● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال پنجم، شمارهٔ ٤ (پی‌درپی ۲۰)، صفحه ۱۱ الی ۱۷، پاییز ۱۳۸۲
دریافت:۸۲/٦/٥، پذیرش: ۸۲/۸/۲۹

بررسی اثر دکسترومتورفان بر انتقال عصبی ـ عضلانی پره پاراسیون عضله دو بطنی گردنی جوجه

دکتر داوود فرزین[۱*]، دکتر مینا زواره[۲]
۱- استادیار گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی مازندران ۲- پزشک عمومی

سابقه و هدف: دکسترومتورفان یک داروی ضد سرفه (OTC) با سابقه بیش از ٤٥ سال مصرف می باشد. عوارض جانبی آن کم، ولی در دوزهای بالا ایجاد ضعف عضلانی، تضعیف CNS، خواب آلودگی و اختلالات دستگاه گوارش می نماید. در این مطالعه، اثر دکسترومتورفان بر انتقال عصبی ـ عضلانی، عضلهٔ دو بطنی گردنی جوجه بررسی گردید.
مواد و روشها: عضلهٔ دو بطنی گردنی پس از جدا سازی از گردن جوجه (با سن سه هفته ای)، در ارگان بس قرار گرفت. جهت حفظ سلامتی عضله و برقراری شرایط فیزیولوژیک، محلول تیرود ۳۷ درجه سانتیگراد به همراه اکسیژن را وارد ظرف یا vessel ارگان بس با حجم ۷۰ میلی لیتر نموده و پس از کنترل نهایی با استفاده از دستگاه Stimulator، تحریک الکتریکی با فرکانس ۰/۱ هرتز، ولتاژ ٥ الی ۱۰ ولت و مدت زمان تحریک ۰/٥ میلی ثانیه ایجاد نمودیم. فعالیت انقباضی بصورت توئیچ (Twitch) از طریق یک ترانس دیوسر به دستگاه پلی گراف منتقل و ثبت گردید.
یافته‌ها: دکسترومتورفان در غلظت های ۲/٥ الی ٥/٤ میکرومولار، اثر مهاری بر پاسخ توئیچ به تحریک الکتریکی غیر مستقیم و Contracture استیل کولین اگزوژن داشت. همچنین اثر مهاری دکسترومتورفان توسط فایزوستیگمین و ٤- آمینوپیریدین آنتاگونیزه نشد. افزایش پاسخ توئیچ ناشی از ۱۰ برابر کردن مدت زمان تحریک در حضور دکسترومتورفان تضعیف گردید و تتانوز و تسهیل پس از تتانوز در حضور دکسترومتورفان مهار شد. پاسخ توئیچ به تحریک الکتریکی مستقیم در حضور دکسترومتورفان بطور برجسته مهار شد و مشخص گردید که کافئین توانایی آنتاگونیزه کردن اثر مهاری دکسترومتورفان بر پاسخ توئیچ به تحریک الکتریکی غیرمستقیم را دارد. نمودارهای دوز- رسپانس استیل کولین و کرباکول با کاهش efficacy به سمت راست شیفت پیدا کرد.
نتیجه‌گیری: بنظر می رسد اثر مهاری دکسترومتورفان (٥/٤ میکرومولار) بر انتقال عصبی ـ عضلانی، عضلهٔ دو بطنی گردنی جوجه، از طریق مهار کانال های کلسیمی مستقر در رتیکولوم سارکوپلاسمیک اعمال شود.
واژه‌های کلیدی: *عضله دو بطنی گردنی جوجه، دکسترومتورفان، کافئین.*

مقدمه

دکسترومتورفان یک داروی ضد سرفه OTC (Over the counter) با سابقه بیش از ۴۵ سال مصرف می باشد(۲و۱). این دارو یک آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده های NMDA سیستم گلوتامات ـارژیک است(۳) و متابولیت فعالی بنام دکستروفان دارد(۱).

دکسترومتورفان و دکستروفان دارای اثرات ضد اضطرابی، ضد تشنجی (۴)، ضد دردی (۶و۵) و مهاری بر روی سندرم محرومیت مرفین (۷) می باشند. عوارض جانبی دکسترومتورفان کم ولی در دوزهای بالا ممکن است ضعف عضلانی، دپرسیون CNS، خواب آلودگی و اختلالات دستگاه گوارش ایجاد نماید. در اثر مسمومیت در کودکان ۱۰ ماهه الی ۱۰ ساله، آرام بخشی، خواب آلودگی، آتاکسی و ضعف عضلانی ایجاد می شود (۸). همچنین علایمی چون لتارژی، خواب آلودگی، آتاکسی، نیستاگموس بدون تضعیف تنفسی و ضعف عضلانی گزارش شده است (۹).

در بعضی از افراد معتاد دکسترومتورفان سبب سایکوز، افزایش تحرک، توهم، اختلالات بینایی و شنوایی و ضعف عضلانی می گردد(۱۰). نظر به اینکه اثر تضعیفی دکسترومتورفان بر عملکرد عضله، بیشتر در مطالعات In Vivo بدست آمده است، بنابراین احتمال دارد این اثر از طریق مرکزی واسطه گری شود ولی اثر مستقیم تضعیفی دکسترومتورفان بر عضلهٔ اسکلتی را نیز نباید از نظر دور داشت. لذا برای روشن شدن عملکرد دکسترومتورفان بر انتقال عصبی ـ عضلانی، اثر آن بر عضلهٔ دو بطنی گردنی جوجه مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها

جوجه های با سن ۳ هفته ابتدا با اتر بیهوش و بعد کشته شدند. سپس پرهای پشت گردن حیوان را چیده و در امتداد خط وسط از جمجمه تا زیر قاعدهٔ گردن بریدگی ایجاد می شد. پوست ناحیهٔ بریده شده را با احتیاط کنار زده بطوریکه عضلات آسیب نبیند، در این صورت دو عضلهٔ دو بطنی در دو طرف خط وسط بر روی گردن قابل مشاهده بود.

پس از ایزوله کردن عضله، یک نخ به انتهای فوقانی تاندون عضله بسته و حلقه ای در آن قسمت ایجاد می گردید تا عضله بهتر در دستگاه سوار شود. نخ دیگر به انتهای تحتانی عضله بسته می شد. سپس عضله به گونه ای از بدن جوجه جدا می شد که آسیبی به آن نرسد. نخ مربوط به انتهای فوقانی و تاندون عضله را ابتدا از داخل الکترود عبور داده و سپس به قلاب vessel دستگاه حمام (هاروارد، انگلستان) وصل می گردید. الکترود طوری تنظیم می شد که به تاندون های فوقانی عضله متصل باشد بدون اینکه در حین انقباض عضله مانع حرکت آن شود. نخ مربوط به انتهای تحتانی عضله به ترانس دیوسر دستگاه پلی گراف (هاروارد، انگلستان) به گونه ای متصل می گردید که کشش نخ معادل ۱ گرم باشد. جهت حفظ سلامتی عضله و برقراری شرایط فیزیولوژیک، محلول تیرود ۳۷ درجه سانتیگراد به همراه اکسیژن وارد vessel می شد. پس از کنترل نهایی با استفاده از دستگاه محرک (هاروارد، انگلستان) تحریک الکتریکی با فرکانس ۰/۱ هرتز، ولتاژ ۵ الی ۱۰ ولت و مدت زمان تحریک ۰/۵ میلی ثانیه ایجاد و پاسخ توئیچ ثبت گردید (۱۱).

تهیه محلول تیرود:

برای تهیه ۱۰ لیتر محلول تیرود مواد زیر را به ترتیب در آب مقطر حل و سپس به حجم می رسید. NaCl (مرک، آلمان) ۸۰ گرم، محلول KCl ۱۰٪ (مرک، آلمان) ۲۰ میلی لیتر، محلول $MgSO_4$ ۱۰٪ (مرک، آلمان) ۲۶ میلی لیتر، محلول $NaH2PO_4$ ۵ درصد (مرک، آلمان) ۱۳ میلی لیتر، گلوکز (مرک، آلمان) ۱۰ گرم، $NaHCO_3$ (مرک، آلمان) ۱۰ گرم، محلول CaC_{l2} مولار (مرک، آلمان) ۱۸ میلی لیتر.

داروها:

داروهای زیر مورد استفاده قرار گرفتند:

استیل کولین کلراید (Sigma,USA) ، ۴-آمینوپیریدین (مرک آلمان)، دکسترومتورفان هیدروبروماید (RBI,USA)، کرباکول (Sigma,USA)، گالامین (Sigma,USA)، فایزوستیگمین سالیسیلات (Sigma,USA)، کافئین (ICN,UK). داروها به vessel حاوی عضلهٔ دو بطنی گردنی جوجه وارد می شد و غلظت گزارش شده آنها ، غلظت نهایی در vessel می باشد. برای آنالیز آماری در نمودارهای دوز-رسپانس، از Student's t- test استفاده گردید و $p<۰/۰۵$ معنی دار تلقی شد.

یافته‌ها

۱- اثر دکسترومتورفان بر پاسخ توئیچ عضلهٔ دو بطنی گردنی جوجه:

در Vessel حاوی عضلهٔ دو بطنی گردنی جوجه غلظت های افزایش یابنده دکسترومتورفان ایجاد گردید. بطوریکه در محدودهٔ

غلظت های ۰/۸–۰/۰۳ میکرومولار، دکسترومتورفان اثر چندانی بر پاسخ توئیچ (twitch) عضله در تحریک غیرمستقیم با ولتاژ ۵ ولت، فرکانس ۰/۱ هرتز و مدت زمان تحریک ۰/۵ میلی ثانیه نداشت. ولی در محدوده غلظتی ۳/۵–۰/۸ میکرومولار، دکسترومتورفان اثر مهاری بر پاسخ توئیچ ایجاد نمود. بعلت آنکه اثر مهاری دکسترومتورفان بر پاسخ توئیچ بطور برجسته در محدودهٔ غلظتی ۵/۴ میکرومولار آغاز گشته بود بنابراین این غلظت برای انجام آزمایشات بعدی انتخاب گردید.

۲– اثر غلظت ۵/۴ میکرومولار دکسترومتورفان بر پاسخ توئیچ و Contracture (انقباضات آهسته قدرتی) استیل کولین اگزوژن:

غلظت ۵/۴ میکرومولار دکسترومتورفان علاوه بر تضعیف پاسخ توئیچ، پاسخ انقباضات آهسته قدرتی استیل کولین اگزوژن (۲۷/۵ میکرومولار) را کاملاً مهار نمود(شکل ۱).

۳– اثر فایزوستیگمین بر عملکرد مهاری دکسترومتورفان بر پاسخ توئیچ ناشی از تحریک الکتریکی غیر مستقیم:

فایزوستیگمین در غلظت ۲/۴ میکرومولار بطور موقتی و گذرا اثر مهاری دکسترومتورفان (۵/۴ میکرومولار) بر پاسخ توئیچ را تضعیف نمود ولی این اثر پس از گذشت ۲ دقیقه کاملاً از بین رفت و مجدداً اثر مهاری دکسترومتورفان بر قرار گردید.

۴– اثر ۴–آمینوپیریدین بر عملکرد مهاری دکسترومتورفان بر پاسخ توئیچ ناشی از تحریک الکتریکی غیر مستقیم:

آمینوپیریدین در غلظت ۵۳ میکرومولار اثری بر روی عملکرد مهاری دکسترومتورفان (۵/۴ میکرومولار) بر پاسخ توئیچ نداشت.

۵– اثر ۱۰ برابر کردن مدت زمان تحریک بر عملکرد مهاری دکسترومتورفان بر پاسخ توئیچ ها زمانیکه مدت زمان تحریک از ۰/۵ میلی ثانیه به ۵ میلی ثانیه افزایش یافت توئیچ حاصل، تضعیف بیشتری نسبت به تضعیف توئیچ پایه در حضور دکسترومتورفان (۵/۴ میکرومولار) یافت.

۶– اثر تتانوز بر عملکرد مهاری دکسترومتورفان بر پاسخ توئیچ:

زمانیکه فرکانس تحریک را از ۰/۱ هرتز به ۵۰ هرتز افزایش می دهیم پاسخی موسوم به تتانوز در عضله دو بطنی گردنی جوجه به وجود می آید که پس از آن پاسخ توئیچ نسبت به پاسخ توئیچ پایه برای مدت کوتاهی تقویت می شود که به آن تسهیل بعد از تتانوز می گویند. دکسترومتورفان در غلظت ۵/۴ میکرومولار، تتانوز و تسهیل بعد از تتانوز را بطور برجسته ای کاهش داد($p<۰/۰۵$).

۷– اثرگالامین برپاسخ توئیچ ناشی از تحریک الکتریکی غیرمستقیم:

گالامین می تواند در غلظت ۱ میکرومولار پاسخ توئیچ ناشی از تحریک الکتریکی غیر مستقیم را بسرعت کاهش دهد (شکل ۲).

۸– اثر گالامین و دکسترومتورفان بر پاسخ توئیچ ناشی از تحریک الکتریکی مستقیم:

برای ایجاد تحریکات الکتریکی مستقیم، ابتدا الکترود را از قسمت تاندون عضله به بطن آن منتقل کردیم سپس تحریکات الکتریکی با ولتاژ ۷۰ ولت، مدت زمان تحریک ۰/۵ میلی ثانیه و فرکانس ۰/۱ هرتز بر قرار گردید. در این شرایط، گالامین (۱میکرومولار) تغییری در رسپانس توئیچ ایجاد نکرد ولی دکسترومتورفان (۵/۴ میکرومولار) بطور برجسته ای پاسخ توئیچ ناشی از تحریکات الکتریکی مستقیم را مهار کرد(شکل ۳) ($p<۰/۰۵$).

۹– اثر کافئین بر عملکرد مهاری دکسترومتورفان بر پاسخ توئیچ ناشی از تحریکات الکتریکی غیر مستقیم:

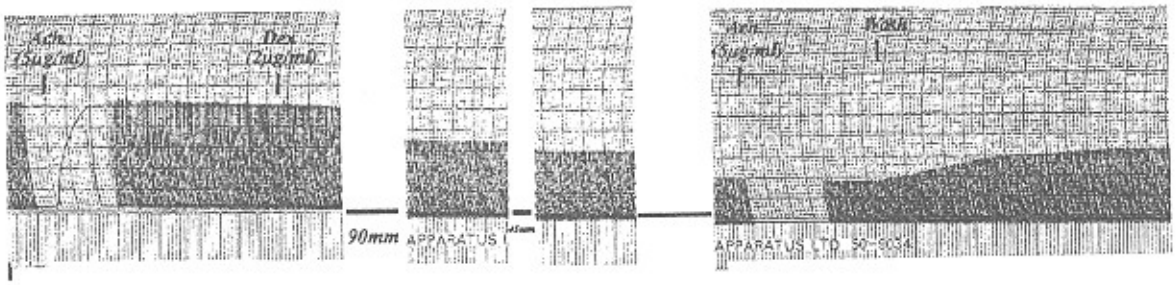
در غلظت های ۱ و ۲ میلی مولار کافئین، پاسخ توئیچ تقویت شد. سپس دکسترومتورفان (۵/۴ میکرومولار) به ظرف vessel حاوی عضله دو بطنی گردنی جوجه اضافه گردید. دکسترومتورفان در حضور کافئین قادر به اعمال اثر مهاری خود نبود، علاوه بر این، کافئین (۲ میلی مولار) قادر بود اثر مهاری دکسترومتورفان بر رسپانس توئیچ را آنتاگونیزه کند(شکل ۴).

۱۰– دوز ـ رسپانس استیل کولین در حضور دکسترومتورفان:

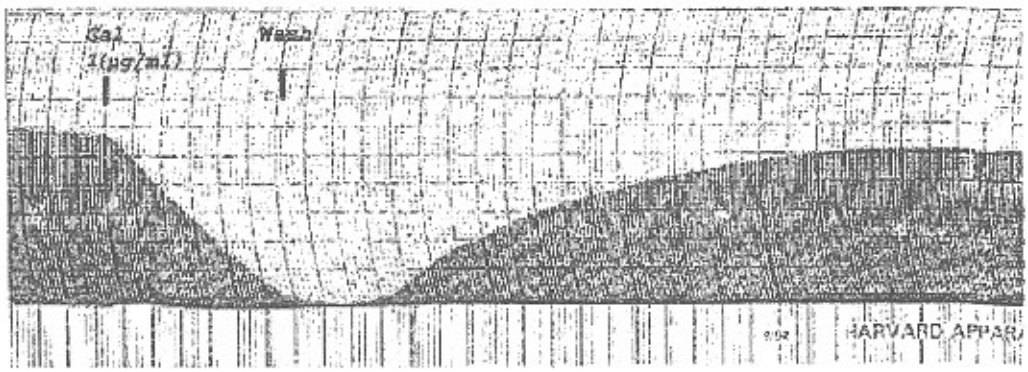
نمودار دوز ـ رسپانس استیل کولین در حضور دکسترومتورفان (۵/۴ میکرومولار) با کاهش کارآئی به سمت راست شیفت پیدا نمود (شکل ۵)($p<۰/۰۵$).

۱۱– دوز ـ رسپانس کرباکول در حضور دکسترومتورفان:

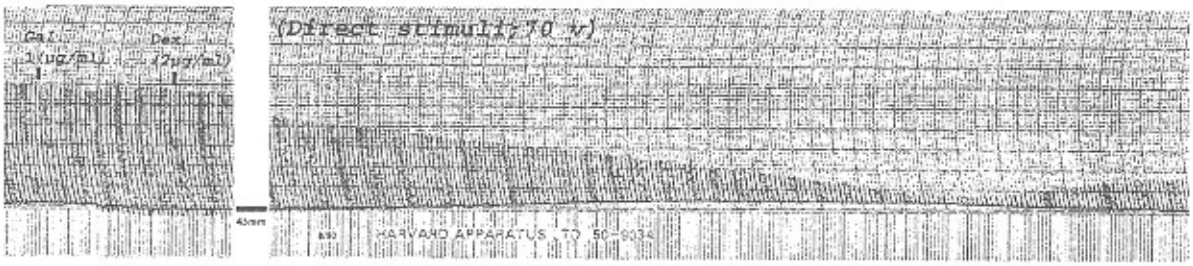
نمودار دوز ـ رسپانس کرباکول در حضور دکسترومتورفان (۵/۴ میکرومولار) با کاهش کارآئی به سمت راست شیفت پیدا نمود (شکل ۶)($p<۰/۰۵$).



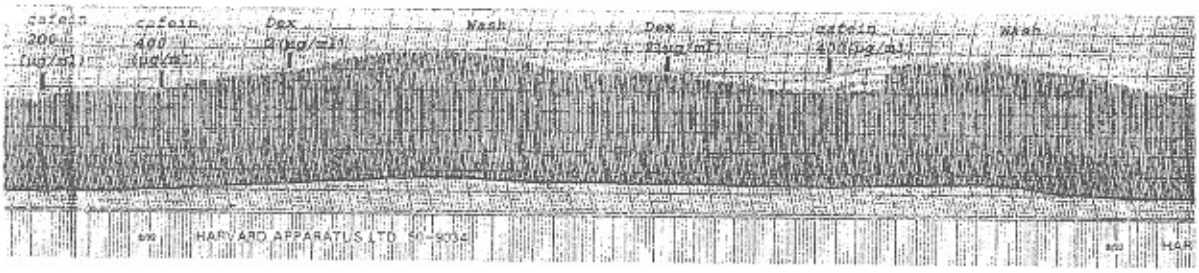
شکل ۱. اثردکسترومتورفان(۵/۴ میکرومولار)برپاسخ توئیچ وتحریک الکتریکی غیرمستقیم وانقباضات آهسته قدرتی استیل کولین اکزوژن



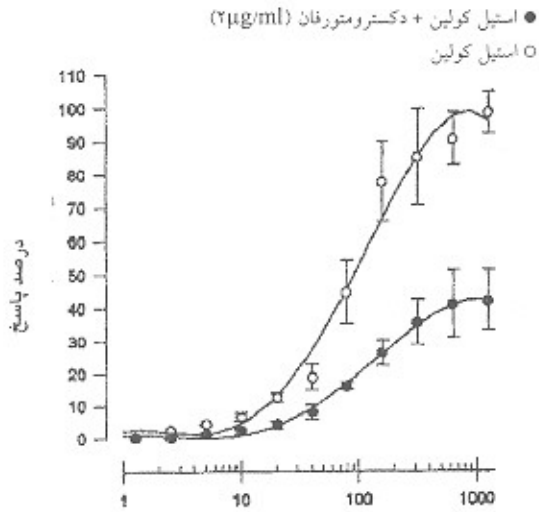
شکل ۲. اثر گالامین (۱ میکرومولار) بر پاسخ توئیچ و عضله دو بطنی گردنی جوجه



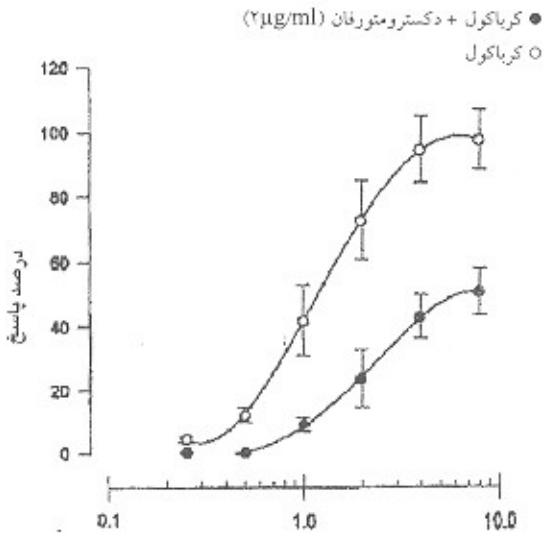
شکل ۳. اثر دکسترومتورفان (۵/۴ میکرومولار) بر پاسخ توئیچ در تحریک الکتریکی مستقیم



شکل ۴. اثر کافئین (۲ میلی مولار) بر عملکرد مهاری دکسترومتورفان در پاسخ توئیچ عضله دو بطنی گردنی جوجه



شکل ۵. نمودار دوز ـ رسپانس استیل کولین در حضور دکسترومتورفان (۵/۴ میکرومولار)



نمودار ۶. دوز ـ رسپانس کرباکول در حضور دکسترومتورفان (۵/۴ میکرومولار)

بحث

در این مطالعه، اثر دکسترومتورفان بر انتقال عصبی ـ عضلانی عضله دو بطنی گردنی جوجه مورد بررسی قرار گرفت. تحریکات الکتریکی غیر مستقیم با مشخصات فرکانس ۰/۱ هرتز، ولتاژ ۵ الی ۱۰ ولت و مدت زمان تحریک ۰/۵ میلی ثانیه پاسخ توئیچ ایجاد می کند که ناشی از آزاد شدن استیل کولین از پایانه های اعصاب حرکتی در سطح گیرنده های نیکوتینی است(۱۱). دکسترومتورفان در محدودهٔ غلظتی ۵/۴-۲/۵ میکرومولار توئیچ حاصل از تحریک الکتریکی غیرمستقیم را مهار نمود. علاوه بر این پاسخ Contracture استیل کولین اگزوژن نیز در حضور دکسترومتورفان کاملاً مهار گردید. این نتایج پیش بینی می کند که احتمالاً مکانیسم های پیش سیناپسی یا پس سیناپسی در عملکرد مهاری دکسترومتورفان نقش دارند. مکانیسم های پیش سیناپسی عمدتاً شامل تغییر عملکرد استیل کولین استراز و یا آزاد شدن استیل کولین از پایانهٔ اعصاب حرکتی بر سطح گیرنده های نیکوتینی است. مکانیسم های پس سیناپسی نیز عمدتاً مربوط به بلوک گیرنده های نیکوتینی عضلهٔ دوبطنی، اثر تثبیت کنندهٔ غشایی یا بی حس کنندگی موضعی و مهار کانال های کلسیمی توبول های عرضی رتیکولوم سارکوپلاسمیک می باشد. برای تفکیک این اثرات آزمایشات گوناگونی صورت گرفت. به منظور بررسی اثر پیش سیناپسی دکسترومتورفان از فایزوستیگمین به عنوان یک مهار کننده آنزیم استیل کولین استراز و ۴-آمینوپیریدین به عنوان مهار کنندهٔ کانال پتاسیمی و یک آزاد کنندهٔ استیل کولین از پایانهٔ اعصاب حرکتی استفاده شد. در این آزمایشات هر دو دارو قادر به آنتاگونیزه کردن اثر مهاری دکسترومتورفان بر پاسخ توئیچ نبودند بنابراین نقش مکانیسم های پیش سیناپسی در عملکرد مهاری دکسترومتورفان بر پاسخ توئیچ به تحریک الکتریکی غیر مستقیم غیر محتمل بنظر می رسد به عبارت دیگر اثر مهاری دکسترومتورفان بر پاسخ توئیچ احتمالاً از طریق مکانیسم های پس سیناپسی واسطه گری می شود. برای بررسی مکانیسم های پس سیناپسی دکسترومتورفان، از ۱۰ برابر کردن مدت زمان تحریک، تتانوز و تحریکات الکتریکی مستقیم با فرکانس ۰/۱ هرتز، ولتاژ ۷۰ ولت و مدت زمان تحریک ۰/۵ میلی ثانیه استفاده شد (۱۲). زمانیکه مدت زمان تحریک از ۰/۵ میلی ثانیه به ۵ میلی ثانیه افزایش می یابد استیل کولین بیشتری از ترمینال های اعصاب حرکتی آزاد می شود بنابراین در این شرایط،

اگر اثر مهاری دکسترومتورفان از طریق بلوک گیرنده های نیکوتینی واسطه گری شده باشد افزایش آزاد شدن استیل کولین ناشی از ۱۰ برابر کردن مدت زمان تحریک، آن را آنتاگونیزه خواهد نمود. نظر به اینکه در حضور دکسترومتورفان، پاسخ توئیچ ناشی از ۱۰ برابر کردن مدت زمان تحریک، همچنین تتانوز و تسهیل بعد از تتانوز تضعیف گردید بنابراین اثر مهاری دکسترومتورفان بر پاسخ توئیچ به تحریک الکتریکی غیر مستقیم از طریق گیرنده های نیکوتینی واسطه گری نمی‌شود. برای تائید این فرضیه، از تحریک الکتریکی مستقیم استفاده شد. در تحریک الکتریکی مستقیم بر خلاف تحریک الکتریکی غیر مستقیم، عمل انقباض عضله توسط استیل کولین و تحریک گیرنده نیکوتینی صورت نمی گیرد بنابراین اثر شل کنندگی گالامین در تحریک الکتریکی مستقیم کاملاً از بین می رود(۱۱) که نتایج ما نیز آنرا تائید می کند. نظر به اینکه، در تحریک الکتریکی مستقیم پاسخ توئیچ مستقل از تحریک گیرنده های نیکوتینی ایجاد و دکسترومتورفان نیز اثر مهاری بر این پاسخ اعمال نمود بنابراین اثر مهاری دکسترومتورفان بر عملکرد انقباضی عضلهٔ دو بطنی گردنی جوجه از طریق بلوک گیرنده های نیکوتینی واسطه گری نمی شود. نمودارهای دوز ـ رسپانس استیل کولین و کرباکول در حضور دکسترومتورفان نیز این یافته را تائید می کند زیرا در حضور دکسترومتورفان منحنی های دوز ـ رسپانس با کاهش کارآئی به سمت راست شیفت پیدا نمود. این شیفت زمانی ایجاد می شود که یک آنتاگونیسم غیر رقابتی بین دکسترومتورفان با استیل کولین و کرباکول برقرار باشد(۱۲) و چون پاسخ دکسترومتورفان مستقل از گیرنده های نیکوتینی اعمال می شود بنابراین این نوع آنتاگونیسم قابل پیش بینی بود. در مجموع نتایج بدست آمده در این مرحله، اثر مهاری دکسترومتورفان بر عملکرد انقباضی عضلهٔ دو بطنی گردنی جوجه، در سطح پس سیناپس و مستقل از گیرنده های نیکوتینی را تائید می کند. برای بررسی اثر دکسترومتورفان بر کانال های کلسیمی و نیز اثر تثبیت غشایی، از اثر کافئین استفاده شد. کافئین یک متیل گزانتین است که از طریق حرکت یون های کلسیم از کانال های کلسیمی رتیکولوم سارکوپلاسمیک، سطح کلسیم سیتوزولی را برای عمل انقباض عضله افزایش می دهد (۱۳). از آنجائیکه اثر مهاری دکسترومتورفان بر عملکرد انقباضی عضلهٔ دو بطنی گردنی جوجه در حضور کافئین آنتاگونیزه گردید بنابراین دکسترومتورفان از طریق مکانیسم های مربوط به کانال های کلسیمی در رتیکولوم سارکوپلاسمیک اثر مهاری خود بر عملکرد انقباض عضله را اعمال می کند و در این رابطه اثر بیحس کنندگی موضعی یا تثبیت غشایی در عملکرد مهاری دکسترومتورفان غیر محتمل بنظر می رسد. در این مطالعه نشان داده شد که اثر مهاری دکسترومتورفان بر عملکرد انقباضی عضلهٔ دو بطنی گردنی جوجه در غلظت درمانی ۵/۴ میکرومولار از طریق مهار کانال های کلسیمی مستقر در رتیکولوم سارکوپلاسمیک واسطه گری می شود بنابراین احتمالاً نوشیدنی های حاوی کافئین می توانند عوارض تضعیفی دکسترومتورفان بر عملکرد عضلهٔ اسکلتی را آنتاگونیزه نمایند.

****

References

1. Church J, Jones MG, Davies SN, Lodge D. Antitussive agents as NMDA antagonists: further studies. Can J Physiol Pharmacol 1989; 67: 561-7.

2. Tortella FC, Pelicano M, Bowery NG. Dextromethorphan and neuromodulation: old drug coughs up new activities. Trends Pharmacol Sci 1989; 10: 501-7.

3. Wong BY, Coulter DA, Choi DW, Prince DA. Dextrophan and dextromethorphan, common antitussives, are antiepileptic and antagonize N-methyl-D-aspartate in brain slices. Neurosci Lett 1988; 85: 261-6.

4. Clineschmidt BV, Martin GE, Bunting PR, Papp NL. Central sympathomimetic activity of MK-801, a substance with potent anticonvulsant, central sympathomimetic and apparent anxiolytic properties. Drug Dev Res 1982; 2: 135-45.

5. Elliott K, Brodsky M, Hyanansky AD, Foley KM, Inturrisi CE. Dextromethorphan shows efficacy in experimental pain and opioid tolerance. Neurology 1995; 45: 66-8.

6. Elliott K, Brodsky M, Hyanansky AD, Foley KM, Inturrisi CE. Dextromethorphan suppresses both formalin-induced nociceptive behavior and the formalin-induced increase in spinal cord c-fos mRNA. Pain 1995; 61: 401-9.

7. Farzin D. Modification of naloxone-induced withdrawal signs by dextromethorphan in morphine-dependent mice. Eur J Pharmacol 1999; 371: 35-42.

8. Rammer l, Holmgren P, Sandler H. Fatal intoxication by dextromethorphan: a report on two cases. Forensic Sci. International. 1988; 37: 233-6.

9. Katona B, Wason S. Dextromethorphan danger. New Eng J Med 1986; 314: 993-9.

10. Dodds A, Rejai E. Toxic psychosis due to dextromethorphan. Med J Australia 1967; 2: 231-5.

11. Perry WLM. Pharmacological experiments on isolated prepartions, 2nd ed, London, Longman Group Limited 1971; pp: 54-6.

12. Bowman WC, Rand MJ. Textbook of pharmacology, 2nd ed, London, Blackwell Scientific Publications 1988; pp: 17.1-18.1.

13. Katz AM, Repke DI, Hasselbach W. Dependence of ionophore- and caffeine-induced calcium release from sarcoplasmic reticulum vesicles on external and internal calcium ion concentrations. J Biol Chem1977; 252: 1938-49.

* آدرس نویسنده مسئول: ساری، دانشکده پزشکی، آزمایشگاه فارماکولوژی، تلفن: ۰۱۵۱-۳۲٤۱۰۳۱.