهش در مورد حیوانات رعایت شد. برای ایجاد وابستگی در حیوانات، مرفین با دوزهای ۰/۱، ۰/۲ و ۰/۳ میلی‌گرم در میلی‌لیتر هر کدام به مدت ۴۸ ساعت و ۰/۴ میلی‌گرم در میلی‌لیتر در طی

هسته پارازیگانوسولولاریس (PGI) در قسمت شکمی جانبی بصل‌النخاع واقع شده است. این هسته یکی از مراکز مهم تنظیم‌کننده فعالیت‌های تنفسی و قلبی عروقی می‌باشد. علاوه بر این مشخص شده که فعالیت الکتریکی این هسته در راستای پدیده‌های وابستگی و سندرم ترک مرفین متغیر می‌باشد (۳-۱)، به طوری که در طی وابستگی، فعالیت الکتریکی این هسته (فرکانس در واحد زمان) کاهش و در سندرم افزایش بارز پیدا می‌کند (۴). تحقیقات نشان داده است که افزایش فعالیت الکتریکی این هسته که در سندرم ترک رخ می‌دهد، در بروز رفتارهای سندرم ترک، نقش اساسی دارد (۷-۵). از طرفی هسته لوکوس سرولئوس (LC) که فعالیت‌های مختلف بدن مثل فعالیت سیستم سمپاتیک و پاراسمپاتیک را به عهده دارد می‌تواند از طریق تاثیرپذیری مستقیم از هسته PGI، در تغییر فعالیت‌های بدن طی سندرم ترک نقش مهمی را ایفا نماید. در این زمینه ثابت شده است که تخریب هسته PGI و یا تحریک الکتریکی آن می‌تواند بترتیب از طریق کاهش و افزایش فعالیت LC سبب بروز رفتارهای دوره وابستگی و سندرم ترک گردد (۱۰-۸).

از طرفی ارتباط دو جانبه سیستم اوپیوئیدی و آدنوزینی در هسته PGI شناخته شده است (۱۳-۱۱) و مشخص شده مصرف مرفین و آدنوزین هر دو از طریق مسیر سیگنالی‌نگ آدنوزین منوسفات حلقوی در هسته PGI عمل می‌کنند. بنابراین آنتاگونیست‌های هر یک از این دو سیستم می‌توانند در ایجاد سندرم ترک در سیستم مقابل عمل کنند (۱۴). کافئین و تئوفیلین به عنوان آنتاگونیست‌های عمومی سیستم آدنوزین‌قادرند در موش‌های وابسته به مرفین سندرم ترک بدهند (۱۳).

<sup>1</sup> - Paragigantocellularis.

تزریق می‌شد. شاخص‌های رفتاری سندرم ترک نظیر لرزش سر، اسهال، افتادگی پلک، به خود پیچیدن، به هم خوردن دندان‌ها، حساسیت به تحریکات خارجی و کاهش وزن پس از تجویز نالوکسان مؤید وابستگی حیوان به مرفین می‌باشند. رفتارهای بروز کرده در طی سندرم ترک به طور کلی توسط قرارداد استاندارد از لحاظ قابل شمارش یا غیر قابل شمارش بودن به دو گروه ۱- علائم درجه‌بندی شونده<sup>۳</sup> و ۲- علائم غیر قابل درجه‌بندی<sup>۴</sup> تقسیم می‌شوند (۱۵). علائم درجه‌بندی شامل کاهش وزن، پریدن، انقباضات شکمی و حرکت سگ خیس و علائم غیر قابل درجه‌بندی شامل اسهال، دندان قروچه، بلع، ترشح بزاق، روی هم افتادن پلک، وضعیت شکمی، تمیز کردن آلت تناسلی، انزال و بی‌قراری می‌باشند. در کل برای سنجش معنی‌داری تغییر رفتارهای سندرم ترک در هر یک از گروه‌ها از مقیاس کلی سندرم ترک اپیوئید استفاده شد. در این مقیاس طبق فرمول ذیل میزان بروز سندرم ترک در هر موش بررسی گردید.

Overall opiate withdrawal score = (no. of Jumping×0.1)+(no. of Wet dog shakes)+(no. of Strop tail) + (% Weight loss × 5) + (Diarrhea×2)+(Ptosis)+(Teeth chattering) + (Genital grooming × 2) + (Irritability) + (Chewing)

تعداد حجم نمونه با توجه به دو گروه کافئینی و نالوکسانی و چهار زیر گروه در هر یک از گروه‌ها و تعداد ۸-۱۲ عدد نمونه در هر زیر گروه حدود ۸۰ سر حیوان می‌باشد. زیر گروه‌های تحقیقی عبارت بودند از: زیر گروه اول، دست‌نخورده (Intact) که هیچ‌گونه تغییر خاصی بر روی موش انجام نمی‌شد، زیر گروه دوم (شم) که فقط مراحل جراحی تخریب هسته PGI انجام

روزهای بعد تا روز بیست و یکم به آب آشامیدنی موش‌ها اضافه می‌شد. برای از بین بردن مزه تلخ مرفین سوکروز ۳ درصد به آب آشامیدنی اضافه شد. موش‌های صحرایی گروه شاهد در شرایط یکسان از نظر درجه حرارت، نور محیط و دسترسی به غذا نگهداری می‌شدند، ولی آب آشامیدنی آنها فاقد سوکروز و مرفین بود. برای ایجاد تخریب در هسته PGI پس از بیهوش کردن موش‌ها با تزریق کتامین، حیوان به داخل دستگاه استریوتاکسی ناریشیگه، ژاپن<sup>۱</sup> منتقل می‌گردید. به کمک دستگاه استریوتاکسی مختصات هسته پاراژینگانتوسولولاریس (۱۱/۹۶-۱۱/۶۵ میلی متر در خلف برگما، ۱/۷-۱/۶ میلی متر در جانب خط وسط و ۱/۱-۹/۶ میلی متر به طرف عمق از سطح جمجمه) یافت و بر روی جمجمه حیوان به کمک سرمته دندانپزشکی سوراخی به قطر دو میلی متر ایجاد شد. از طریق سوراخ ایجاد شده الکترودهای مربوطه به طرف هسته PGI فرستاده می‌شد. پس از قرار گرفتن الکترودها در هسته PGI با اعمال جریان ۱/۵ آمپر در حدود ۱۵-۱۰ ثانیه هسته تخریب می‌گردید. پس از این مرحله الکترودها خارج و پوست سر حیوان بخیه زده می‌شد. با به هوش آمدن موش‌ها دوره بهبودی را که حدود دو روز بود طی کرده و وارد مراحل آزمایشات می‌شدند. در گروه شم<sup>۲</sup> فقط مراحل جراحی انجام گرفته ولی تخریب هسته انجام نمی‌گرفت.

برای بررسی و مطالعه رفتاری وابستگی معمولاً از هر گروه ده تایی موش صحرایی که مصرف مزمن مرفین را شروع می‌کردند بیست و یک روز پس از آغاز مصرف، به یک موش برای بررسی وابستگی به مرفین، نالوکسان (۲ میلی گرم بر کیلوگرم) به روش زیر جلدی

<sup>3</sup> - Graded signs.

<sup>4</sup> - Chocked signs.

<sup>1</sup> - Narishige, Japan.

<sup>2</sup> - Sham.

### نتایج

اثر تخریب هسته پارازیگانتوسلولاریس بر پارامترهای رفتاری سندرم ترک حاصل از تزریق نالوکسان علائم سندرم ترک نالوکسان شامل اسهال، روی هم افتادن پلک، دندان قروچه، تمیز کردن آلت تناسلی، بی‌قراری، حرکت سگ خیس، راست شدن دم، پریدن و کاهش وزن بود که به ترتیب با درصدهای ۳۶/۶، ۶۰، ۷۶/۶، ۵۳/۳، ۸۳، ۴۰، ۴۳/۳، ۹۰ و ۴۰ به وقوع پیوست. از بین این علائم تخریب یک طرفه هسته PGI فقط بر روی علامت روی هم افتادن پلک به میزان معنی‌داری ( $p < 0.001$ ) موثر بود (جدول ۱). هم‌چنین تخریب دو طرفه هسته PGI توانست علائم غیرقابل درجه‌بندی روی هم افتادن پلک و دندان قروچه را کاهش معنی‌دار دهد و از علائم قابل درجه‌بندی شونده علامت پریدن به صورت مشخص ( $p < 0.05$ ) کاهش یافت (جدول ۱).

می‌گرفت ولی هسته تخریب نمی‌شد، گروه‌های سوم و چهارم که پس از جراحی به ترتیب با اعمال جریان الکتریکی به داخل هسته PGI به صورت یک طرفه و دوطرفه تخریب هسته صورت می‌گرفت. برای انجام محاسبات آماری، داده‌های رفتاری قابل درجه‌بندی به صورت تعداد رفتار بروز کرده در واحد زمان در هر موش ثبت می‌شد. سپس به دنبال تایید پارامتریک بودن بروز رفتارهای سندرم ترک، تعداد بروز رفتارها در گروه‌های مختلف به کمک آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون توکی مقایسه می‌گردید. مقایسه معنی‌داری داده‌ها بین رفتارهای غیر قابل شمارش، درصد بروز رفتار در گروه‌های مختلف با آزمون کای دو صورت گرفت. در هر دو نوع آزمون مورد استفاده  $p < 0.05$  به عنوان سطح معنی‌داری انتخاب گردید.

جدول شماره ۱. مقایسه بروز علائم سندرم ترک نالوکسان بدنبال تخریب یک طرفه و دوطرفه هسته PGI

| گروه‌ها           | دست نخورده  | شم           | تخریب یک طرفه هسته PGI | تخریب دو طرفه هسته PGI |
|-------------------|-------------|--------------|------------------------|------------------------|
| در صد بروز علائم  |             |              |                        |                        |
| روی هم افتادن پلک | ۶۰ ± ۵/۸۹   | ۵۴ ± ۶/۲۵    | ۱۶ ± ۱۱/۱ **           | ۱۰ ± ۷ **              |
| دندان قروچه       | ۷۶/۶ ± ۵/۶۳ | ۶۴/۸ ± ۵/۲۹  | ۶۲/۲ ± ۵/۷۵            | ۲۷/۵ ± ۹/۵ *           |
| پریدن             | ۱۳/۷ ± ۰/۹۲ | ۱۱/۸۵ ± ۰/۷۸ | ۱۲/۴ ± ۰/۶۶            | ۸/۲۶ ± ۰/۳۵ *          |

\* و \*\* به ترتیب p کوچک‌تر از ۰/۰۵ و ۰/۰۰۱ بین گروه دست نخورده و گروه مورد نظرمی‌باشد.

درصد بروز رفتارهای فوق به ترتیب ۳۶/۶، ۶۰، ۷۶/۶، ۵۳/۳، ۸۳، ۴۰، ۴۳/۳، ۹۰ و ۴۰ بود. تخریب یک طرفه هسته PGI بر هیچ کدام از رفتارهای سندرم ترک موثر نبود، اما تخریب دوطرفه هسته PGI به طور معنی‌داری چهار علامت اسهال، روی هم افتادن پلک، دندان قروچه، تمیز کردن آلت تناسلی، بی‌قراری و دندان قروچه را کاهش داد (جدول ۲).

اثر تخریب هسته پارازیگانتوسلولاریس بر پارامترهای رفتاری سندرم ترک حاصل از تزریق کافئین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم درون پری‌تونی) در موش‌های معتاد به مرفین سبب بروز علائم سندرم ترک مرفینی اسهال، روی هم افتادن پلک، دندان قروچه، تمیز کردن آلت تناسلی، بی‌قراری، حرکت سگ خیس، راست شدن دم، پریدن و کاهش وزن گردید.

جدول شماره ۲. مقایسه بروز علائم سندرم ترک کافئین بدنبال تخریب یک طرفه و دوطرفه هسته PGi

| تخریب دو طرفه هسته PGi | تخریب یکطرفه هسته PGi | شم          | دست نخورده  | گروه‌ها              | درصد بروز علائم |
|------------------------|-----------------------|-------------|-------------|----------------------|-----------------|
| ۲۶/۶ ± ۱۰/۵ ***        | ۹۰ ± ۶/۱              | ۸۵ ± ۷      | ۹۳/۳ ± ۶/۱  | اسهال                |                 |
| ۳۶ ± ۶/۸ ***           | ۸۰ ± ۴/۲              | ۸۲ ± ۴/۳    | ۸۰ ± ۳/۹    | تمیز کردن آلت تناسلی |                 |
| ۳۳/۳ ± ۱۱/۰۷ **        | ۹۰ ± ۶/۶۱             | ۸۳/۲ ± ۷/۶۵ | ۹۶/۶ ± ۶/۴۵ | بی‌قراری             |                 |
| ۴۶ ± ۵/۳۷ *            | ۷۳ ± ۵/۱۳             | ۶۵ ± ۵/۲۳   | ۷۰ ± ۵/۱۸   | دندان‌قروچه          |                 |

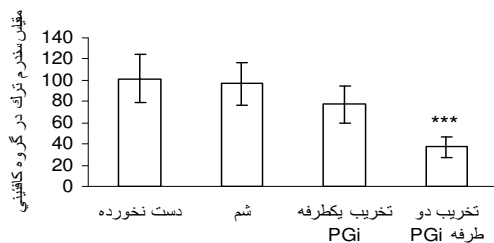
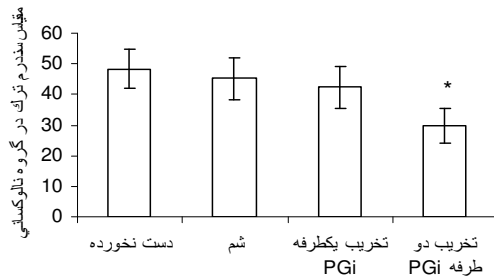
\*\*\*، \*\*، \* به ترتیب p کوچک‌تر از ۰/۰۵، ۰/۰۱ و ۰/۰۰۱ بین گروه دست نخورده و گروه مورد نظری باشد.

### بحث

در این مطالعه مرفین به صورت خوراکی جهت معتاد کردن موش‌ها تجویز شد. چون حیوان آزادانه به ماده مخدر دسترسی دارد، بنابراین وابسته شدن موش‌ها به وابستگی انسان‌ها نزدیک‌تر است (۱۶). در آزمایشات اولیه این تحقیق پارامترهای رفتار سندرم ترک با تجویز نالوکسان به دست آمدند که در مقایسه با یافته‌های دیگران با کمی تفاوت تقریباً مشابه هستند (۳). چون در کار این تحقیق مقایسه رفتارهای سندرم ترک بین گروه‌های نالوکسان گرفته و کافئین گرفته انجام می‌پذیرد (چه در حالت تخریب یا عدم تخریب هسته PGi)، بخاطر کاهش خطای مقایسه داده‌ها، در موش‌های یک جنس و مشابه سندرم ترک نالوکسان و کافئین ایجاد شده است.

گزارشات موجود نشان داده‌اند که یک افزایش فعالیت الکتریکی در هسته PGi در هنگام بروز رفتارهای سندرم ترک مرفین رخ می‌دهد (۶، ۷). مشخص شده است که این افزایش فعالیت از طریق تاثیر بر سیستم سمپاتیک و پاراسمپاتیک در ساقه مغز نقشی اساسی در بروز رفتارهای سندرم ترک دارد (۶). نتایج تحقیق ما نشان داد که تخریب هسته PGi می‌تواند در بروز این رفتارها چه به وسیله نالوکسان و چه به وسیله کافئین اثر کاهشی قابل توجهی بگذارد. این کاهش بارز در بروز رفتارها در راستای داده‌های حاصل از محققینی

مقایسه اثر تخریب یک طرفه و دوطرفه هسته PGi بر مقیاس کلی بروز رفتارهای سندرم ترک ناشی از تزریق نالوکسان و کافئین همان طور که در شکل ۱ قسمت A و B مشاهده می‌گردد، نشان می‌دهد که به طور کلی تخریب یک طرفه هسته PGi بر میزان بروز رفتارهای سندرم ترک<sup>۱</sup> موثر نبوده است. اما تخریب دو طرفه هسته مذکور قادر است بروز این رفتارها را در گروه تزریقی با نالوکسان و گروه تزریقی با کافئین کاهش معنی‌داری بدهد که این معنی‌داری در گروه کافئینی بارزتر می‌باشد ( $p < 0.001$ ).



نمودار. مقایسه میزان بروز رفتارهای سندرم ترک در گروه‌هایی که با نالوکسان و کافئین سندرم ترک را نشان داده‌اند.

(\* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.001$ )

<sup>1</sup> - Overall opiate withdrawal syndrome.

است که افزایش فعالیت PGi را در بروز رفتارها موثر می‌دانند (۲، ۳). هم‌چنین با توجه به ارتباط متقابل سیستم آدنوزینی و اویپوئیدی که از طریق مسیر سیگنالینگ مشترک (بالا بردن فعالیت آدنوزین منوفسفات حلقوی) در هسته PGi عمل می‌کنند، محققان نشان داده‌اند که آنالوگ‌های دو سیستم اگرچه گیرنده مجزا دارند اما واکنش‌های بعد رسپتوری مشابه داشته و به این ترتیب آنتاگونیست‌های دو سیستم می‌توانند در سیستم مقابل سندرم ترک ایجاد نمایند (۸، ۱۱). یافته‌های مذکور می‌توانند مویید نتایج حاصل از آزمایشات این تحقیق باشند که در آن کاهش بروز رفتارهای سندرم ترک مرفینی به دنبال تخریب هسته PGi در دو گروه تزریق نالوکسان و تزریق کافئین مشاهده شده است. عدم تغییر معنی‌دار رفتارهای سندرم ترک به دنبال تخریب یک طرفه هسته PGi مؤید این نکته است که نقش این هسته در بروز علائم سندرم ترک، به خصوص در علائم ترک حاصل از تزریق نالوکسان به صورت دو طرفه اعمال می‌شود. در تایید این مسئله می‌توان به چگونگی بروز رفتارهای شبه سندرم ترکی اشاره کرد که توسط دیگر محققان با تحریک الکتریکی هسته‌های PGi به صورت دو طرفه ظهور کرده است (۱۹-۱۷). در حقیقت به طور مصنوعی با بالا بردن فعالیت الکتریکی هسته‌های PGi در موش‌های غیر معتاد توانسته‌اند رفتارهای سندرم ترک را بروز دهند. از طرف دیگر می‌توان گفت عدم تاثیر کافی تخریب یک طرفه هسته PGi بر روند بروز رفتارهای سندرم ترک حاصل از آزمایشات این تحقیق و هم‌چنین فعالیت بیش از حد سیستم‌های سمپاتیک و پاراسمپاتیک در ارگان‌های خاص تحت تاثیر فعالیت بالای هسته PGi در طی سندرم ترک (۵)، شاید دلیلی برای عدم توانایی تخریب یک طرفه هسته PGi در بالا بردن فعالیت این سیستم‌ها به حد کافی باشد، اگرچه

رابطه متقابل اثر تقویتی هسته‌های PGi بر یگدیگر و سیستم‌های مربوطه را نمی‌توان از نظر دور داشت. به هر حال مقایسه داده‌های سندرم ترک نالوکسان و کافئین نشان می‌دهد که درصد کاهش بروز این علائم به دنبال تخریب دو طرفه هسته PGi در گروه سندرم ترک کافئینی بیشتر از گروه نالوکسان می‌باشد. به طوری که از ۹ علامت سندرم ترک بروز کرده با نالوکسان فقط سه علامت بی‌قراری، روی هم افتادن پلک و دندان قروچه کاهش معنی‌دار پیدا کرده‌اند، ولی از شش علامت سندرم ترک بروز کرده با کافئین چهار علامت اسهال، تمیز کردن آلت تناسلی، دندان قروچه و بی‌قراری تحت تاثیر معنی‌دار تخریب دو طرفه هسته PGi قرار گرفته‌اند. این بدان معنی است که اگرچه نقش هسته PGi در بروز علائم سندرم ترک نالوکسان بیشتر است، اما حذف این هسته بروز علائم سندرم ترک کافئینی را بیشتر تحت تاثیر قرار می‌دهد. تایید این مطلب مقایسه مقیاس کلی سندرم ترک اویپوئیدی در دو گروه نالوکسان و کافئین می‌باشد که نشان داد تخریب دو طرفه هسته PGi در گروه کافئینی بیشتر از گروه نالوکسان می‌تواند بروز علائم سندرم ترک را تحت تاثیر قرار دهد.

### نتیجه گیری

به طور کلی نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که روند بروز علائم سندرم ترک ناشی از تزریق کافئین نسبت به نالوکسان تنوع کمتری داشته و تخریب دوطرفه هسته PGi، می‌تواند در بروز رفتارهای سندرم ترک به خصوص علائم سندرم ترک ناشی از تزریق کافئین تاثیر معنی‌دار بگذارد. این یافته‌ها اگرچه اطلاعات پایه‌ای اعتیاد هستند اما به هر حال در یافتن جایگاه‌های اصلی مغز که در پدیده وابستگی نقش دارند جهت

9. Robin W, et al. The nucleus paragigantocellularis and opiate withdrawal-like behavior. *J Biomed Sci* 2000;7: 270-278.

10. Cailles S, Espejo EF, Koo GF, Stinus L. Dorsal and median raphe serotonergic system lesion does not alter the opiate withdrawal syndrome. *Pharmacol Biochem Behav* 2002;72: 979-986.

11. Dionyssopoulos T, Hope W, Coupar IM. Effect of adenosine analogues on the expression of opiate withdrawal in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1992; 42: 201-206.

12. Michalska E, Male D. Agonist and antagonists of adenosine receptors and morphine withdrawal syndrome in rats. *Pol J Pharmacol* 1993; 45: 1-9.

13. Zarrindast MR, Naghipour B, Roushan-Zamir F, Shafaghi B. Effect of adenosine receptor agents on the expression of morphine withdrawal in mice. *Eur J Pharmacol* 1997; 369: 17-22.

14. Hack SP, Christie MJ. Adaptation in adenosine signaling in drug dependence: therapeutic implications. *Crit Rev Neurobiol* 2003; 15: 234-74.

15. Venetia Z, et al. The neuropeptide galanin modulates behavioral and neurochemical signs of opiate withdrawal. *Neuroscience* 2003; 22: 9028-9033.

16. Badavy AA, Evans CM. Production of tolerance and physical dependence in the rat by simple administration of morphine in drinking water. *Br J Pharmacol* 1982; 75: 485-491.

17. Peart JN, Gross GJ. Cross-talk between adenosine and opioid receptors. *Drug Nwes Perspect* 2005; 4: 237-42

18. Kaplan GB, Leite-Morris KA, Sears MT. Alteration of adenosine A1 receptors in morphine dependence. *Brain Res* 1994; 657: 347-350.

19. Aley KO, Green PG, Levine JD. Opioid and adenosine peripheral antinociception are subject to tolerance and withdrawal. *J Neurosci* 1995; 15: 8031-8038.

درمان این بیماران کمک موثری می‌نمایند، اگرچه مصرف کمتر کافئین یا ترکیبات مشابه را در طی درمان بیماران معتاد نمی‌توان از نظر دور داشت.

## منابع

1. Dizgah IM, Karimian SM, Zarrindast MR, Sohanaki H. Attenuation of morphine withdrawal signs by a D1 receptor agonist in the locus coeruleus of rats. *Neuroreport* 2005; 15: 1683-6.

2. Johnson AD, Peoples J, Stornetta RI, Van Bockstaele EJ. Opioid circuits originating from the nucleus paragigantocellularis and their potentiation role in opiate withdrawal. *Brain Res* 2002; 955: 72-84.

3. Rasmussen K, Beitner DB, Krystal JH, Aghajanian GK, Nestler EJ. Opiate withdrawal and the rat locus coeruleus: behavioral, electrophysiological and biochemical correlates. *J Neurosci* 1990; 10: 2308-2317.

4. Haghparast A, Semnianian S, Fathollahi Y. Morphine tolerance and dependence in the nucleus paragigantocellularis: Single unit recording study in vivo. *Brain Res* 1998; 814: 71-77.

5. Rasmussen K, Martin H, Berger JE, Seager MA. The mGlu5 receptor antagonist MPEPE attenuate behavioral signs of morphine withdrawal and morphine-withdrawal-induced activation of locus coeruleus neurons in rats. *Neuropharmacology* 2005;2:173-80.

6. Khalili M, Semnianian S, Fathollahi Y. Caffeine increase paragigantocellularis neuronal firing rate and induces withdrawal signs in morphine-dependent rats. *E J Pharmacol* 2001; 412: 239-245.

7. Saiepour MH, Semnianian S, Fathollahi Y. Occurrence of morphine tolerance and dependence in the nucleus paragigantocellularis neurons. *E J Pharmacol* 2001; 412: 85-92.

8. McClung CA, Nestler EJ, Zachariou V. Regulation of gene expression by chronic morphine and morphine withdrawal in the locus ceruleus and ventral tegmental area. *J Neurisci* 2005;25: 6005-15.

## Effect of nucleus paragigantocellularis destruction on Caffeine and Naloxone withdrawal signs precipitation in male rats

Khalili Najaf abadi M<sup>7</sup>, Jalali Nadoshan MR<sup>8</sup>, Sahraei H<sup>9</sup>, Norooz zadeh A<sup>10</sup>

### Abstract

**Introduction:** It is showed that the activity of paragigantocellularis (PGi) nucleus is diminished in addict animals, but in contrast this activity was augmented during withdrawal period. Also, regarding interrelation of opiate and adenosine systems, it was obvious that in each system not only the specific antagonists but also the contrast antagonists system could produce withdrawal signs. In this study the role of PGi nucleus in precipitation of withdrawal signs induced by opiate and adenosine antagonists was investigated.

**Materials and Methods:** In this experimental study, dependency was induced by escalating doses of morphine via drinking water which were prescribed to the animals during a 21 days period. Then addicted rats were subjected to four groups: 1-Intact 2-Sham 3-unilateral PGi destruction and 4-bilateral PGi destruction. Withdrawal signs were induced by 1-Naloxone (2 mg/kg sc.) and 2-Caffeine (50 mg/kg ip.) administration in each group. Data was gathered and then analyzed using one way ANOVA, Tukey and Chi square tests. P<0.05 was considered significant.

**Results:** Naloxone withdrawal signs were consisted of diarrhea, ejaculation, teeth chattering, ptosis, irritability, wet dog shake, strop tail, jumping and weight loss. Following bilateral PGi destruction there was a marked attenuation in three signs of irritability, teeth chattering and jumping signs. The number of withdrawal signs which were produced by Caffeine administration were less than Naloxone (diarrhea, ejaculation, teeth chattering, chewing, irritability and jumping). However, destruction of PGi nucleus (bilateral) diminished four signs including: diarrhea, ejaculation, teeth chattering, and irritability.

**Conclusion:** The present study showed that the withdrawal signs precipitated with Caffeine are less different than Naloxone, and the bilateral PGi destruction could markedly attenuate these signs in Caffeine group more than Naloxone ones.

**Key words:** Opiate withdrawal signs, paragigantocellularis nucleus, Caffeine, Naloxone

<sup>7</sup> - Assistant professor (Ph.D), Departmentt of Physiology, School of medicine, Shahed University.

<sup>8</sup> -Associate professor, Departmentt of Phatology, School of medicine, Shahed University.

<sup>9</sup> -Assistant professor (Ph.D), Departmentt of Physiology, School of medicine, Baqiyatallah University.

<sup>10</sup> -Instructor, Department of Physiology, School of medicine, Baqiyatallah University.