

اثر تزریق مزمن مرفین در دوره نوزادی بر تشنج حاصل از پنتیلین تترازول در دوره قبل از بلوغ موش‌های صحرائی

مرتضی غلامی^۱، دکتر احسان صبوری^{۲*}، دکتر شیوا روشن میلانی^۲، دکتر صمد زارع^۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۰۱/۲۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۰۳/۲۹

چکیده

پیش زمینه و هدف: تجویز مکرر مرفین باعث افزایش مزمن فعالیت حرکتی، خصوصیات انگیزشی و دیگر پاسخ‌های ناشی از دریافت این قبیل داروها می‌شود. اثرات مرفین بر تشنج به صورت وابسته به دوز گزارش شده است. هدف مطالعه حاضر بررسی اثر تزریق مزمن مرفین بر تشنج ناشی از پنتیلین تترازول (PTZ) در موش‌های صحرائی بود.

مواد و روش کار: نوزادان موش صحرائی (۴۰ سر) به طور تصادفی انتخاب و به دو گروه تقسیم شدند. در سن ۸-۱۴ روزه نیمی از حیوانات مرفین و نیمی دیگر سالین دریافت کردند. سپس موش‌ها در روز ۲۵ و یا ۳۲ بعد از تولد با تزریق پنتیلین تترازول (۶۰ mg/kg) به صورت داخل صفاقی از نظر بروز رفتارهای تشنجی مورد مطالعه قرار گرفتند.

یافته‌ها: تعداد پاک کردن پوزه در گروه‌های مرفینی نسبت به گروه‌های سالینی کم شد ($P < 0.05$). مدت زمان پاک کردن پوزه در موش‌های ۳۲ روزه مرفینی نسبت به گروه سالین کاهش یافت ($P < 0.01$). زمان تأخیری در باز شدن پای عقب بعد از تزریق پنتیلین تترازول در موش‌های ۲۵ روزه مرفینی نسبت به موش‌های سالینی کاهش پیدا کرد ولی در موش‌های ۳۲ روزه این اثر افزایش یافت ($p < 0.05$). احتمال وقوع تشنج تونیک-کلونیک در موش‌های ۲۵ روزه مرفینی نسبت به گروه سالین ۲/۴ برابر افزایش یافت در حالی که این اثر در موش‌های ۳۲ روزه برعکس بود.

نتیجه گیری: تماس مزمن با مرفین در دوره نوزادی باعث تغییرات وابسته به سن در استعداد به تشنج می‌شود. احتمالاً تغییر در تکامل سیستم‌های مغزی نظیر گلوتامات (در اثر مواجهه با مرفین) مبنای این نتایج باشد.

کلید واژه‌ها: پنتیلین تترازول، تشنج، مرفین، دوره نوزادی، وابسته به سن، موش صحرائی

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و سوم، شماره سوم، ص ۲۷۵-۲۶۸، مرداد و شهریور ۱۳۹۱

آدرس مکاتبه: دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی، تلفن: ۰۴۴۱۲۷۷۰۶۹۸

Email: e. saboory@yahoo.com

مقدمه

است (۵،۴). تجویز مکرر و متناوب داروهای اعتیادآور مانند مرفین باعث افزایش مزمن فعالیت حرکتی (۶) خصوصیات انگیزشی (۷) و دیگر پاسخ‌های ناشی از دریافت این قبیل داروها می‌شود که به آن حساسیت رفتاری گویند (۸). در مورد نوزادان موش صحرائی نشان داده شده که اپیوئیدها باعث تغییر در استعداد تشنج می‌گردد (۱۲،۹). مواجهه موش‌های صحرائی حامله در روزهای ۱۱ تا ۱۸ بارداری با مرفین بر روی استعداد تشنج در مدل تشنج ایجاد شده توسط فلورونیل موثر است (۱۴،۱۳).

صرع با اختلال در فعالیت الکتریکی مغز ظاهر می‌گردد. در واقع صرع گروهی از اختلالات عصبی است که با تغییرات ناگهانی عود کننده و حمله‌ای عملکرد عصبی همراه است. اهمیت این بیماری به این دلیل زیاد است که یک درصد افراد جهان مبتلا به صرع هستند (۲،۱). از علائم اصلی این بیماری تشنج است. درمان‌های رایج صرع نیز عموماً به صورت مهار تشنج است (۳). به دلیل عدم شناخت دقیق مکانیسم‌های مسئول صرع، هنوز روش درمان قطعی برای آن پیدا نشده

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد رشته فیزیولوژی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه

^۲ دانشیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)

^۳ استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

^۴ دانشیار گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه

زودرس به مرفین می‌تواند تغییرات زیادی را در سیستم عصبی به وجود آورد. بنابراین مطالعه حاضر طراحی شد تا اثر مواجهه اولیه با مرفین (در دوران نوزادی) بر تشنج ناشی از PTZ در موش‌های صحرایی (در مرحله قبل از بلوغ) را بررسی نماید.

مواد و روش کار

در این پژوهش موش‌های صحرایی ماده نژاد ویستار ۱۲ هفته از حیوان خانه دانشگاه گرفته شد و به مدت دو هفته برای تطابق با محیط در حیوان خانه گروه نگهداری شد. این موش‌های ماده با موش‌های نر هم نژاد خود دو به دو آمیزش جنسی شده و پس از مشاهده پلاگ واژینال به معنی تایید جفت‌گیری، موش‌های ماده به صورت گروه‌های شش تایی در قفس‌های جدا از موش‌های نر نگهداری شدند. فرزندان متولد شده از موش‌ها به صورت تصادفی به هشت گروه ۱۰ تایی ($n=10$) تقسیم شده و بین مادران توزیع شدند و تا پایان شیردهی کنار موش مادر نگهداری شدند. محل نگهداری حیوانات دارای دوره روشنایی-تاریکی ۱۲ ساعته (شروع روشنایی ساعت ۷ صبح) و دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد بود. لازم به ذکر است که این مطالعه توسط کمیته اخلاق در پژوهش‌های پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه به تصویب رسید. در روز اول بعد از تولد نوزادان به دو گروه ۴۰ تایی ($n=40$) تحت عنوان گروه سالیان و گروه مرفین تقسیم شدند. از روز ۸ تا ۱۴ بعد تولد به مدت هفت روز متوالی هر روز بین ساعت ۹-۱۰ صبح به صورت زیر جلدی و از ناحیه پشت گردنی و در حجم ثابت 0.6 ml مرفین به گروه مرفین و سالیان به گروه سالیان تزریق شد. دوزهای افزایشی مرفین به ترتیب زیر تزریق شد: ۳، ۶، ۹، ۱۲، ۱۵، ۱۸، ۲۱ و 25 mg/kg ، که در روز ۸ بعد تولد از دوز 3 mg/kg شروع شده و به دوز 25 mg/kg در روز ۱۴ ختم شد. سپس موش‌ها کنار مادر نگهداری شده و در روز ۲۱ از شیر گرفته شدند. نیمی از موش‌ها در روز ۲۵ بعد از تولد (P25) و نیمی دیگر در روز ۳۲ بعد از تولد (P32) مطالعه شدند. در روز P25 یا در روز P32 هر یک از دو گروه به چهار زیر گروه ($n=10$) تقسیم شدند. در نتیجه از این زمان به بعد ۸ گروه موش به ترتیب زیر مورد مطالعه قرار گرفتند:

۱. گروه سالیان که در روز ۲۵ بعد تولد PTZ گرفت (S25).
۲. گروه سالیان که در روز ۲۵ بعد تولد ابتدا سالیان و بعد از ۳۰ دقیقه PTZ گرفت (SS25).
۳. گروه مرفین که در روز ۲۵ بعد تولد PTZ گرفت (M25).
۴. گروه مرفین که در روز ۲۵ بعد تولد ابتدا مرفین (21 mg/kg) و بعد از ۳۰ دقیقه PTZ گرفت (MM25).
۵. گروه سالیان که در روز ۳۲ بعد تولد PTZ گرفت (S32).

در مورد مرفین و حمله صرعی اثرات متفاوتی گزارش شده است. اثرات تشدید کننده و تضعیف کننده حمله صرعی بر حسب نوع و شرایط آزمایش از مرفین دیده شده است (۱۷، ۱۵). اثرات مرفین بر روی استعداد ابتلا به تشنج، اثراتی وابسته به سن است (۱۳). گزارش‌های زیادی بیان می‌کند که دو سیستم گاباژیک و گلوتاماترژیک می‌تواند تحت تأثیر مرفین و سیستم اپیوئیدی مغز قرار گیرد. مرفین بر روی گیرنده میانجی‌های تحریکی به ویژه گیرنده گلوتامات و اسید کاینیک اثر دارد، به طوری که یک دوز منفرد با غلظت کم مرفین رفتارهای صرعی ایجاد شده به وسیله NMDA را مهار می‌کند و بر عکس مصرف مزمن با غلظت بالای آن صرع ایجاد شده به وسیله NMDA را تشدید می‌کند. به علاوه در سندرم ترک اعتیاد، گیرنده NMDA به شدت فعال می‌شود و حمله صرعی کوتاه مدت و گذرا ایجاد می‌کند (۱۸). پنتیلین تترازول به عنوان یک آنتاگونیست رسپتور GABAA عمل می‌کند و تزریق داخل صفاقی آن برای رسیدن به اثرات صرع حاد و مزمن مورد استفاده قرار گرفته است (۲۰، ۱۹).

مواجهه با مرفین در اوایل زندگی (نوزادی) احتمالاً می‌تواند سیستم‌های مغزی را تحت تأثیر قرار دهد. در تایید این مطلب آماده است که مصرف مواد مخدر و کانابینوئیدها در دوران نوزادی تمایل و الگوی مصرف مواد مخدر و سایر مواد اعتیادآور را تغییر می‌دهد. یعنی نشان داده شده که تماس با تتراهیدروکانابینول در دوران نوزادی موجب افزایش c-fos immunoreactivity در بسیاری از مراکز و هسته‌های مغزی شده که سیستم لیمبیک و به ویژه هسته آمیگدال و هیپوکامپ از جمله آن‌هاست (۲۱). افزایش حساسیت متقاطع بین کانابینوئیدها و اپیوئیدها در هنگام تماس زودرس به این مواد چه در دوران زندگی رحمی و چه در مراحل اولیه نوزادی (روز ۲-۹ بعد از تولد) گزارش شده است (۲۲). همین مطالعات افزایش سطح اتصال گیرنده‌های مو و تغییر میزان mRNA مربوط به پپتیدهای اپیوئیدی در هسته‌های درگیر در اعتیاد را نشان می‌دهد (۲۳). از آنجا که دخالت سیستم اپیوئیدی در صرع توسط مطالعات زیادی تایید شده، به نظر می‌رسد تغییر سطح فعالیت این سیستم در حساسیت حیوان به حملات صرعی دخیل باشد (۲۴، ۲۵). با توجه به مطالب بالا، به نظر می‌رسد که تماس زودرس به مرفین و ایجاد وابستگی به آن در دوران نوزادی از طریق تغییر بیان ژنی در هسته‌ها و مراکز مغزی، می‌تواند حساسیت به حملات صرعی را تغییر دهد. از سوی دیگر دوران نوزادی و شیر خواری (۲ تا ۲۱ روزه) در موش صحرایی دوران حساسی است که تکامل سیستم عصبی و شکل‌گیری و گسترش سیناپس‌ها به طور عمده در این مرحله شکل می‌گیرد. این مرحله معادل سه ماهه سوم جنینی در انسان می‌باشد (۲۴) و لذا تماس

آنالیز آماری داده‌ها با نرم افزار SPSS ویرایش ۱۶ انجام شد. از آنجا که داده‌ها از توزیع نرمال برخوردار نبودند برای آنالیز چند گروهی از آزمون Kruskal-Wallis H و برای مقایسه دو گروهی از Mann Whitney U (آزمون‌های غیر پارامتریک) استفاده شد. سطح معنی داری $P < 0.05$ انتخاب شده و نتایج به صورت میانگین \pm خطای معیار نشان داده شده است.

یافته‌ها

تعداد رفتار پاک کردن پوزه (گرومینگ) در دو گروه MM25 و MM32 نسبت به سایر گروه‌ها کاهش داشته به طوری که در گروه MM32 تعداد این رفتار بسیار اندک و برابر 0.1 ± 0.1 بار در مدت یک ساعت بود. از نظر آماری بین گروه‌های S32، SS32، M32، SS25 با گروه MM32 تفاوت معنی‌دار بود (شکل شماره ۱).

۶. گروه سالیین که در روز ۳۲ بعد تولد ابتدا سالیین و بعد از ۳۰ دقیقه PTZ گرفت (SS32).

۷. گروه مرفین که در روز ۳۲ بعد تولد PTZ گرفت (M32).

۸. گروه مرفین که در روز ۳۲ بعد تولد ابتدا مرفین (mg/kg)

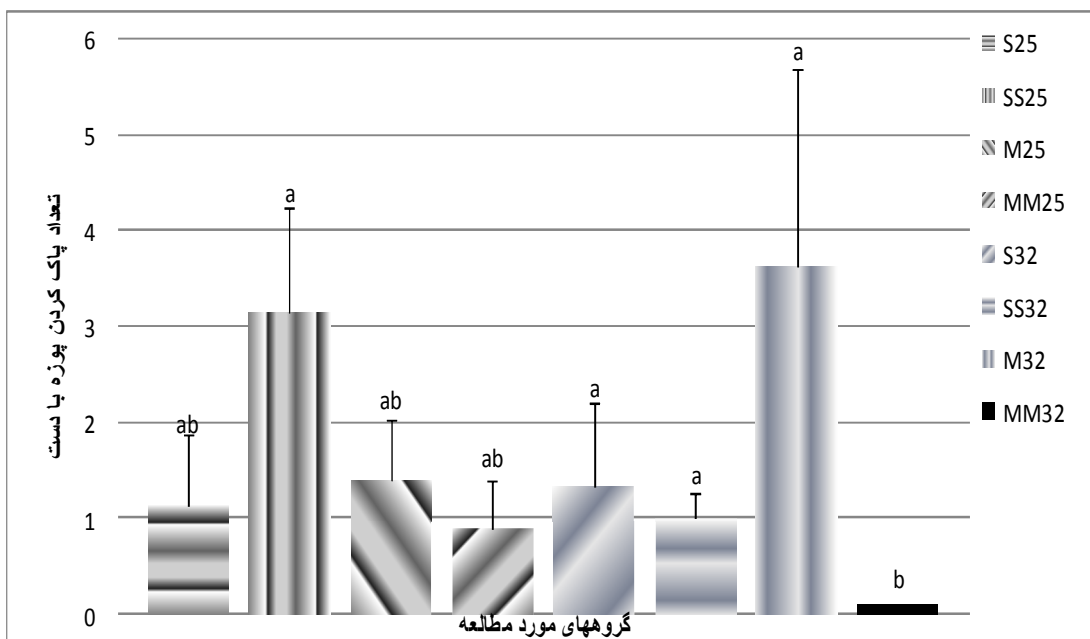
(۲۱) و بعد از ۳۰ دقیقه PTZ گرفت (MM32).

لازم به ذکر است که گروه بندی بر اساس نوع ماده تزریق شده در دوره نوزادی (سالیین یا مرفین) و سن موش‌ها برای تشنج (۲۵ یا ۳۲) صورت گرفت. تزریق PTZ به صورت داخل صفاقی در حجم ثابت ۰/۱ ml و با دوز ۶۰ mg/kg و در فاصله زمانی بین ساعت ۲-۳ بعد از ظهر برای تمامی موش‌ها انجام گرفت. سپس رفتار موش‌ها به مدت ۶۰ دقیقه توسط دوربین ثبت شد.

داروها: سولفات مرفین از شرکت تمد ایران و PTZ از شرکت

سیگما خریداری شد. همه داروها در نرمال سالیین حل شدند.

روش تجزیه و تحلیل آماری:



شکل شماره (۱): مقایسه تعداد پاک کردن پوزه در موش‌هایی که به مدت یک هفته در دوره نوزادی سالیین یا مرفین دریافت کرده و در روز

۲۵ یا ۳۲ بعد از تولد با تزریق پنتیلین تترازول مطالعه شدند. گروه‌هایی که حرف بالایی آن‌ها با هم

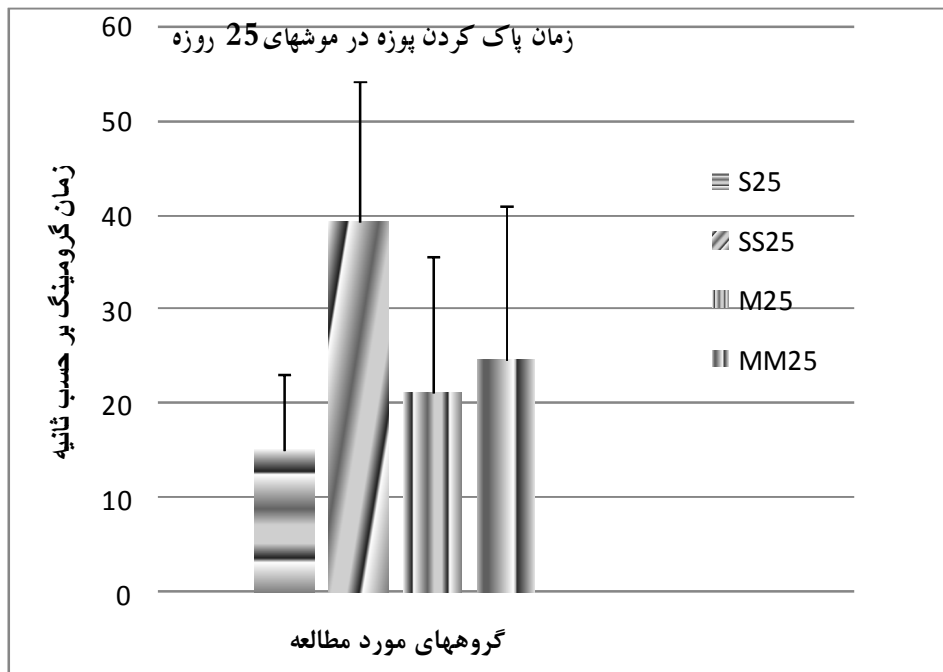
متفاوت باشند تفاوت معنی‌دار با هم دارند ($P < 0.05$).

مدت زمان کل پاک کردن پوزه در گروه‌های S32 و M32 نسبت به سایر گروه‌ها افزایش نشان داد. نتایج مربوط به مدت

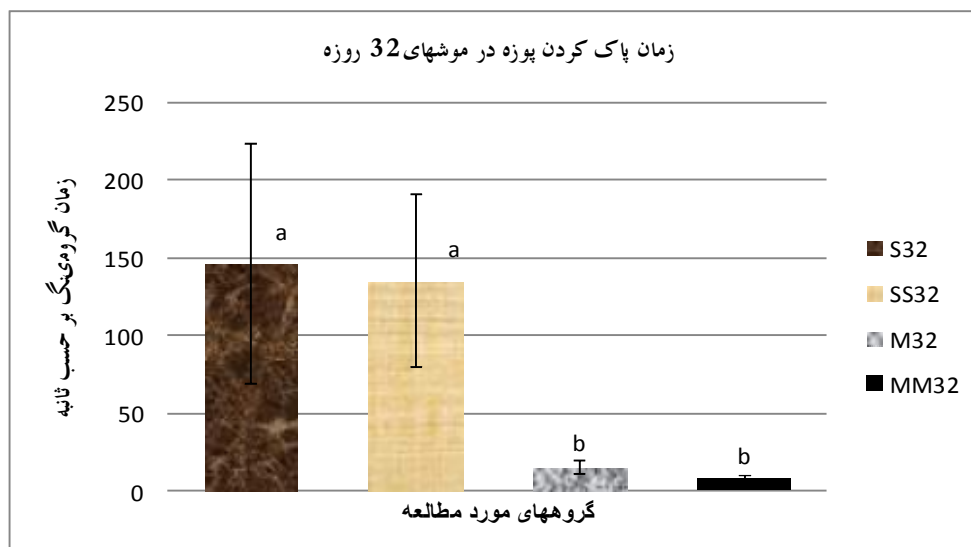
زمان پاک کردن پوزه برای موش‌های ۲۵ روزه و ۳۲ روزه به ترتیب

در شکل شماره ۲ و ۳ نشان داده شده است.

در شکل شماره ۲ و ۳ نشان داده شده است.



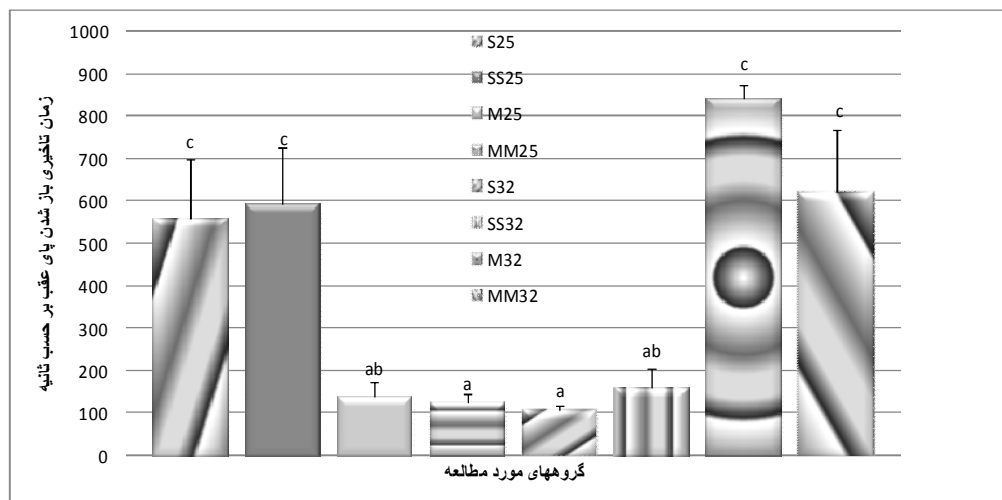
شکل شماره (۲): مقایسه کل مدت زمان پاک کردن پوزه در موش‌هایی که به مدت یک هفته در دوره نوزادی سالیین یا مرفین دریافت کرده و در روز ۲۵ بعد از تولد با تزریق پنتیلین تترازول مطالعه شدند. مدت زمان پاک کردن پوزه در هیچ یک از گروه‌ها تفاوت معنی دار ندارد.



شکل شماره (۳): مقایسه کل مدت زمان پاک کردن پوزه در موش‌هایی که به مدت یک هفته در دوره نوزادی سالیین یا مرفین دریافت کرده و در روز ۳۲ بعد از تولد با تزریق پنتیلین تترازول مطالعه شدند. گروه‌هایی که حرف بالایی آن‌ها با هم متفاوت باشند تفاوت معنی دار با هم دارند ($P < 0.01$).

مربوط به اولین باز شدن پاها پس از تزریق PTZ در شکل شماره ۴ نشان داده شده است.

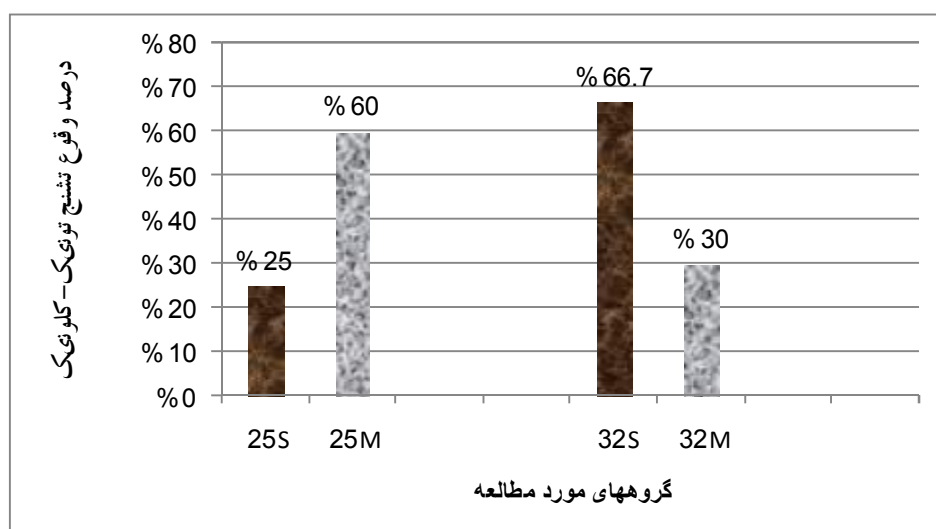
در تشنج ایجاد شده به وسیله PTZ در موش‌های صحرایی یکی از علامت‌های تشنج که در بسیاری از مطالعات مورد سنجش قرار گرفته زمان اولین باز شدن پای عقب حیوان است. نتایج



شکل شماره (۴): موش‌ها از روز ۸-۱۴ بعد از تولد سالیین یا مرفین دریافت کرده و در روز ۲۵ یا ۳۲ بعد از تولد با تزریق پنتیلین تترازول مطالعه شدند. زمان تأخیری باز شدن پای عقب بعد از تزریق پنتیلین تترازول بین گروه‌های مختلف با هم مقایسه شد. گروه‌هایی که حرف بالایی آن‌ها با هم متفاوت است، تفاوت معنی دار با هم دارند ($p < 0.05$).

را ۲/۲۲ برابر کاهش داد (شکل شماره ۴). به عبارت دیگر خطر نسبی (relative risk) وقوع تشنج در موش‌های ۲۵ روزه ۲/۴ برابر گروه سالیین بوده است ولی در موش‌های ۳۲ روزه بر خورد با مرفین خطر نسبی را ۲/۲۲ کاهش داده است.

مواجهه با مرفین در دوران نوزادی بر روی احتمال وقوع تشنج تونیک-کلونیک اثرات وابسته به سن نشان داد. به طوری که تزریق PTZ روز ۲۵ بعد از تولد احتمال وقوع تشنج را در گروه مرفین نسبت به گروه سالیین ۲/۴ برابر افزایش داد. ولی تزریق PTZ در موش‌های ۳۲ روزه اثر معکوس بجا گذاشت یعنی خطر وقوع تشنج



شکل شماره (۵): بروز تشنج تونیک-کلونیک بعد از تزریق داخل صفاقی ۶۰ mg/kg پنتیلین تترازول در موش‌های صحرایی ۲۵ یا ۳۲ روزه که از روز ۸-۱۴ بعد از تولد سالیین یا مرفین دریافت کرده بودند. در موش‌های ۲۵ روزه، احتمال وقوع تشنج در گروهی که قبلاً مرفین دریافت کرده بود ۲/۴ برابر افزایش نشان داد. ولی این موضوع در موش‌های ۳۲ روزه بر عکس بود. یعنی تماس اولیه با مرفین احتمال وقوع تشنج را ۲/۲۲ برابر کاهش داد.

بحث

در این مطالعه موش‌های صحرایی از روز ۸ تا ۱۴ بعد از تولد روزانه یک بار مرفین و یا سالیین دریافت کردند. سپس در روز ۲۵ و یا ۳۲ بعد از تولد با دریافت PTZ داخل صفاقی، تشنج ایجاد شده و به مدت ۶۰ دقیقه مطالعه شد. نتایج این مطالعه نشان داد که اثرات مواجهه با مرفین مزمن نوزادی وابسته به سن می‌باشد. احتمال خطر وقوع تشنج تونیک-کلونیک در موش‌های ۲۵ روزه که در دوره نوزادی مرفین دریافت کرده بودند نسبت به گروه سالیین ۲/۴ برابر افزایش یافت در حالی که این اثر در موش‌های ۳۲ روزه برعکس بود و مواجهه با مرفین خطر وقوع تشنج تونیک-کلونیک را ۲/۲۲ برابر کاهش داد. استعداد به تشنج موش‌های صحرایی در شرایط پایه (گروه‌های سالیینی) با افزایش سن تغییر کرد. زمان تأخیری در باز شدن پای عقب بعد از تزریق PTZ در موش‌های ۲۵ روزه مرفینی نسبت به موش‌های سالیینی هم سن کاهش محسوسی پیدا کرد (یعنی سریع‌تر شروع شد) در حالی که در موش‌های ۳۲ روزه این اثر برعکس بوده و در موش‌های مرفینی افزایش محسوسی دیده شد.

گزارش شده که تحریک پذیری و استعداد به تشنج در موش‌های صحرایی وابسته به سن می‌باشد. در تأیید این مطلب گزارش شده که در موش‌های صحرایی استعداد تشنج نوزادان در بین ۱۴ تا ۲۱ روزه افزایش و بین ۳۰ تا ۳۵ روزگی کاهش نشان می‌دهد (۲۲). از طرفی گزارش شده که تزریق مرفین در دوران بارداری بر استعداد تشنج فرزندان اثرات وابسته به زمان دارد به طوری که در ۱۵ روزگی بعد تولد اثری ندارد ولی در ۲۵ روزگی آستانه تشنج را کاهش می‌دهد ولی از زمان تولد تا بلوغ بر آستانه تشنج تونیک-کلونیک اثری ندارد (۱۳).

نتایج مطالعه ما با نتایج مطالعات سایر محققین در این مورد سازگار است. در این تحقیق این نکته بررسی شد که اگر مرفین بعد از تولد در ۸ تا ۱۴ روزگی به نوزادان تزریق شود، تأثیر آن چگونه است. نتایج نشان داد که زمان تأخیری باز شدن پا که دومین علامت تشنج ناشی از PTZ در موش صحرایی است به صورت وابسته به سن تغییر کرد. به طوری که با گذشت زمان ۱۱ روز از آخرین تزریق مرفین (۲۵ روز بعد از تولد) زمان تأخیری باز شدن پا در موش‌های تیمار شده با مرفین نسبت به گروه سالیین کاهش محسوس پیدا کرد ولی در بازه زمانی طولانی تر (۳۲ روز بعد از تولد) این اثر در گروه مرفین نسبت به گروه سالیین افزایش یافت. شواهدی وجود دارد که مواجهه با مواد مخدر با انواع مختلفی از اختلالات عصبی و رفتاری همراه است. کشف سیستم اپیوئیدی درونی بدن که رشد پیکری و عصبی را تنظیم می‌کند، احتمال این فرضیه را افزایش داد که اگر این مواد در زمان

نامناسب و به مقدار زیاد وجود داشته باشد، می‌تواند به رشد و تکامل غیر طبیعی منجر شود. از این رو بچه‌هایی که به دلیل اعتیاد مادران با غلظت‌های زیاد این مواد در زمان‌های مختلف مواجه می‌شوند باعث اختلالات رفتاری و روانی در آن‌ها می‌شود (۱۳). شواهدی وجود دارد که تماس با مرفین در دوران جنینی (هفته دوم و سوم در موش صحرایی) با تغییرات دائمی در هر سه گیرنده اصلی اپیوئیدها همراه می‌شود و دامنه این تغییر بسیاری از هسته‌های مغزی را شامل می‌شود (۱۲).

همچنین گزارش شده که مرفین و اپیوئیدهای درونی به طور محسوسی استعداد به تشنج را تحت تأثیر قرار می‌دهند. در تأیید این مطلب گزارش شده که غلظت‌های متوسط مرفین و اندروژن-های درونی در موش‌های سوری ۱۱ تا ۱۹ روزه باعث تشدید فعالیت‌های شبه صرعی در مدل مایع مغزی-نخاعی با منیزیم کم می‌شود (۲۶). از سوی دیگر گزارش شده که تماس مزمن با مرفین ممکن است باعث تنظیم افزایشی مسیر cAMP شود و محرومیت از مرفین سبب پاسخ‌های جبرانی بیش از حد این مسیر گردد (۲۷). ولی به وضوح مشخص نشده که این مسیر با تکامل حیوان چه تغییراتی را می‌پذیرد. یکی دیگر از سیستم‌های احتمالی درگیر در تماس مزمن با مرفین، دخالت سیستم گلوتامات مغز است. گلوتامات مهم‌ترین میانجی تحریکی مغز در پستانداران است. گیرنده‌های یونوتروپیک گلوتامات (NMDA, AMPA) هر دو در وابستگی و محرومیت از مرفین دخالت دارند. هر دوی این گیرنده‌ها در طی تکامل حیوان دچار تغییرات اساسی می‌شوند. مطالعات حکایت از آن دارند که در حیوان جوان تر گیرنده AMPA بیش از گیرنده NMDA در این مسایل نقش دارد (۲۷). در تأیید این مطلب گزارش شده که آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA در سرکوب کردن علائم محرومیت از مرفین در حیوان زیر یک هفته موثر نیستند، در حیوان ۱۴ روزه اثر نسبی دارند و بالاخره در حیوان ۲۱ روزه کاملاً موثر می‌باشند (۲۸).

در مجموع با توجه به نتایج به دست آمده از این مطالعه نتیجه گیری می‌شود که تماس مزمن با مرفین در دوره نوزادی باعث تغییرات وابسته به سن می‌شود. این تغییرات در سن ۲۵ روزه (پایان شیرخواری) به صورت تشدید تشنج حاصل از PTZ بروز می‌کند. ولی با گذشت یک هفته (۳۲ روزه) این اثرات معکوس شده و به صورت تضعیف تشنج حاصل از PTZ دیده می‌شود.

تشکر و قدردانی

از دانشگاه ارومیه و معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی ارومیه به خاطر فراهم کردن امکان این مطالعه تشکر می‌کنیم.

References:

- Martinove M. Epilepsy and dependence. *Neuropsychopharmacol Hung* 2010 Mar;12(1):295-300.
- Nadkarni S, LaJoie J, Devinsky O. Current treatments of epilepsy. *Neurology* 2005 Jun 28;64(12 Suppl 3):S2-11.
- Sugaya E, Sugaya A. Cellular physiology of epileptogenic phenomena and its application to therapy against intractable epilepsy. *Comp Biochem Physiol C* 1991;98(1):249-70.
- Loscher W, Honack D, Rundfeldt C. Antiepileptogenic effects of the novel anticonvulsant levetiracetam (ucb L059) in the kindling model of temporal lobe epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther* 1998 Feb;284(2):474-9.
- Nolte MW, Loscher W, Gernert M. Pedunculopontine neurons are involved in network changes in the kindling model of temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis* 2006 Jul;23(1):206.
- Shippenberg TS, Heidbreder C. Sensitization to the conditioned rewarding effects of cocaine: pharmacological and temporal characteristics. *J Pharmacol Exp Ther* 1995 May;273(2):808-15.
- Volpicelli LA, Easterling KW, Kimmel HL, Holtzman SG. Sensitization to daily morphine injections in rats with unilateral lesions of the substantia nigra. *Pharmacol Biochem Behav* 1999 Nov;64(3):487-93.
- McDaid J, Dallimore JE, Mackie AR, Mickiewicz AL, Napier TC. Cross-sensitization to morphine in cocaine-sensitized rats: behavioral assessments correlate with enhanced responding of ventral pallidal neurons to morphine and glutamate, with diminished effects of GABA. *J Pharmacol Exp Ther* 2005 Jun;313(3):1182-93.
- Castellano C, Ammassari-Teule M. Prenatal exposure to morphine in mice: enhanced responsiveness to morphine and stress. *Pharmacol Biochem Behav* 1984 Jul;21(1):103-8.
- Koyuncuoglu H, Aricioglu F. Prenatal exposure to morphine or naloxone intensifies morphine dependence at maturity. *Pharmacol Biochem Behav* 1993 Apr;44(4):939-41.
- Vathy IU, Etgen AM, Barfield RJ. Effects of prenatal exposure to morphine on the development of sexual behavior in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1985 Feb;22(2):227-32.
- Vathy I, Rimanoczy A, Eaton RC, Katay L. Modulation of catecholamine turnover rate in brain regions of rats exposed prenatally to morphine. *Brain Res* 1994 Oct 31;662(1-2):209-15.
- Vathy I, Veliskova J, Moshe SL. Prenatal morphine exposure induces age-related changes in seizure susceptibility in male rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1998 Jul;60(3):635-8.
- Velisek L, Veliskova J, Moshe SL, Vathy I. Prenatal morphine exposure alters ovarian steroid hormonal regulation of seizure susceptibility. *Brain Res* 1998 Jun 15;796(1-2):247-56.
- Ahmad I, Pleuvry BJ. Interactions between opioid drugs and propofol in laboratory models of seizures. *Br J Anaesth* 1995 Mar;74(3):311-4.
- Yajima Y, Narita M, Takahashi-Nakano Y, Misawa M, Nagase H, Mizoguchi H, et al. Effects of differential modulation of mu-, delta- and kappa-opioid systems on bicuculline-induced convulsions in the mouse. *Brain Res* 2000 Apr 17;862(1-2):120-6.
- Engel J, Jr. Excitation and inhibition in epilepsy. *Can J Neurol Sci* 1996 Aug;23(3):167-74.
- Fundyus ME, Coderre TJ. Effect of activity at metabotropic, as well as ionotropic (NMDA), glutamate receptors on morphine dependence. *Br J Pharmacol* 1994 Dec;113(4):1215-20.
- Rattka M, Brandt C, Bankstahl M, Broer S, Loscher W. Enhanced susceptibility to the GABA

- antagonist pentylenetetrazole during the latent period following a pilocarpine-induced status epilepticus in rats. *Neuropharmacology* 2011 Feb-Mar;60(2-3):505-12.
20. Loscher W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure* 2011 Jun;20(5):359-68.
21. Singh ME, McGregor IS, Mallet PE. Perinatal exposure to D9-tetrahydrocannabinol alters heroin-induced place conditioning and fos-immunoreactivity. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 58-69.
22. Vela G, Fuentes JA, Bonnín A, Fernández-Ruiz J, Ruiz-Gayo M. Perinatal exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC) leads to changes in opioid-related behavioral patterns in rats. *Brain Res* 1995 May 22;680(1-2):142-7.
23. Crespo JA, Manzanares J, Oliva JM, Corchero J, Palomo T, Ambrosio E. Extinction of cocaine self-administration produces a differential time-related regulation of proenkephalin gene expression in rat brain. *Neuropsychopharmacology* 2001 Aug;25(2):185-94.
24. Solbrig MV, Koob GF. Epilepsy, CNS viral injury and dynorphin. *Trends Pharmacol Sci* 2004 Feb;25(2):98-104.
25. Solbrig MV, Adrian R, Baratta J, Lauterborn JC, Koob GF. Kappa opioid control of seizures produced by a virus in an animal model. *Brain* 2006 Mar;129(Pt 3):642-54.
26. Saboory E, Derchansky M, Ismaili M, Jahromi SS, Brull R, Carlen PL, et al. Mechanisms of morphine enhancement of spontaneous seizure activity. *Anesth Analg* 2007 Dec;105(6):1729-35.
27. Zhu H, Barr GA. The role of AMPA and metabotropic glutamate receptors on morphine withdrawal in infant rats. *Int J Dev Neurosci* 2004 Aug-Oct;22(5-6):379-95.
28. Zhu H, Barr GA. Inhibition of morphine withdrawal by the NMDA receptor antagonist MK-801 in rat is age-dependent. *Synapse* 2001 Jun 15;40(4):282-93.