

## بررسی اثر تزریق داخل صفاقی کلونیدین بر علائم قطع مصرف مرفین در موش های صحرائی نر

### وابسته به مرفین

حسین محمدپورکارگر<sup>۱</sup>، مهناز کسمتی<sup>۲</sup>، هادی فتحی مقدم<sup>۳</sup>

### چکیده

سیستم آدرنرژیک اهمیت زیادی در ایجاد وابستگی و همچنین در بروز علائم ترک دارد. کلونیدین میتواند بعضی از علائم ترک در حیوانات وابسته به مرفین را تحت تاثیر قرار دهد اما در باره این مورد که کدام علائم بیشتر تحت اثر قرار میگیرند، گزارشهای متناقضی وجود دارد. در تحقیق حاضر اثر تزریق کلونیدین به عنوان آگونیست گیرنده های آلفا دو بر ایجاد علائم ترک مورد بررسی قرار گرفته است. حیوانات به چهارگروه تقسیم شدند: گروه کنترل و سه گروه آزمایشی که به ترتیب 0.02 mg/kg، 0.2mg/kg و 2mg/kg کلونیدین دریافت کردند. برای ایجاد وابستگی از مرفین و برای ایجاد علائم ترک از نالوکسان استفاده شد. علائم قطع مصرف به مدت نیم ساعت مورد بررسی قرار گرفتند.

نتایج نشان داد که در حیوانات معتاد، تزریق داخل صفاقی کلونیدین باعث کاهش معنی داری در علائم لرز بدن در دوز 0.02mg/kg با (P≤0.02)، در دوز 0.2mg/kg با (P≤0.04) و در دوز 2mg/kg با (P≤0.002)، دفعات دفع در مقادیر 0.02mg/kg با (P≤0.015)، 0.2mg/kg با (P≤0.015) و 2mg/kg با (P≤0.039)، جویدن در مقادیر 0.02mg/kg با (P≤0.0001)، 0.2mg/kg با (P≤0.001) و 2mg/kg با (P≤0.001)، تکان شدید بدن در دوز 0.02mg/kg با (P≤0.026) و دوز 0.2mg/kg با (P≤0.011) و دوز 2mg/kg با (P≤0.034)، دندان قروچه در دوز 0.02mg/kg با

(P≤0.02)، در دوز 0.2mg/kg با (P≤0.01) و دوز 2mg/kg با (P≤0.02) گردید. این دارو در دوز 2mg/kg تعداد روی دو پا ایستادن (P≤0.02) و تعداد پرش (P≤0.005) را افزایش داد. کلونیدین در سه دوز نتوانست اثر معنی داری بر روی تعداد انزال، تعداد لرز پاهای جلویی و رفتار تیمار کردن، ایجاد کند. نتایج بدست آمده مشخص کرد که کلونیدین اثر کاهنده بر تمام علائم نداشته و در دوز بالا بعضی علائم را افزایش میدهد که احتمالاً می توان به اثر این دارو بر گیرنده های آلفا یک و یا ایمیدازولینی نسبت داد. احتمال می رود اثر کاهشی کلونیدین بر علائم ترک، به علت کاهش رهایی نورآدرنالین و یا افزایش رهایی اویپوئیدهای درون زا و یا کاهش فعالیت الکتریکی هسته های مغزی باشد.

**کلمات کلیدی:** مرفین، کلونیدین، سندرم ترک اعتیاد، تزریق داخل صفاقی

### مقدمه

اوپیوئیدها از گیاه خشخاش [*Papaver somniferum*] بدست می آیند و باعث ایجاد تخدیر و یا نشنگی و یا اعتیاد در فرد می شوند. استفاده مکرر از مواد مخدر ایجاد وابستگی جسمی می کند. وابستگی جسمی عبارت از حالتی است که در اثر استفاده مکرر از دارو، نوعی سازش به دارو بوجود می آید و در واقع بدن به دارو عادت می کند، بطوریکه در اثر عدم استعمال دارو، شخص به اختلالات شدید جسمی دچار شده و علائم ترک ظاهر می شود [۱]. وابستگی جسمی عامل موثری در تقویت اثر وابستگی روانی به دارو و گرایش به آن

۱- دانشگاه آزاد اسلامی دامغان، گروه زیست شناسی

۲- دانشگاه شهید چمران دانشکده علوم، گروه زیست شناسی

۳- دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، دانشکده پزشکی گروه

فیزیولوژی

میتواند بعضی از علائم ترک در حیوانات وابسته به مرفین را تحت تاثیر قرار دهد [۱۴، ۳۶] اما در باره این مورد که کدام علائم بیشتر تحت اثر قرار میگیرند، گزارشهای متناقضی وجود دارد [۱۱].

در تحقیق حاضر اثر تزریق کلونیدین به عنوان آگونیست گیرنده های آلفا دو بر ایجاد علائم ترک شامل تعداد لرز بدن (*Body tremor*)، تعداد دفع مدفوع (*Defecation*)، تعداد روی دو پا ایستادن (*Standing on feet*)، جویدن (*chewing*)، تکان شدید بدن (*Wet dog shakes*)، تیمار کردن (*Grooming*)، دندان قروچه (*Teeth chattering*)، تعداد پرش (*Jumping*)، تعداد انزال (*Ejaculation*) و تعداد لرز پاهای جلویی (*Paw tremor*)، بررسی قرار گرفته است [۸، ۱۰، ۱۵، ۱۶].

### مواد و روش کار

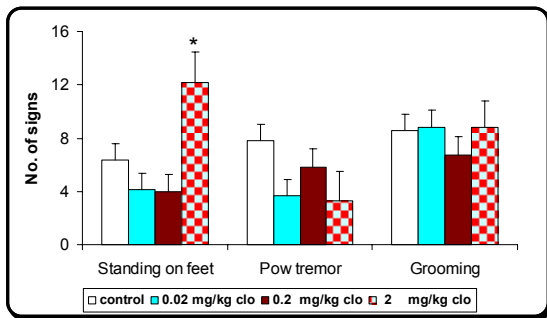
در این مطالعه تجربی، از ۲۸ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد N-MRI با وزن  $20 \pm 180$  گرم استفاده گردید. حیوانات تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی قرار داشتند. موش صحرایی نر در گروه های ۷ تایی و در دمای  $22 \pm 2$  درجه نگهداری شده و دسترسی آزادانه به آب و غذای فشرده مخصوص [پلیت] داشتند.

در این تحقیق از داروهای مرفین سولفات (آمپول 10mg، شرکت تولید دارو)، نالوکسان هیدروکلراید (آمپول 4mg، شرکت تولید دارو)، کلونیدین کلراید (ساخت شرکت سیبا گایگی هلند) استفاده شد. در کلیه آزمایشها، کلونیدین بطور داخل صفاقی تزریق گردید. برای تزریق داخل صفاقی، کلونیدین در سالین نرمال حل شده و غلظتهای 0.02mg/kg، 0.2mg/kg و 2mg/kg، در روز آزمایش تهیه می شدند. تزریق دارو یک ساعت قبل از آزمایش های مربوطه صورت گرفت. حیوانات به چهارگروه تقسیم شدند: ۱- کنترل ۲- گروه آزمایشی دریافت کننده کلونیدین 0.02mg/kg ۳- گروه آزمایشی دریافت کننده کلونیدین 0.2mg/kg ۴- گروه آزمایشی دریافت کننده

پس از ترک اعتیاد می باشد. علائم ایجاد شده بستگی به درجه وابستگی به دارو دارد. در ایجاد وابستگی به مرفین سیستم های مختلف نوروترانسمیتری از جمله سیستم گلوتامات ارژیک [۵] و گابا ارژیک [۶] و دوپامین ارژیک [۷] و سروتونین ارژیک [۹، ۸] دخالت میکنند. مشخص شده است سیستم ادرنرژیک اهمیت زیادی در ایجاد وابستگی و همچنین در بروز علائم ترک دارد [۱۰]. برای کاهش وابستگی و علائم ترک از دارو های مختلفی استفاده میگردد [۱۱]. با توجه به این که انتقالات نورآدرنالین مغزی نقش مهمی در ایجاد سندرم ترک ایفا می کند [۱۰].

بنابر این بنظر میرسد آگونیست های گیرنده های آلفا دو بتوانند علائم ترک را در حیوانات وابسته به مرفین کاهش دهند. کلونیدین آگونیستی است که اثر خود را از طریق گیرنده های آلفا دو آدرنوسپتور، اعمال می کند. این دارو از سد خونی-مغزی براحتی عبور کرده و وارد مغز می گردد. در انسان باعث خواب آلودگی و کاهش بزاق دهان و کاهش فشار خون و توقف تنفس در موشهای سوری و صحرایی می شود [۱۲]. کلونیدین آزاد سازی نورآدرنالین را در CNS کاهش میدهد. این دارو در دوزهای بالا بر گیرنده های ادرنرژیک آلفا یک اثر می گذارد [۶]. در مغز، هسته ها و نواحی متعددی مثل آمیگدال (*Amygdala*)، اینسولا (*Insula*)، لوکوس سرولئوس، ناحیه خاکستری دورقنات بطنی یا *PAG* (*Periaqueductal Gray matter*)، هسته پاراژنیکا - نتوسلولاریس (*Paragigantocellularis*)، رافه مگنوس (*Raphe magnus*) و ناحیه قدامی پراپتیک (*Anterior preoptic*) در ایجاد علائم ترک نقش دارند [۱۲، ۲۳، ۲۴، ۲۵]. [۲۰]

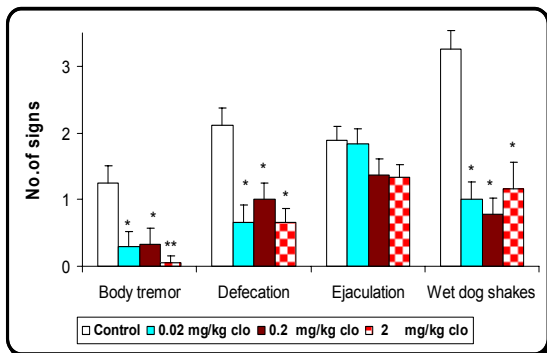
هسته لوکوس سرولئوس دارای تراکم بالایی از گیرنده آلفا دو و همچنین گیرنده های اوبیوئیدی میباشد [۱۳]. مطالعات نشان داده است که تزریق نالوکسان به موشهای وابسته به مرفین باعث افزایش فعالیت هسته لوکوس سرولئوس می گردد [۱]. افزایش فعالیت الکتریکی هسته لوکوس سرولئوس افزایش فعالیت سیستم نور ادرنرژیک را به همراه دارد [۱۰]. کلونیدین



نمودار ۱: مقایسه اثر تزریق داخل صفاقی کلونیدین بر تعداد علائم روی دو پا ایستادن، تعداد لرز پای جلویی و GROOMING در موش صحرائی نر وابسته به مرفین. تعداد علائم به مدت ۳۰ دقیقه بعد از تزریق 4 MG/KG نالوکسان ثبت گردید. همانطور که در نمودار مشخص است، کلونیدین در دوز 2 MG/ML افزایش معنی داری بر تعداد روی دو پا ایستادن در مقایسه نسبت با گروه کنترل ایجاد کرد. نتایج بصورت [MEAN+S.E] می باشند.

[ \* P≤0.05, N=7, ONE- WAY ANOVA, L.S.D POST HOC]

در علامت لرز بدن، کلونیدین سبب ایجاد کاهش معنی داری در دوز های 0.02mg/kg با (P≤0.02)، در دوز 0.2mg/kg با (P≤0.04) و در دوز 2mg/kg با (P≤0.002) گردید (نمودار ۲).



نمودار ۲: مقایسه اثر تزریق داخل صفاقی کلونیدین بر تعداد علائم لرز بدن، دفع مدفوع، انزال و WET DOG SHAKES در موش صحرائی نر وابسته به مرفین. تعداد علائم به مدت ۳۰ دقیقه بعد از تزریق نالوکسان [4 MG/KG] ثبت گردید. حیوانات کلونیدین رایک ساعت قبل از تزریق نالوکسان دریافت کردند. همانطور که در نمودار مشخص است، کلونیدین در سه دوز، همه علائم را بجز تعداد انزال، بطور معنی داری در مقایسه با گروه کنترل کم کرد. نتایج بصورت [MEAN+S.E] می باشند.

[\* P≤0.05, \*\* P≤0.01, N=7, ONE- WAY ANOVA , L.S.D POST HOC]

کلونیدین 2mg/kg برای ایجاد وابستگی بدنی حیوان به مرفین معتاد شدند [۱۷]. طریقه اعتیاد به این صورت بود که هر حیوان هر روز ۲ نوبت (۸ صبح و ۸ عصر) و به مدت ۴ روز به ترتیب، دوزهای 10، 20، 25 و 30 mg/kg مرفین را بصورت داخل صفاقی دریافت می کردند. در روز پنجم تک دوز 40mg/kg تزریق شده و جهت مشاهده علائم ترک بعد از نیم ساعت نالوکسان با دوز 20mg/kg بصورت داخل صفاقی تزریق گردید. حجم همه داروهای تزریقی ۱ میلی لیتر بود.

بعد از تزریق نالوکسان، علائم سندرم ترک مانند لرز پاهای جلوئی، تعداد پرش، تعداد دفع مدفوع، تعداد دندان قروچه، تعداد لرز بدن، تعداد انزال، تعداد روی دوپا ایستادن، تعداد جویدن، تیمار کردن و تکان شدید بدن به مدت نیم ساعت مورد بررسی قرار گرفتند.

## آنالیز آماری

داده ها توسط نرم افزار SPSS و به روش آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA) و با L.S.D post hoc مورد ارزیابی قرار گرفتند. مقادیر P کمتر از 0.05 قابل قبول تشخیص داده شد و داده ها بصورت Mean ±S.E.M نشان داده شده اند.

## نتایج

کلونیدین در دوز 2mg/kg باعث افزایش معنی داری (P≤ 0.02) در رفتار روی دو پا ایستادن گردید اما در سایر دوزها نتوانست اثر معنی داری در بروز این رفتار ایجاد کند ( نمودار ۱).

بررسی های آماری تفاوت معنی داری را در بین گروههای دریافت کننده کلونیدین در تعداد لرز پاهای جلوئی و رفتار تیمار کردن نشان نداد. لذا بنظر می رسد که گیرنده های آلفا دو در این رفتار دخالت نداشته و یا کلونیدین نتوانسته است که در این دوزها بر روی این علائم تاثیر گذار باشد ( نمودار ۱)

با (P≤0.0001) و 0.2mg/kg با (P≤0.001) و 2mg/kg با (P≤0.001) تعداد رفتار جویدن را بطور معنی داری کاهش داد (نمودار ۳).

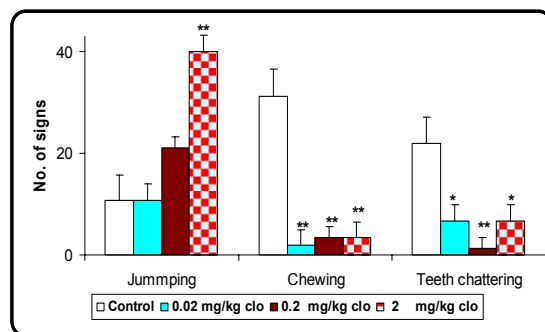
همچنین کاهش معنی داری در دوزهای 0.02mg/kg با (P≤0.02)، در دوز 0.2mg/kg با (P≤0.001) و دوز 2mg/kg با (P≤0.02) در تعداد دندان قروچه مشاهده شد (نمودار ۳).

### بحث

تجویز مزمن داروهای اوپیوئیدی باعث ایجاد وابستگی بدنی می شود [۱۸]. وابستگی بدنی عامل موثری در تقویت اثر وابستگی روانی به دارو و گرایش به آن پس از ترک اعتیاد می باشد. علائم ایجاد شده بستگی به درجه وابستگی به دارو داشته و هر چه وابستگی به دارو زیاد باشد، علائم مشاهده شده در اثر ترک نیز بیشتر خواهد بود [۱۹،۲۰]. بررسی های انجام شده نشان داده است که انتقالات نورآدرنالین مغزی نقش مهمی در ایجاد سندرم ترک ایفا می کنند [۱۰]. در مدت وابستگی به مرفین، آزادی نوروترانسمیتر نورآدرنالین کاهش می یابد در صورتی که هنگام ایجاد سندرم ترک، با افزایش فعالیت سیستم نورآدرنرژیک مغزی، رهایی نوروترانسمیتر نورآدرنالین در مغز نیز افزایش پیدا می کند [۶]. محققین گزارش داده اند که هنگام بروز علائم ترک تعداد گیرنده های آلفا دو مغزی نیز افزایش می یابد. فعال شدن گیرنده های آلفا دو پیش سیناپسی، باعث کاهش آزادی نورآدرنالین می شود [۲۲]. بنابر این با توجه به اهمیت فعالیت سیستم نورآدرنرژیک در ایجاد علائم ترک برای کاهش علائم از آگونیستهای گیرنده های آلفا دو استفاده می شود. کلونیدین یکی از داروهایی است که دارای خاصیت آگونیست نسبی بر گیرنده های آلفا دو می باشد. این دارو در دوزهای کم دارای اثرات آگونیستی و در دوزهای بالا اثرات آنتاگونیستی بر گیرنده های آلفا دو دارد [۱۲]. تزریق داخل صفاقی کلونیدین نتوانست در دوزهای پایین، کاهش معنی داری در تعداد روی دو پا ایستادن و تعداد پرش ایجاد کند ولی در دوز ۲ میلی گرم بر کیلوگرم تعداد این رفتارها را افزایش داد.

به عبارت دیگر کلونیدین نتوانست در هر سه دوز اثر قابل ملاحظه ای در تعداد لرز بدن ایجاد کند. در تعداد دفع کاهش معنی داری، در دوز 0.02mg/kg با (P≤0.015) و دوز 0.2mg/kg با (P≤0.039) و دوز 2mg/kg با (P≤0.015) مشاهده گردید (نمودار ۲). اما کلونیدین نتوانست اثر معنی داری بر روی تعداد انزال در سه دوز ایجاد کند (نمودار ۲). مقایسه آماری نشان داد که کلونیدین در مقادیر 0.02mg/kg با (P≤0.026)، دوز 0.2mg/kg با (P≤0.011) و دوز 2mg/kg با (P≤0.034) باعث کاهش معنی داری در تعداد رفتار تکان شدید بدن میشود. بنظر می رسد که گیرنده های آلفا دو در بروز این رفتار اهمیت دارند (نمودار ۲).

کلونیدین در دوز 2mg/kg باعث افزایش معنی داری در تعداد پرش (P≤0.005) گردید ولی در سایر دوزها اثر معنی داری نداشت (نمودار ۳). همچنین این دارو در دوزهای 0.02mg/kg



نمودار ۳: مقایسه اثر تزریق داخل صفاقی کلونیدین بر تعداد علائم پرش، جویدن و دندان قروچه در موش صحرایی نر وابسته به مرفین. حیوانات کلونیدین رایک ساعت قبل از تزریق نالوکسان [4MG/KG] دریافت کردند. علائم به مدت ۳۰ دقیقه بعد از تزریق نالوکسان ثبت گردید. همانطور که در نمودار مشخص است، کلونیدین در سه دوز، تعداد جویدن و دندان قروچه را در مقایسه با گروه کنترل بطور معنی داری کم کرد. ولی در دوز 2 MG/KG تعداد پرش را افزایش داد. نتایج بصورت [MEAN+S.E] می باشند.

[\* P≤0.05, \*\* P≤0.01, N=7, ONE- WAY ANOVA, L.S.D POST HOC]



داخل سلولی مشابهی استفاده می‌کنند و تحریک هر کدام باعث تغییر در مسیر cAMP می‌شود [۲۷]. تزریق آگونیست آلفا دو به هسته لوکوس سرولئوس باعث هیپر پلاریزاسیون می‌شود که با کمک انالوگ های cAMP و پروتئین کیناز C هیپر پلاریزاسیون از بین می‌رود [۲۸]. بنظر می‌رسد که کلونیدین با کاهش دادن cAMP نوروهای این هسته، فعالیت الکتریکی آنرا کم می‌کند. گفته می‌شود که کاهش فعالیت الکتریکی این هسته نقش مهمی در کاهش علائم ترک ایفا می‌کند [۲۵].

۴- اگر چه کلونیدین اثر خود را از طریق سیستم عصبی مرکزی و یا سیستم عصبی محیطی اعمال می‌کند [۲۹،۳۰،۳۱،۳۲]، اما عمده ترین اثرش بر علائم ترک، از طریق سیستم عصبی مرکزی می‌باشد [۲۹،۳۲]. در نخاع این دارو با کاهش انتقالات سیناپسی، بروز علائم ترک اعتیاد را کاهش می‌دهد [۳۳،۳۴]. هسته لوکوس سرولئوس حدود ۵۰٪ از نوروهای آدرنژیک مغزی را شامل می‌شود [۱۲] و فعالیت آن هنگام ایجاد علائم ترک افزایش می‌یابد [۳۳] و کلونیدین فعالیت الکتریکی آنرا مهار می‌کند [۳۵،۱۰]، لذا بنظر می‌رسد این دارو عمده اثر کاهشی خود را از این طریق اعمال می‌کند. با توجه به اینکه این هسته در ایجاد علائم پرش، روی دوپایاستادن، افتادگی پلک، Wet dog shakes و اسهال نقش مهمی دارد [۱۵]، احتمالاً تا حدودی اثر کلونیدین از طریق گیرنده های آلفا دو آن میانجیگری می‌شود. گزارش شده است که هسته لوکوس سرولئوس با دیگر هسته ها و نواحی مغزی مانند پارازیگانتوسلولاریس، هیپوکمپ، تالاموس، PAG و کورتکس مغزی روابط مهمی دارد [۱۱،۱۰]، بنابراین احتمال می‌رود با تزریق کلونیدین و کاهش فعالیت الکتریکی هسته لوکوس سرولئوس، فعالیت سایر هسته ها نیز بطور مستقیم یا غیرمستقیم تحت تاثیر گرفته [۳۵] و علائم ترک کاهش یابند. هرچند همه خروجی های این هسته اثر کلونیدین را میانجیگری نمی‌کنند [۳۷].

البته باید توجه کرد که ایجاد علائم ترک تنها مربوط به یک هسته نبوده بلکه شامل مسیرهایی با هسته های گوناگون می

با توجه به اینکه این دارو در بعضی از دوزها میتواند برگرنده های ایמידازولینی [۲۱] و در دوز های بالا، برگرنده های آلفا یک اثر کند [۱۱]، احتمال می‌رود کلونیدین توانسته است با اثر بر روی مرکز یا مراکز در CNS و فعال ساختن برگرنده هایی مثل آلفا یک و یا ایמידازولینی این رفتار را افزایش دهد. بنابراین این دارو می‌تواند در مقادیر بالا اثر تشدید کننده برخی علائم را داشته باشد. کلونیدین نتوانست اثر معنی داری در کاهش لرز پای جلویی و تعداد انزال و تعداد Grooming ایجاد کند. بنابر این بنظر می‌رسد فعال شدن برگرنده های آلفا دو بر بروز علائم فوق اثری نداشته و یا کلونیدین نتوانسته است در این دوزها بر روی این علائم تاثیر گذار باشد.

تزریق داخل صفاقی کلونیدین باعث کاهش تعداد جویدن، تعداد دفع، تعداد لرز بدن و دندان قروچه گردید. احتمالاً کلونیدین اثرات کاهشی خود را از چند طریق اعمال می‌کند:

۱- هنگام بروز علائم ترک در مغز رهایی نوروترانسمیترهای تحریکی مثل نورآدرنالین افزایش پیدا می‌کند که این دارو باعث کاهش رهایی آنها می‌گردد [۶،۱۳]. همچنین با توجه به اینکه تعداد برگرنده های آلفا دو در طول وابستگی دارویی به مرفین [۲۳] و هنگام بروز علائم ترک افزایش می‌یابد [۲۴]، بنابراین احتمال می‌رود با افزایش تعداد برگرنده های آلفا دو، اثر کلونیدین تسهیل شده و بدلیل کاهش رهایی نوروترانسمیترها، علائم ترک کاهش یابند.

۲- کاهش رهایی اویپوئیدهای درون زا در طول ایجاد وابستگی به مرفین، بعنوان ایجاد کننده علائم ترک نیز مطرح شده است. گزارش شده است کلونیدین می‌تواند رهایی اویپوئیدهای درون زا را افزایش دهد که با این کار شدت علائم کاهش می‌یابد [۲۵،۶].

۳- کلونیدین برای کاهش دادن علائم، از طریق مکانیسم های داخل سلولی نیز عمل می‌کند. مشخص شده است هنگام بروز علائم ترک، بیان ژن c-fos در هسته لوکوس سرولئوس [۲۶] و آمیگدال [۱۸] زیاد می‌گردد که کلونیدین می‌تواند بیان آن را کاهش دهد. همچنین کلونیدین و اویپوئیدها از افکتورهای



intracellular studies in brain slices. *Neuro Pharmacology*, 26: 789-800

5- Akoaka, H., Aston, Jones. 1991. Opiate withdrawal-induced hyper activity of LC neurons is substantially mediated by augmented excitatory amino acid input. *J Neuro Science*, 11, 3930-3939

6- AO, El-Kadi., Sharif, SI. 1997. The influence of chronic treatment with clonidine, yohimbine and idazoxan on morphine withdrawal. *Psychopharmacology [Berl]* 132, 67-73

7- Ata, R., Scheinin, M. 1999. Alpha 2-adrenergic agents in anesthesia. *Peptides*, 20: 479 – 84

8- Bear, M., Connors, B., Paradiso, M. 1996. *Neuroscience exploring the brain*, 4th edition; Brain Publisher, USA, 16-67

9- Bozarth, MA. 1994. Physical dependence produced by central morphine infusions: an anatomical mapping study. *Neuroscience Biobehavior Rev*, 18, 373-383

10- Britton, KT., Svensson, T., Schwartz, J., Bloom, FE., Koob, GF. 1984. Dorsal noradrenergic bundle lesions fail to alter opiate withdrawal or suppression of opiate withdrawal by clonidine. *Life Science*, 34, 133-9

11- Byland, D., Douglas, C., Hieble, E. 1999. International union of pharmacology nomenclature of adrenoceptors, *Pharmacology Rev*, 46, 121 – 135

12- Caille, S., Espejo, EF., Koob, GF., Stinus, L. 2002. Dorsal and median raphe serotonergic system lesion does not alter the opiate withdrawal syndrome. *Pharmacology Biochem Behavior*, 72, 979-86

13- Gabilondo, AM., Garcia-Sevilla, JA. 1995. Spontaneous withdrawal from long-term treatment with morphine accelerates the turnover of alpha 2-adrenoceptors in the rat brain: up-regulation of receptors associated with increased receptor appearance. *J Neurochem*, 64, 2590-7

14- Georges, F., Caille, S., Vouillac, C., Le Moine, C., Stinus, L. 2002. Noradrenaline release in rat locus coeruleus is regulated by both opioid and alpha[2] –adrenoceptors. *Pharmacology Res*, 45, 407-12

شود که هر یک در ایجاد علامت خاصی دخالت دارد [۳۲، ۲].  
[۳۸، ۳]. مثلاً هسته رافه مگنوس و ناحیه قدامی پراپتیک در رفتار *Wet dog shakes* و هسته پارازیگانتو سلولاریس در علائم دندان قروچه، *Wet dog shakes* و پنجه کشیدن [۳۸] و پارازیگانتو سلولاریس جانبی در لرز پاهای جلویی، *Wet dog shakes* و انزال [۲] و ناحیه خاکستری دورقنات بطنی در علامت روی دوپایاستادن [۳۲] دخالت دارند. باتوجه به اینکه تزریق کلونیدین به داخل هسته لوکوس سروئوس بر بروز برخی علائم بی تاثیر است [۱۴] بنظر می رسد گیرنده های آلفا دو سایر هسته های مغزی از جمله پارازیگانتو سلولاریس جانبی [۳] در میانجیگری اثر کلونیدین نقش مهمی را دارا می باشند.

## منابع

۱- فتح الهی، یعقوب، سمنانیان، سعید. ۱۳۷۸. اثر تزریق L-Arg و L-NAME به داخل هسته اکومبسن بر ایجاد و رفع ترجیح مکانی در موشهای صحرایی وابسته به مرفین، *مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی*، سال چهارم [شماره ۲]، صفحه ۱۸-۱۳

۲- فتحی مقدم، هادی، محمدپورکارگر، حسین، کسیمی، مهناز. ۱۳۸۴. اثر تخریب الکتریکی هسته پارازیگانتوسلولاریس جانبی بر علائم قطع مصرف مرفین در موش صحرایی نر وابسته به مرفین، *مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان* جلد ۴، شماره ۳، تابستان، صفحه ۱۵۷-۱۵۲

۳- کسیمی، مهناز، محمدپورکارگر، حسین، فتحی مقدم، هادی. ۱۳۸۴. نقش گیرنده های آلفا دو آدرنرژیک هسته پارازیگانتوسلولاریس جانبی بر برخی علائم قطع مصرف مرفین در موش صحرایی نر، *مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی* جلد ۹، شماره ۱، صفحه ۷۹-۷۵

4- Aghajanian, GK., Wang, Y. 1987. Alpha-2 adrenergic opiate effector mechanisms in the LC:



- morphine withdrawal symptoms in the rat, *J Neuroscience*, 621-8
- 25- Maze, M., tranquelli, W. 1991. Adreceptor Agonist: Defining the role in clinical Anesthesia. *Anesthesiology*, 74, 585 – 605
- 26- Melichar, J., Daghih, MR. 2001. Addiction and withdrawal *Psychopharmacology unite. UK Curr Opioid Pharmacology*, 84 – 90
- 27- Nestler, EJ. The brain and opiates. 1996. *Neuron*, 866-900
- 28- Pinelly, A., Trivolsio, S. 1997. Quantative evaluation of opioid withdrawal signs in rats repeatedly treated with morphine and injected with naloxone in the absence or presence of clonidine, *J Pharmacology Toxicology Met*, 38, 117-131
- 29- Rany, D R. 1995. *Pharmacology*, Church hill living stone Publisher, 650-680
- 30- Rasmussen, K. 1995. The role of LC and NMDA and AMPA receptors in opiate withdrawal. *Neuro Psycho Pharmacology*, 13, 295-300
- 31- Rodriguez, AM., Pinazoj, M. 1999. Effect of SCH 23390, raclopride and huloiperidol on morphine induced withdrawal aggression in male rats, *Pharmacology Biochemistry Behavior*, 64, 123 –130
- 32- Rolffolo, R., Andrew, J. 1991. Structure and function of  $\alpha$  - Adrenoceptor, *Pharmacology Exp Ther*, 43, 475 – 505
- 33- Sinchaisuk, S., Ho, IK., Rockhold, RW. 2002. Focal kappa-opioid receptor-mediated dependence and withdrawal in the nucleus paragigantocellularis, *Pharmacology Biochem Behavior*, 74, 241-52
- 34- Taylor, JR., Elsworth, JD., Garcia, EJ., Grant, SJ., Roth, RH., Redmond ,DE. 1988. Clonidine infusions into the locus coeruleus attenuate behavioral and neurochemical changes associated with naloxone-precipitated withdrawal *Psychopharmacology [Berl]*, 121-34
- 35- Taylor JR, Punch LJ, Elthworth JD. 1998. A comparison of effect of clonidine and CNTX infusion into LC and the amygdala in naloxon-precipitated opiate withdrawal in rat. 128, 133-142
- 15- Hamlin, A., Buller, KM., Day, TA., Osborne, PB. 2001. Peripheral withdrawal recruits distinct central nuclei in morphine-dependent rats. *Neuropharmacology*, 41, 574-81
- 16- Hawranlo, A., Serafinim, A. 1999. Anti analgesia and reduce a nociception from supraspinally administration  $\beta$ -endorphin in stressed rat: dependence on spinal CCK via CCK B receptors. *Neuro Science lett*, 267, 101 – 104
- 17- Huffman, RD., Simmons, KE., Lum, JT. 1985. An intraventricular infusion model for inducing morphine dependence in rats: quantitative assessment of precipitated withdrawal. *Behavioral Neuroscience*, 99, 861-80
- 18- Hyytia, P., korpi, E. 1999. Effects of continuous opioid receptor blockade on alcohol intake and up-regulation of opioid receptor subtype signalling in a genetic model of high alcohol drinking. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 360, 391-401
- 19- Kest, B., Palmese, CA., Hopkins, E., Adler, M., Juni, A., Mogil, JS. 2002. Naloxone-precipitated withdrawal jumping in inbred mouse strains: evidence for common genetic mechanisms in acute and chronic morphine physical dependence. *Neuroscience*, 115, 463-9
- 20- Koob, G., Sanna, P., Bloom, N. 1999. *Neuroscience of addiction. Neuron* , 21, 467 – 76
- 21- Maldonado, R., Koob, GF. 1993. Destruction of the locus coeruleus decreases physical signs of opiate withdrawal. *Brain Res*, 605, 128-38
- 22- Maldonado, R., Stinus, L., Gold, LH., Koob, GF. 1992. Role of different brain structures in the expression of the physical morphine withdrawal syndrome. *J Pharmacol Exp Ther*, 261, 669-77
- 23- Maldonado, R., Valverde, O., Garbay, C., Roques, BP. 1995. Protein kinases in the locus coeruleus and periaqueductal gray matter are involved in the expression of opiate withdrawal. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 352, 565-75
- 24- Marshall, DC., Buccafusco, JJ. 1987. Spinal cholinergic neurons and the expression of



36- Thollander, M., Hellstrom, PM., Svensson, TH., 1989. Suppression of small intestinal motility and morphine withdrawal diarrhoea by clonidine: peripheral site of action: Acta Physiol Scand 137, 385-92

37- Vacarino, AJ. 2000. Endogenous opiate, Peptides, 1, 1975 – 2034

38- Zarrindast, MR., Ahadi, E. 1999. Effects of GABA ergic system on naloxone induce jumping morphine dependent mice, Euro J Pharmacology, 381, 129 –133