

اثرات تزریق گیاه زنیان (*Trachyspermum copticum* L.) در هسته مشبک پاراژیگانتوسولولاریس بر روی علائم کمی سندرم ترک در موش صحرائی نر

حسین جعفری^۱، نعمت الله غیبی^۲، اسماعیل عباسی^۳، سیدروح الله میری^۴، محسن خلیلی نجف آبادی^۵، مینوشهدی^۶، سمیرا یادگاری^۷
و سید مسعود نبوی^۸

۱- مربی فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی قزوین e-mail: hosseinjaffari@yahoo.com

۲- مربی بیوفیزیک دانشگاه علوم پزشکی قزوین، دانشجوی دکتری بیوفیزیک

۳- دانشجوی کارشناسی ارشد علوم جانوری، واحد علوم تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی، ۴- پزشک عمومی

۵- استادیار فیزیولوژی دانشگاه شاهد، ۶- مربی هماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشجوی دکتری هماتولوژی

۷- دانشجوی پزشکی دانشگاه شاهد، ۸- استادیار مغزو اعصاب دانشگاه شاهد

چکیده

در این تحقیق، پس از تهیه میوه گیاه زنیان (*Trachyspermum copticum* L.) از ارتفاعات ۱۱۰۰ متری بین ایزه و ده دز در خوزستان، عصاره گیاه در غلظت‌های ۱۰، ۱۰۰ و ۱۰۰۰ برابر رقیق شده توسط دستگاه سوکسله تهیه شد. بعد از آزمایش‌های اولیه چهار گروه هشت تایی موش صحرائی نر نژاد اسپراگ داوولی با میانگین وزنی ۳۰۰-۲۵۰ گرم با تزریق مرفین به صورت زیر جلدی معنادار شدند. پس از حصول اطمینان از اعتیاد حیوانات، یک گروه به عنوان شاهد که یک میکرولیتر سالین ۳، گروه دریافت کننده 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 مطالعه پس از تزریق نالوکسان به صورت داخل صفاقی نشانه‌های کمی سندرم که شامل کاهش وزن، پرش، ایستادن روی دوپا، صعود کردن و انقباضات شکمی بود، در بازه‌های زمانی ۴۵ دقیقه مورد سنجش قرار گرفتند. نتایج نشان داد که غلظت‌های متفاوت زنیان به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد سبب کاهش علائم سندرم ترک می‌شود، به طوری که بیشترین تأثیر را غلظت‌های بیشتر یعنی دوز ۱۰ برابر رقیق شده به دنبال داشته است. به طور خلاصه 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 علائم کمی سندرم ترک (به جز کاهش وزن) نشان می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: زنیان، هسته پاراژیگانتوسولولاریس، سندرم ترک، موش صحرائی نر

مقدمه

اعتیاد پدیده‌ای خانمانسوز و تباهی‌آور است و در حال حاضر بیش از ۲/۱ میلیون نفر معتاد در ایران وجود دارد. از این رو درمان صحیح و قطعی این معضل اجتماعی باید بیش از پیش مورد توجه قرار گیرد (جعفری و همکاران، ۱۳۸۳). 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 (Bacder, 1995). براساس پژوهش‌های موجود گیاه زنیان با نام علمی *Trachyspermum copticum* L. دارای اثرات درمانی متعددی همانند اثرات آنتی سپتیک، کاهنده کلسترول خون، خلط‌آور و تسکین دهنده اسپاسم است. گیاه زنیان،

گیاهی است علفی و یکساله به ارتفاع ۳۰ تا ۶۰ 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 ایزه و ده دز می‌روید که میوه‌های آن مورد استفاده قرار می‌گیرد (زرگری، ۱۳۶۸، Pinelli, 1998; Eriato, 1997; Agrewala, 1986).

از طرفی هسته مشبک پاراژیگانتوسولولاریس (PGI) بخش وسیعی از تشکیلات پل - بصل نخاع شکمی را در برمی‌گیرد دارد و فاصله هشتاد درصد نرونهاپی که از PGI به لوکوس سرولئوس (LC) ختم می‌شوند، گلوتامینرژیک

در هسته مشبک

۱۲ ساعت از شبانه روز در تاریکی و ۱۲ ساعت را در روشنائی می گذرانند و به آب و غذا به طور آزاد دسترسی داشتند.

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 (Bregma) به عنوان مرجع و با استفاده از اطلس (Paxinos) به روش استرنوتاکسیک مشخصات هسته PGI را پیدا کرده ($L = \pm 1/2$ و $AP = -11/59$) و بعد از علامت گذاری نقطه هدف بر روی سطح جمجمه به کمک دریل دندانپزشکی با مته ۰.۵ 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 می کردیم و پس از آن با ایجاد دو سوراخ دیگر پیچ هایی از جنس استیل زنگ نزن در جمجمه محکم ثابت می شد و سپس تمامی کانول و سطح جمجمه و پیچ ها به وسیله اکریل و سیمان دندانپزشکی به جمجمه ثابت می شدند. جهت جلوگیری از عفونت احتمالی به تمامی حیوانات جنتامایسین تزریق و تا بهبودی کامل تحت مراقبت قرار می گرفتند. تزریق عصاره زنیان در هسته PGI با سوزن دندانپزشکی ۲۷ انجام می گرفت (Aston-Jones et al., 1991; Aston-Jones, 1997; Ennis et al., 1998; Guyenet et al., 1987).

ارزیابی علائم

همه حیوانات به صورت استاندارد به مرفین وابسته شدند. ایجاد وابستگی در حیوانات با تزریق مرفین به صورت زیر جلدی (S.C) طی ۴ روز انجام شد. حیوانات روزانه ۳ بار در صبح، ظهر و عصر غلظت های مختلف مرفین را دریافت می کردند. ۹، ۱۶ و ۲۵ میلی گرم بر

بوده و ۲۰٪ باقیمانده آدرنرژیک می باشد. مطالعات الکتروفیزیولوژیک متعددی بر روی این هسته انجام شده است که دخالت آن در مسأله اعتیاد را تایید می نماید (Eidelberg, 1971). بنابراین با توجه به اینکه در تحقیقات قبلی اثرات تزریق عصاره گیاه زنیان به صورت درون صفاقی در کاهش سندرم علائم ترک به اثبات رسیده است (جعفری و همکاران، ۱۳۸۳).

در مطالعه کنونی به تعیین اثرات تزریق میکرونی عصاره گیاه زنیان در هسته مشبک پاراژینگانتوسولولاریس بر روی علائم ناشی از سندرم ترک در موشهای صحرایی نر معتاد به مرفین پرداختیم.

مواد و روشها

مواد و وسایل

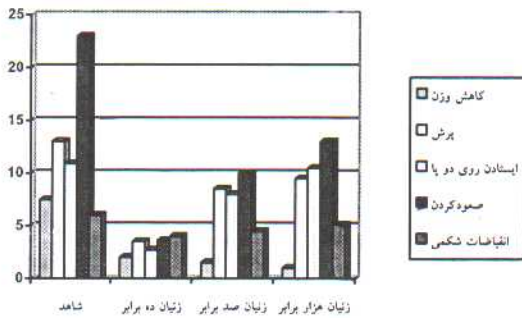
مرفین سولفات از شرکت (سیگما)، نالوکسان، کتامین، لیدوکائین و جنتامایسین، دستگاههای بکار گرفته شده مثل استریوتاکس (Stolting ساخت آمریکا)، قفس مخصوص کار رفتاری، ست جراحی، ست پرفیوژن، ست مته دندانپزشکی و سرنگ هامیلتون ۱ میکرولیتر را شامل می شدند.

روش تهیه عصاره زنیان

میوه گیاه زنیان از ارتفاعات ۱۱۰۰ متری خوزستان بین ایزه و ده ذر تهیه شد. بعد تأیید علمی و سیستماتیک آن انجام گردید. این منطقه محل اصلی رویش گیاه در خوزستان است. پس از خشک کردن و آسیاب نمودن میوه گیاه و تهیه پودر نرمی از آن توسط الک های مخصوص به دستگاه سوکسله منتقل شد و عصاره آبی زنیان با غلظت های ۱۰، ۱۰۰ و ۱۰۰۰ برابر رقیق شده تهیه گردید.

حیوانات

موش های صحرایی نر نژاد Sprague Dawley (انستیتو پاستور، تهران) که به صورت تصادفی انتخاب شدند. موشها با میانگین وزنی ۲۵۰-۳۰۰ گرم بودند که در قفس های پنج تایی در دمای ۲۴-۲۲ درجه سانتیگراد که



نمودار ۱- ردیف عمودی = تعداد علائم شمارش شده

تزریق عصاره آبی زنیان در هسته PGi یک کاهش وابسته به دوز (کاهش بیشتر در رقت کمتر) در بیشتر علائم سندرم ترک بجز کاهش وزن را سبب می‌شود

کاهش وزن

تفاوت آماری کل در میان چهار گروه مذکور رابطه معنی‌داری را نشان می‌دهد ($F=47/031$ و $P<0/0001$) آزمون تکمیلی مشخص نمود که تفاوت آماری گروه شاهد و هر کدام از سه گروه دیگر با $P<0/0001$ معنی‌دار است، اما در میان این سه گروه تفاوت آماری معنی‌دار مشاهده نشد.

پرش

تفاوت آماری کل در بین چهار گروه مذکور رابطه معنی‌داری را نشان می‌دهد ($F=26/401$ و $P<0/0001$) آزمون تکمیلی مشخص نمود که تفاوت آماری بین گروه شاهد و هر کدام از سه گروه دیگر با $P<0/0001$ معنی‌دار است، و این تفاوت در بین گروه دوم و سوم با $P<0/01$ و گروه دوم و چهارم با $P<0/001$ معنی‌دار است، بین گروه‌های سوم و چهارم تفاوت آماری معنی‌دار مشاهده نشده است.

ایستادن روی دو پا

تفاوت آماری کل در میان چهار گروه مذکور رابطه معنی‌داری را نشان می‌دهد ($F=22/374$ و $P<0/0001$) آزمون تکمیلی مشخص نمود که تفاوت آماری بین گروه شاهد و دو گروه اول و دوم با $P<0/0001$ و با گروه

کیلوگرم در روز اول، ۱۵، ۲۵ و ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روز دوم، ۵۰، ۵۰، ۵۰ و ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روز سوم، ۵۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم 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 علائم سندرم ترک شد. یا از علائم سندرم ترک کاهش وزن، پرش، ایستادن روی دو پا، صعود کردن و انقباضات شکم مورد سنجش قرار گرفتند. تعداد کل نمونه‌های کانول گذاری 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 تحت آزمایش قرار گرفتند. در گروه اول ابتدا سالین به حجم ۱ میکرولیتر در PGi تزریق شد و سپس نالوکسان درون صفاقی با دوز ۵mg/kg تزریق گردید و علائم 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 بعد بلافاصله با دریافت ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم نالوکسان به صورت درون صفاقی علائم سندرم ترک به مدت ۴۵ دقیقه مورد ارزیابی قرار گرفتند (Maldonado et al., 1993).

تجزیه و تحلیل آماری

در کلیه گروه‌های مطالعاتی علائم سندرم ترک بررسی شد و پس از کدگذاری اطلاعات محاسبات آماری با استفاده از نرم افزار spss و توسط آزمون ANOVA و به دنبال آن آزمون LSD (less significant difference) انجام گرفت.

نتایج

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

در هسته مشبک

تحقیقات بیوشیمیایی، الکتروفیزیولوژی، فارماکولوژی وجود ۸ گیرنده مختلف اپیوئیدی در مغز و دیگر اندامها را نشان داده است در سیستم عصبی مرکزی وجود ۴ نوع گیرنده ثابت شده است که عبارتند از میو (μ)، کاپا (K)، دلتا (δ) و سیگما. علاوه بر اینها اخیراً یک گیرنده جدید تحت عنوان اپسیلون (Epsilon) نیز شناسایی شده است که بتاندروفین می‌تواند با آن متصل شود، این گیرنده در سراسر هسته‌های عصبی و به خصوص هسته PGI پراکنده می‌باشند (Martin, 1983; Norifumi, 1984; Wei, 1987). اگرچه نمی‌توان به طور قطعی برای هر یک از آثار اپیوئیدها گیرنده خاصی در نظر گرفت.

نواحی مختلف مغزی را در پدیده‌های تحمل و وابستگی به مواد اپیوئیدی مشخص شده است. از جمله این نواحی هسته لوکوس سرولئوس می‌باشد (Aston-Jones, 1991; Rasmussen, 1993; Alreja, 1997; Jones, 1997). در موش صحرایی وابسته به مواد اپیوئیدی، قطع مصرف اپیوئیدها با استفاده از آنتاگونیست‌های اپیوئیدی فعالیت نرون‌های لوکوس سرولئوس را افزایش می‌دهد (Rasmussen, 1996). و در مواردی این هسته به عنوان مسئول عمده نشانه‌های فیزیکی ناشی از قطع مصرف اپیوئیدها شناخته شده است (Maldonado, 1993). با استفاده از تکنیک‌های ردیابی Retrograde و Anterograde و نیز فعال سازی آنتی درومیک (Antidromic activation) دو ورودی عمده به لوکوس سرولئوس شناسایی شده‌اند (Guyenet, 1987; Ennis, 1989; Aston-Jones, 1989).

یکی از این ورودی‌ها، ورودی گابا آرژیک مهاری است که از هسته Prepositus hypoglossi در بصل‌النخاع پشتی میانی منشاء می‌گیرد (Aston-Jones, 1989). ورودی دیگر نیز از هسته پاراژینگانتوسلولاریس (Paragigantocellularis) منشاء گرفته و یک مسیر تحریکی گلوتامینرژیک می‌باشد (Aston-Jones, 1988). ورودی تحریکی لوکوس سرولئوس که از PGI منشاء

چهارم با $P < 0/05$ معنی‌دار است، و این تفاوت در بین گروه دوم و سوم با $P < 0/001$ و گروه دوم و چهارم با $P < 0/0001$ معنی‌دار است، بین گروه‌های سوم و چهارم تفاوت آماری معنی‌دار مشاهده نشده است.

صعود کردن

تفاوت آماری کل در میان چهار گروه مذکور رابطه معنی‌داری را نشان می‌دهد ($F=25/036$ و $P < 0/0001$) آزمون تکمیلی مشخص نمود که تفاوت آماری بین گروه شاهد و هر کدام از سه گروه دیگر با $P < 0/0001$ معنی‌دار است، و این تفاوت در بین گروه دوم و سوم با $P < 0/05$ و گروه دوم و چهارم با $P < 0/0001$ معنی‌دار است، بین گروه‌های سوم و چهارم تفاوت آماری معنی‌دار مشاهده نشده است.

انقباضات شکمی

تفاوت آماری کل در میان چهار گروه مذکور رابطه معنی‌داری را نشان می‌دهد ($F=7/65$ و $P < 0/0001$) آزمون تکمیلی مشخص نمود که تفاوت آماری بین گروه شاهد و گروه دوم با $P < 0/0001$ ، با گروه سوم با $P < 0/001$ معنی‌دار و با گروه چهارم معنی‌دار نیست، این تفاوت در بین گروه دوم و سوم مشاهده نشد، اما بین گروه دوم و چهارم با $P < 0/0001$ و سوم و چهارم $P < 0/05$ معنی‌دار مشاهده شده است.

نتایج فوق الذکر نشان داد که تزریق عصاره آبی زنیان در هسته PGI یک کاهش وابسته به دوز (کاهش بیشتر در رقت کمتر) در بیشتر علائم کمی سندرم ترک (به جز کاهش وزن) را سبب می‌شود.

بحث

هسته مشبک پاراژینگانتوسلولاریس 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 (Martin, 1983; Norifumi, 1984).

و به دنبال آن مهار آوران‌های تحریکی گلوتامینرژیک در هسته لوکوس سرولوئوس شده و احتمالاً از طریق اعمال اثر بر روی گیرنده‌های اختصاصی در PGI سبب کاهش علائم کمی سندرم ترک می‌شود.

با توجه به این که تیمول بیشترین ماده موجود در گیاه زنیان است (امینی، ۱۳۸۱) بنابراین احتمال داده می‌شود که خاصیت درمانی زنیان در اعتیاد مربوط به این ماده باشد، ولی تا زمانی که پژوهش‌های دقیق مبتنی بر روش‌های علمی صورت نگیرد نمی‌توان در این مورد و موارد مشابه بطور کامل نظر داد. با توجه به اثبات اثربخشی محیطی عصاره آبی زنیان در سندرم ترک در مطالعات گذشته و با توجه به نتایج این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که کاهش علائم سندرم ترک در موش‌های وابسته به مرفین توسط عصاره آبی گیاه زنیان می‌تواند امیدبخش ایجاد راه‌های جدید و کم‌خطری نسبت به راه‌های موجود برای سم زدایی در معتادان باشد، راه‌هایی که همواره به دلیل مشکلات زیاد مورد استقبال قرار نگرفته اند.

منابع مورد استفاده

- جعفری، ح.، شهیدی، م.، میری، س.ر.، قره‌باغی، ر. و یادگاری، س.، ۱۳۸۲. اثرات عصاره آبی زنیان (*Trachyspermum copticum* L. صحرايي نر، گیاهان دارویی، ۱۲: ۱-۶.
- زرگری، ا.، ۱۳۶۸. گیاهان دارویی، جلد ۴، انتشارات دانشگاه تهران، تهران، ۹۲۴ صفحه.
- امینی، س.، ۱۳۸۱. تجزیه و شناسایی مواد موجود در اسانس زنیان» پایان نامه دکترای داروسازی، دانشکده داروسازی دانشگاه تهران، شماره ۳۶۹۷، صفحه ۶۵-۶۰.
- Adams, R.E. and Wooten, G.F., 1990. Dependence and withdrawal following tracebrain ventricular and systemic Morphine administrations. Fractional anatomy and behavior, Brain Res., 518: 6-10.
- Aghajanian, G.K., 1978. Tolerance of locus ceruleus neurons to morphine and uppression of withdrawal response by clonidine. Nature, 276: 186-188.
- Agrewala, J.N., 1986. Effect of feeding *Carum copticum* seeds on serum lipids, hight density lipoproteins and serum cholesterol. Indian J. Med. Res., 83: 63-65.
- Akaoka, H. and Aston-Jones, G., 1991. Opiate withdrawal-induced hyperactivity of locus coeruleus

می‌گیرد و شامل آوران‌های گلوتامینرژیک است در فعال شدن نورون‌های لوکوس سرولوئوس به هنگام قطع مصرف مواد اپیوئیدی نقش به سزایی دارد (Rasmussen, 1991). افزایش میزان اسپاراتات و گلوتامات در ناحیه لوکوس سرولوئوس به هنگام قطع مصرف مواد اپیوئیدی، و همچنین اثر آنتاگونیست‌های غیرانتخابی امینواسیدهای تحریکی، در تزریق درون بطني یا تزریق مستقیم به درون لوکوس سرولوئوس، 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 سرولوئوس را به اثبات می‌رسانند (Agrewala, 1986; Akaoka, 1991; Rasmussen, 1996). در هر حال هسته PGI و هسته لوکوس سرولوئوس به دلیل ارتباطات فوق‌الذکر از مهمترین نواحی دخیل در پدیده اعتیاد می‌باشند.

سندرم ترک شامل مجموعه‌ای از نشانه‌های فیزیولوژیک و روان شناختی است که با جدا کردن ناگهانی اپیوئیدها از گیرنده‌ها توسط استفاده از آنتاگونیست اپیوئیدی مثل نالوکسان ایجاد می‌شود. 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 (Eidelberg, 1971; Rasmussen, 1996).

با توجه به نتایج این مطالعه تزریق میکرونی عصاره زنیان در هسته PGI یک کاهش وابسته به دوز (کاهش بیشتر در رقت کمتر) در بیشتر علائم کمی (مثل ایستادن روی دو پا، پرش، صعود کردن، انقباضات شکمی) سندرم ترک را نشان داد.

بنابراین به نظر می‌رسد که تزریق میکرونی عصاره زنیان در هسته PGI موش‌های صحرايي معتاد سبب کاهش میزان اسپاراتات و گلوتامات موجود در هسته PGI

- Maldonado, M. and Koob, G.F., 1993. Destruction of the locus coeruleus decreases physical signs of opiate withdrawal. *Brain Res.*, 605: 128-138.
- Martin, W.R., 1983. Pharmacology of opioids. *Pharmacol. Rev.*, 35: 249-251.
- Norifumi, Y., 1984. Effects of delta and mu opiopeptides on turnover and release of dopamine in rat striatum. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 231: 38-42.
- Pinelli, A., Trivulzio, S. and Tomasoni, L., 1997. Effect of andanrome administration on opioid withdrawal syndrome observed in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 340(2-3): 111-112.
- Rasmussen, K., 1991. Afferent effects on locus coeruleus in opiate withdrawal, In: C. D. Barnes, O. Pompeiano (Eds.), progress in Brain Research, Vol. 88, Elsevier, Amsterdam, pp. 207-216.
- Rasmussen, K., Kendrick, W.T., Kogan, J.H. and Aghajanian, G.K., 1996. A selective AMPA antagonist, LY293558, suppresses morphine withdrawal-induced activation of locus coeruleus neurons and behavioral signs of morphine withdrawal. *Neuropsychopharmacological*, 15: 497-505.
- Rothon, R.B., 1992. A review of the role of anti opioid peptides in morphine tolerance and dependence. *Synapse*, 12: 129-138.
- Wei, E., 1978. Cellular effect of opiates. Edited by Kostelitz, H.W., North Holl and Amsterdam.
- Yu, W., Hao, J., Xu, X. and Wiesenfeld-Hallin, Z., 1997. The development of morphine tolerance and dependence in rat with chronic pain. *Brain Res.*, 756: 141-149.
- neurons is substantially mediated by augmented excitatory amino acid input. *J. Neurosci.*, 11: 3830-3839.
- Alreja, M. and Aghajanian, G.K., 1993. Opiates suppress a resting sodium dependent inward current and activate an outward potassium current in locus coeruleus neurons. *J. Neurosci.*, 13: 3525-3532.
- Aston-Jones, G., Hirata, H. and Akaoka, H., 1997. Local opiate withdrawal in locus coeruleus in vivo. *Brain Res.*, 765: 331-336.
- Bacder, A., 1995. Self treatment with herbal and other plant rural mississippi MMWR Morb Mortal Wky Rep., 44(11): 204-207.
- Eidelberg, E. and Barstow, C.A., 1971. Morphine tolerance and dependence induced by intraventricular injection. *Science*, 174: 74-76.
- Ennis, M. and Aston-Jones, G., 1988. Activation of locus coeruleus from nucleus paragigantocellularis: A new excitatory amino acid pathway in brain. *J. Neurosci.*, 8: 3644-3657.
- Ennis, M. and Aston-Jones, G., 1989. Potent inhibitory input to locus coeruleus from the nucleus prepositus hypoglossi. *Brain Res. Bull.*, 22: 793-803.
- Ennis, M. and Aston-Jones, G., 1989. GABA-mediated inhibition of locus coeruleus from the dorsomedial rostral medulla. *J. Neurosci.*, 9: 2673-2981.
- Eriato, L., 1998. Naloxone: acute opioid withdrawal syndrome or side effects. *AnesthAnalg*, 87(5): 1214.
- Guyenet, P.G. and Young, B.S., 1987. Projections of the nucleus paragigantocellularis lateralis to locus coeruleus and other structures in rat. *Brain Res.*, 406: 171-184.

Effects of *Trachyspermum copticum* L. Microinjection in Nucleus Reticularis Paragigantocellularis on Morphine's Withdrawal Syndrome Signs

H. Jaffari¹, N. Gheibi², E. Abbsai³, S.R. Miri⁴, M. Khalili⁵, M. Shahidi⁶,
S.R. Yadegari⁵ and S.M. Nabavi⁷

1-Dept. of Pharmacology, Qazvin medical University, e-mail: hosseinjaffari@yahoo.com

2-Dept. of Biophysics, Qazvin Medical University, 3-Dept. of physiology, Islamic Azad University

4-Physician, 5-Dept. of physiology, Shahed University, 6-Dept. of Hematology, Iran Medical Science University

7-Dept. of Neurology, Shahed University

Abstract

Drug addiction is destructive misfortune and one of the most important problems in the world. Using the medical plants in medicinal history has valuable information and experiments in this field. According to the researches, *Trachyspermum copticum* L. (T.C) is effective in reducing of morphine's withdrawal syndrome, so, in this study we investigate the effects of T.C microinjection on nucleus reticularis paragigantocellularis (PGi) on morphine's withdrawal syndrome signs (MWSS). After preparing the T.C fruit from height of the mountain in Khuzestan, aqueous extract of different concentration (Diluted 10, 100, 1000 times) was prepared by soxhlet display. Thirty-two male rats (Sprague Dawley with average weigh 250-300gr) were divided to 4 groups, randomized which dependent by intraperitoneum (I.P) injection with morphine. After cumulating the PGI with using the set of steriotaxi, microinjection of different doses of T.C in PGI was done and naloxan (5mg/kg) was injected I.P to groups. Withdrawal syndrome signs (weight loss, jumping, climbing, and abdominal pain) were observed in 4 groups. Data evaluation and analysis was done by LSD and ANOVA. The results showed T.C was significantly effective in reduction of MNSS such as (jumping, climbing, abdominal pain) compared with control group. So, T.C is probably sensitive on specific receptors in PGI.

Key Words: *Trachyspermum copticum* L., Paragigantocellularis, withdrawal syndrome, rat.