

اثر پیش درمانی دگزامتازون بر شدت وابستگی فیزیکی حاد به مرفین در موش صحرایی

تاج پری کلانتری پور^{۱*}، دکتر نفیسه عطاپور^۲

۱- کارشناس علوم پایه دانشگاه علوم پزشکی کرمان، مرکز تحقیقات علوم اعصاب ۲- استادیار گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

سابقه و هدف: با توجه به ارتباط پیچیده بین کورتیکواستروئیدها و سیستم اپیوئیدی، این احتمال وجود دارد که دگزامتازون سبب تغییر در روند ایجاد وابستگی به مرفین در حیوانات آزمایشگاهی در شرایط *in vivo* گردد. لذا این مطالعه به منظور بررسی اثر پیش درمانی دگزامتازون بر شدت وابستگی فیزیکی حاد به مرفین انجام شده است.

مواد و روشها: در این مطالعه تعداد ۶۳ سر موش صحرایی نر از نژاد Wistar انتخاب و مرفین با دوزهای افزایش یافته $10-40 \text{ mg/kg/s.c}$ دو بار در روز به مدت ۶ روز تزریق گردید. جهت بررسی اثر دگزامتازون و گیرنده‌های احتمالی آن قبل از تزریق مرفین، دگزامتازون به تنهایی یا همراه با یکی از آنتاگونیست‌های گیرنده‌های استروئیدی (RU 38486، آنتاگونیست انتخابی گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی و اسپیرونولاکتون، آنتاگونیست انتخابی گیرنده مینرالوکورتیکوئیدی) تزریق گردید. برای اثبات ایجاد وابستگی به مرفین نالوکسان با دوز 2 mg/kg/s.c تزریق و علائم اسهال، پرش Wet-dog shake و کاهش وزن مورد بررسی قرار گرفت. همچنین از اندازه‌گیری سطح پلاسمائی کورتیکواسترون (PCs) بعنوان معیار دیگری استفاده گردید.

یافته‌ها: نتایج بدست آمده نشان داد که دگزامتازون کلیه علائم مورد بررسی در سندرم ترک مرفین را کاهش می‌دهد (Wet-dog shake ۲۸٪، اسهال ۴۴٪، پرش ۵۱٪، کاهش وزن ۱۷٪). این کاهش در مورد اسهال از نظر آماری معنی‌دار بود ($p < 0.05$). پیش‌درمانی با اسپیرونولاکتون و RU38486 به تنهایی یا همراه با دگزامتازون سبب ایجاد تغییراتی در علائم سندرم ترک گردید. مهار گیرنده‌های استروئیدی سبب افزایش PCs و پیش‌درمانی با دگزامتازون موجب کاهش PCs گردید ($p < 0.001$).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج این مطالعه که نشان دهنده نقش گیرنده‌های استروئیدی در بروز علائم سندرم ترک مرفین است. این احتمال وجود دارد که پیش‌درمانی با دگزامتازون میزان وابستگی به مرفین را کاهش دهد. **واژه‌های کلیدی:** وابستگی به مرفین، دگزامتازون، آنتاگونیست گلیکوکورتیکوئیدی، اسپیرینولاکتون.

مقدمه

وابستگی به مرفین یک معضل اجتماعی است که از دیر زمانی فکر بشر را بخود مشغول کرده‌است. حضور پپتیدهای اپیوئیدی و گیرنده‌های آنها از جمله گیرنده‌های μ در نواحی مختلف مغز نیز از سالها پیش شناسایی شده‌است و مرفین بعنوان محرک اصلی این گیرنده‌ها اثرات خود را اعمال می‌کند (۱). یکی از مشکلات عمده مصرف مزمن اپیوئیدها که مصرف آنها را محدود

می‌کند وابستگی است. وابستگی می‌تواند توسط سندرم ترک ارزیابی گردد. این پدیده ناشی از افزایش تحریک‌پذیری در نواحی مختلف سیستم عصبی مرکزی است (۱). سندرم ترک مرفین (Withdrawal syndrome) یک نوع افزایش تحریک‌پذیری [هزینه انجام این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی شماره ۹۴-۷۸ از اعتبارات مرکز تحقیقات علو و اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان بابل تأمین شده است.

سیگما)، اسپرونولاکتون (آنتاگونیست گیرنده استروئیدی نوع I، شرکت دارویی ابوریحان) و RU38486 (آنتاگونیست گیرنده استروئیدی نوع II، سیگما) و کیت اندازه‌گیری کورتیکواسترون در پلاسما (ICN).

روش ایجاد وابستگی به مرفین: برای این منظور تزریق زیر جلدی مرفین با دوزهای افزایشنده ۱۲۰-۴۰ mg/kg/day دو بار در روز به مدت ۶ روز انجام شد. در روزهای اول و دوم ۲۰ mg/kg، در روزهای سوم و چهارم ۴۰ mg/kg و در روزهای پنجم و ششم ۶۰ mg/kg، دو بار در روز از مرفین استفاده شد (۸). برای اثبات ایجاد وابستگی به مرفین، سه ساعت پس از آخرین تزریق مرفین، نالوکسان بصورت زیر جلدی با دوز ۲ mg/kg تزریق گردید و علائم سندرم ترک شامل: Wet shake، پرش، اسهال و کاهش وزن (۹) مورد بررسی قرار گرفت. همچنین در این مطالعه از اندازه‌گیری سطح پلاسمائی کورتیکواسترون (PCs) بعنوان معیار دیگری استفاده شد. برای این منظور یک ساعت بعد از تزریق نالوکسان نمونه خون حیوانات پس از بیهوشی از طریق قلب گرفته می‌شد. ترتیب تزریق دارو در گروه‌های مورد آزمایش به شکل زیر می‌باشد:

گروه M: در این گروه طبق روش توضیح داده شده وابستگی فیزیکی حاد به مرفین ایجاد گردید.

گروه DM: یکساعت قبل از تزریق مرفین، دگزامتازون بصورت زیرجلدی با دوز ۱ mg/kg تزریق گردید.

گروه SM: یکساعت قبل از تزریق مرفین، اسپرونولاکتون با دوز ۵ mg/kg بصورت زیرجلدی تزریق گردید.

گروه SDM: ابتدا اسپرونولاکتون با دوز ۵ mg/kg بصورت زیرجلدی و به فاصله ۵ دقیقه دگزامتازون تزریق گردید، یکساعت بعد مرفین تزریق شد.

گروه RUM: یکساعت قبل از تزریق مرفین، RU38486 با دوز ۷/۵ mg/kg بصورت داخلی صفاقی تزریق گردید

گروه RUDM: ابتدا RU 38486 با دوز ۷/۵ mg/kg بصورت داخلی صفاقی و به فاصله ۵ دقیقه دگزامتازون تزریق گردید، یکساعت بعد مرفین تزریق شد.

گروه CON: به این گروه هیچ دارویی تزریق نشد فقط در روز آخر نمونه خون آنها جهت اندازه‌گیری PCs گرفته شد.

نرونهاست (۲). اطلاعات کلینیکی و تجربی نشان داده که گلیکوکورتیکوئیدها تحریک‌پذیری مغز را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۴) و (۳). مطالعات مختلف نشان‌دهنده آثار دگزامتازون بعنوان نماینده گلیکوکورتیکوئیدها بر سیستم‌های مختلف مغزی است. مصرف دگزامتازون قبل از تزریق داخل بطنی مرفین از بروز فعالیتهای صرعی جلوگیری می‌کند (۵). بررسی اثر دگزامتازون بر روی علائم سندرم ترک مرفین نیز نشان‌دهنده اثرات مهاری آن می‌باشد (۶). همچنین یک مطالعه نشان داده که دگزامتازون وابستگی فیزیکی در بافتهای جدا شده ایلئوم کوچک هندی را مهار می‌کند (۷). تحقیقات قبلی نشان داده که هنگام بروز سندرم ترک مرفین علاوه بر بروز علائم رفتاری تغییراتی نیز در تعداد و عملکرد گیرنده‌ها و نوروترانسمیترها دیده می‌شود (۱۰). افزایش فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال در طول سندرم ترک در آزمایشات حیوانی قبلاً نشان داده شده است (۴). در موشهای صحرایی وابسته به مرفین سطح کورتیکواسترون پلاسما یک علامت کمی و قابل اطمینان در ارزیابی علائم سندرم ترک مرفین با نالوکسان بوده است (۸). با توجه به اثرات دگزامتازون بر علائم سندرم ترک مرفین و ایجاد فعالیت صرعی توسط مرفین، بنظر می‌رسد که ارتباط پیچیده‌ای بین کورتیکواستروئیدها و سیستم ایمنی وجود داشته باشد و این عقیده محتمل است که دگزامتازون سبب تغییر در روند ایجاد وابستگی به مرفین در حیوانات آزمایشگاهی در شرایط InVivo گردد. لذا در مطالعه حاضر اثر پیش‌درمانی با دگزامتازون بر شدت وابستگی فیزیکی حاد به مرفین، با تأکید بر نقش گیرنده‌های استروئیدی نوع I و II مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روشها

حیوانات. ۶۳ سر موش صحرایی نر از نژاد Wistar با وزن تقریبی ۲۵۰-۲۰۰ گرم انتخاب شده و به ۷ گروه ۹ تایی تقسیم گردید. حیوانات به تعداد ۳ عدد در هر قفس در شرایط آزمایشگاهی ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای طبیعی بدون هیچگونه محدودیتی در آب و غذا نگهداری می‌شدند.

مواد مورد استفاده: مرفین سولفات (تماد)، نالوکسان هیدروکلراید (سیگما)، دگزامتازون (آگونیست انتخابی گیرنده استروئیدی نوع II،

پیش‌درمانی با دگزامتازون سبب کاهش ناچیزی در میانگین Wet-dog shake نسبت به گروه M گردید. اما هیچگونه اختلاف معنی داری بین گروه‌های مورد آزمون مشاهده نشد. در حضور دگزامتازون (گروه DM) میزان بروز اسهال نسبت به گروه M کاهش یافت که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ($p < 0.05$) (نمودار ۲). بعلاوه مصرف دگزامتازون اسهال را نیز کاهش داد بطوریکه در گروه M حدود ۸۹٪ از حیوانات (۸ از ۹) دارای اسهال شدید بودند اما در گروه DM اصلاً مواردی از اسهال شدید مشاهده نشد. پیش‌درمانی با هر دو آنتاگونیست گیرنده‌های استروئیدی موجب تفاوت معنی‌داری در ایجاد اسهال نسبت به گروه M نگردید. اما اسهال را کاهش داد بطوریکه در این دو گروه سه حیوان اصلاً مبتلا به اسهال نشدند، چهار حیوان اسهال خفیف، یک حیوان اسهال متوسط و یک حیوان اسهال شدید نشان دادند ولی در گروه M، هشت حیوان اسهال شدید نشان دادند (جدول ۱). مصرف دگزامتازون نیز به همراه آنتاگونیست‌های استروئیدی منجر به تفاوت معنی‌داری در وقوع اسهال نسبت به گروه DM نگردید.

جدول ۱. نتایج شدت اسهال در گروه‌های مورد آزمون

گروهها	M	DM	SM	SDM	RUM	RUDM
عدم رجوع اسهال	۱	۵	۳	۵	۳	۳
اسهال خفیف	۰	۱	۴	۰	۴	۳
اسهال متوسط	۰	۳	۱	۲	۱	۰
اسهال شدید	۸	۰	۱	۲	۱	۰
تعداد کل	۹	۹	۹	۹	۹	۶

پیش‌درمانی با دگزامتازون و اسپرونولاکتون به تنهایی موجب کاهش میانگین کاهش وزن گردید. اگر چه در گروه SM، سه حیوان (۳ از ۹) به جای کاهش وزن، درجاتی از افزایش وزن را نشان دادند. از طرفی، پیش‌درمانی با RU 38486 موجب افزایش کاهش وزن گردید. اختلاف بین گروه‌های M با RUM و SM با SDM، از نظر آماری معنی‌دار بود ($p < 0.05$). مهار گیرنده‌های استروئیدی نوع I توسط اسپرونولاکتون میزان کاهش وزن را

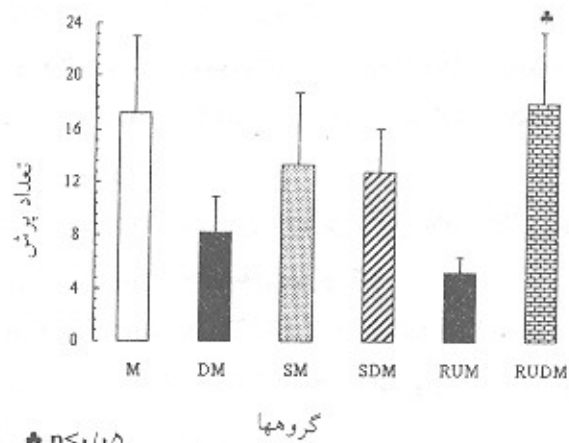
گروه CON: به این گروه هیچ داروشی تزریق نشد فقط در روز آخر نمونه خون آنها جهت اندازه‌گیری PCs گرفته شد.

بررسی آماری. نتایج بدست آمده با استفاده از آزمون غیر پارامتری Mann-Whitney U و Kruskal-Wallis در مورد علائم wet-dog shake، کاهش وزن، پرش و اسهال و تست دقیق فیشر در مورد اسهال در گروه‌های مختلف جهت مقایسه و تجزیه و تحلیل آماری استفاده شد و $p < 0.05$ معنی‌دار تلقی شد. همچنین همه داده‌ها بصورت میانگین \pm خطای معیار نشان داده شدند.

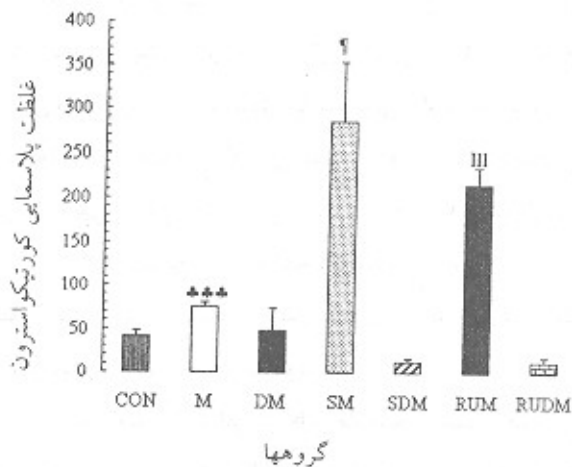
یافته‌ها

بررسی علائم رفتاری سندرم ترک مرفین پس از تزریق نالوکسان: نتایج نشان داد پیش‌درمانی با دگزامتازون، اسپیرینولاکتون و RU 38486 موجب کاهش تعداد موارد پرش نسبت به گروه M گردید. اگرچه هیچکدام از این اختلافات از نظر آماری معنی‌دار نبود. پیش‌درمانی با دگزامتازون میانگین تعداد پرش را نسبت به گروه M کاهش داد.

در صورتیکه مصرف دگزامتازون همراه با RU 38486 (گروه RUDM) سبب افزایش تعداد پرش نسبت به گروه RUM گردید (نمودار ۱). در گروه M میانه تعداد پرش دوازده و در گروه DM میانه چهار بود. مقایسه گروه‌های RUM و RUDM نشان‌دهنده افزایش تعداد پرش در گروه RUDM بود که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ($p < 0.05$).



نمودار ۱. مقایسه میانگین تعداد پرش در حین سندرم ترک مرفین در گروه‌های مورد آزمون



◆◆◆ $p < 0.001$ III $p < 0.001$ ¶ $p < 0.05$

نمودار ۳. مقایسه میانگین میزان کورتیکواسترون پلازما در
حین سندرم ترک مرفین در گروه‌های مورد آزمون

بحث

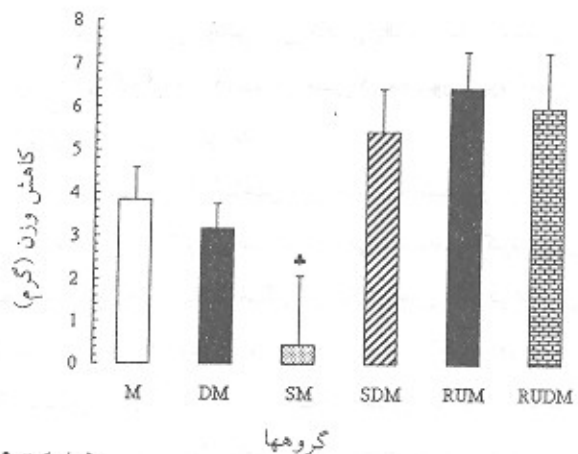
در مطالعه سطح پلاسمایی کورتیکواسترون (PCs) در گروه وابسته به مرفین نسبت به گروه کنترل افزایش نشان داد. پیش‌درمانی با دگزامتازون (آگونیسست انتخابی گیرنده نوع II استروئیدی) علائم مورد مطالعه در سندرم ترک مرفین مانند wet-dog shake، اسهال، کاهش وزن و پرش را کاهش داد. البته این اختلاف فقط در مورد اسهال از نظر آماری معنی‌دار بود. بهر حال این اثر در راستای مطالعاتی است که گزارش کرده‌اند، دگزامتازون موجب مهار وابستگی فیزیکی به ایبوپروفن در بافتهای جدا شده از ایلئوم کوچکه هندی شده‌است (۷). مطالعات گذشته نشان داده‌اند که غلظت‌های پائین کورتیکواسترون دارای اثرات تحریکی بر سیستم عصبی مرکزی است (۱۱). بطور مثال دوزهای ۰.۵/۵mg/kg و ۱mg/kg کورتیکواسترون باعث کاهش دوز مورد نیاز برای تشنج توسط پنتیلن تترازول (PTZ) و اسید کایتیک می‌گردد (۱۲).

همچنین نشان داده شده‌است که دگزامتازون دارای اثرات مهارتی بر بروز فعالیت‌های صرعی توسط تزریق داخل بطنی مرفین نیز بوده‌است (۵). با توجه به اینکه جزء افزایش تحریک‌پذیری نورونها در دو پدیده سندرم ترک و تشنج مشترک است (۱۳ و ۱۴). این احتمال وجود دارد که کاهش علائم سندرم ترک مرفین در

کاهش داد اما پیش‌درمانی با دگزامتازون اثر مهارتی اسپیرینولاکتون بر کاهش وزن را معکوس کرد (نمودار ۲).

اندازه‌گیری سطح پلاسمایی آزاد کورتیکواسترون:

مقایسه سطح پلاسمایی کورتیکواسترون (PCs) نشان‌دهنده افزایش آن در گروه وابسته به مرفین (گروه M) نسبت به گروه کنترل (گروهی که هیچ دارویی نگرفته‌اند و فقط توسط پنتوباریتال بیهوش شده و سپس توسط روش نمونه‌گیری از قلب، نمونه خون آنها جهت اندازه‌گیری PCs گرفته شده‌است) بود. پیش‌درمانی با دگزامتازون (گروه DM) سطح PCs را کاهش داده و به گروه کنترل نزدیک کرد. هیچکدام از این اختلافات از نظر آماری به سطح معنی‌داری نرسید. افزایش PCs بدن‌بنا استفاده از اسپیرینولاکتون و RU38486 اختلاف معنی‌دار آماری در مورد گروه‌های کنترل با SM، کنترل با RUM، M با RUM و S با SM، نشان داد ($p < 0.001$). در صورتیکه پیش‌درمانی با دگزامتازون به همراه اسپیرینولاکتون و یا RU 38486 (بترتیب گروه‌های SDM و RUDM) موجب کاهش معنی‌داری از نظر آماری در سطح PCs در مورد گروه‌های RUM با RUDM و SM با SDM گردید ($P < 0.001$). پیش‌درمانی با آنتاگونیست گیرنده‌های استروئیدی میزان کورتیکواسترون پلازما را در حین سندرم ترک مرفین افزایش داد اما مصرف آنها همراه با دگزامتازون میزان کورتیکواسترون پلازما را به سطح کنترل برگردانید (نمودار ۳).



◆ $p < 0.05$

نمودار ۲. بررسی اثر پیش‌درمانی با دگزامتازون بر کاهش وزن ناشی از سندرم ترک مرفین

روهایی کورتیکواسترون، اثرات ناشی از دگزامتازون در سطح گیرنده‌های مختلف و یا هر دو دانست. مقایسه پرش بین گروه‌های DM، RUDM و RUM (گروه SDM)، گروه دریافت کننده اسپرونولاکتون + دگزامتازون + مرفین و گروه RUDM، گروه دریافت کننده RU38486 + دگزامتازون + مرفین، گروه‌های RUM و RUDM (گروه RUM)، گروه دریافت کننده RU38486 + مرفین) و گروه‌های SM و SDM نشان می‌دهد که احتمالاً در بروز اثر مهاری دگزامتازون بر این علامت، گیرنده‌های استروئیدی نوع I نقش بیشتری دارند، اگر چه دگزامتازون بعنوان آگونیست انتخابی گیرنده‌های نوع II استروئیدی شناخته شده است.

با توجه به شکل ۲ بنظر می‌رسد که دگزامتازون و گیرنده‌های استروئیدی در بروز اسهال ناشی از ترک مرفین مؤثرند. پیش‌درمانی با دگزامتازون (گروه DM) تعداد موارد اسهال را تا سطح معنی‌داری کاهش داد. حتی شدت اسهال نیز در گروه DM بسیار خفیف‌تر از گروه M بود. با توجه به کاهش موارد اسهال بدنال مهاری گیرنده‌های استروئیدی نوع I و II نقش آنها در بروز این علامت محتمل است. اگرچه سطح پلاسمائی کورتیکواسترون در گروه SM بیشتر از گروه RUM است اما ظاهراً گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی نقش بیشتری در بروز اسهال ندارند.

مهاری گیرنده‌های استروئیدی دارای اثرات متضادی بر کاهش وزن است. مقایسه گروه‌های M، SM و RUM نشان می‌دهد که نقش عمده بر عهده گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی است زیرا بدنال مهاری آنها میزان کاهش وزن کاهش یافت اما در صورت مهاری گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی یعنی در حضور گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی افزایش یافت.

بنابراین احتمالاً کاهش وزن مشاهده شده در گروه M نتیجه دخالت هر دو گیرنده است و بنظر می‌رسد فعالیت گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی نقش تعدیلی بر کاهش وزن دارد. در افزایش کاهش وزن بدنال مهاری گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی در حضور دگزامتازون احتمالاً هیچکدام از گیرنده‌های استروئیدی نقش عمده‌ای ندارند. می‌توان گفت گیرنده‌های استروئیدی در بروز علائم سندرم ترک مرفین و اثرات پیش‌درمانی با دگزامتازون بر وابستگی فیزیکی حاد به مرفین دخیل هستند اما بگونه‌ای یکسان در

گروه‌هایی که دگزامتازون دریافت کرده‌اند ناشی از کاهش میزان PCs باشد زیرا پیش‌درمانی با دگزامتازون میزان PCs را به سطح کنترل برگردانید. این اثر بدلیل فیدبک منفی دگزامتازون بر محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال است. کاهش علائم همچنین می‌تواند ناشی از وجود دگزامتازون باشد. Cappasso و همکارانش در سال ۱۹۹۷ پیشنهاد کردند که دگزامتازون از طریق مهار آزاد شدن اسید آراشیدونیک، پیش ساز سنتز پروستاگلندین‌ها موجب کاهش سندرم ترک اپیوئیدها می‌شود.

در مطالعه حاضر افزایش قابل ملاحظه در سطح پلاسمائی کورتیکواسترون (PCs) بدنال مهاری گیرنده‌های استروئیدی نوع I و II (نمودار ۳) در راستای مطالعاتی است که بیان داشته‌اند کورتیکواسترون دارای تمایل اتصال به گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی با قدرت بیشتری نسبت به گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی است (۱۵). کاهش میزان پرش در گروه SM نسبت به گروه M (گروه دریافت کننده مرفین) بدنال مهاری گیرنده‌های استروئیدی توسط اسپرونولاکتون در راستای مطالعاتی است که نشان داده‌اند گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی سبب بروز آثار تحریکی (۱۶) در CNS می‌شوند. از طرفی در صورت مهاری گیرنده‌های نوع I، کورتیکواسترون احتمالاً در سطح گیرنده‌های نوع II و یا سایر گیرنده‌های احتمالی عمل می‌کند. بخشی از این کاهش احتمالاً در راستای مطالعاتی است که نشان داده‌اند گیرنده‌های گلیکوکورتیکوئیدی واسطه اعمال مهاری هستند (۱۶). بدنال مهاری گیرنده‌های نوع II استروئیدی میزان پرش کاهش بیشتری نشان داد.

این مطلب را می‌توان چنین توجیه کرد که اولاً گیرنده‌های نوع II استروئیدی دارای اثرات تحریکی بر پرش هستند زیرا در صورت مهاری آنها تعداد پرش کاهش می‌یافت. ثانیاً گیرنده‌های نوع II استروئیدی دارای اثرات مهاری بر این علامت هستند. زیرا بدنال مهاری گیرنده‌های نوع II، کورتیکواسترون در سطح گیرنده‌های نوع I استروئیدی و دیگر گیرنده‌های احتمالی عمل می‌کند. بنابراین احتمالاً حداقل بخشی از این کاهش ناشی از فعالیت در سطح گیرنده‌های نوع I است. تغییرات ایجاد شده در علائم سندرم ترک مرفین در گروه DM را احتمالاً می‌توان بدلیل کاهش

مرفین بکار می‌رود، شاید بتوان گفت پیش‌درمانی با دگزامتازون میزان وابستگی به مرفین را کاهش می‌دهد و بعلاوه شاید بتوان دگزامتازون را بعنوان دارویی جهت کاهش علائم سندرم ترک در کلینیک پیشنهاد نمود.

بروز همه علائم تظاهر نمی‌کنند. از آنجائی که در این مطالعه علائم سندرم ترک مرفین توسط پیش‌درمانی با دگزامتازون (هر چند ناچیز) تخفیف یافت و از طرفی سطح PCs نیز کاهش قابل توجهی را نشان داد، با توجه به اینکه این دو روش جهت ارزیابی وابستگی به

References

1. Simonata M. The neurochemistry of morphine addiction in the neocortex, *Trend Pharamacol Sci* 1996; 17(11): 410-15.
2. Koyuncuoglu H, Dizdar Y, Ariciglu F, Sayin U. Effects of Mk-801 on morphine physical dependence: Attenuation and Intensification, *Pharmacol Biochem Behave* 1992; 43(2): 487-90.
3. Holmes GL. Effects of non-sex hormones on neuronal excitability, seizure and the electroencephalogram, *Epilepsia* 1991; 32(6): 11-18.
4. Ignar DM, Kuhn CM. Effects of specific mu and kappa opiate tolerance and abstinence on hypothalamo-pituitary-adrenal axis secretion in the rat, *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 225(3): 1258-95.
5. Pieretti S, Ginuvario A, Domenici MR. Dexamethasone prevents epilepti form activity by morphine in invivo and in vitro experiments, *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263(20): 830-9.
6. Capasso A, Pinto A, Sorrentino L, Cirino G. Dexamethasone inhibitor of acute opioid physical dependence in vitro is reverted by anti lipocortin 1 and mimiked by anti-type II extracllular A2 antibodies, *Life Sci* 1997; 61(10): 127-34.
7. Capasso A, Giannuarid DL, Loizzo A. Dexamethasone selective inhibition of acute opioid physical dependence in isolated tissues. *J Pharmacol EXP Ther* 1996; 272 (2): 743-51.
8. Kishioka S, Nishida S, Fukunaga Y, Yamamoto H. Quantitative properties of plasma corticosterone elevation induced by naloxone-precipitated withdrawal in morphine-dependent rats, *Jpn J Pharmacol* 1994; 66(2): 257-63.
9. Haghparast A, Semnianian S, Fathollahi Y. Morphine tolerance and dependence in the nucleus paragigantocellularis: single unit recording study *in vivo*. *Brain Res* 1998; 814 (1-20): 71-7.
10. Kishioka S, Tamura S, Iguchi Y, Ozaki M, Yamamoto H. Participation of the nucleus reticularis gigantocellularis in the morphine-induced elevation of plasma corticosterone in rats, *Jpn J Pharmacol* 1985; 38(3): 334-6.
11. Dafney N, Philips ML, Newman Taylor A, Gilman S. Dose effects of cortisol on signle unit activity in hypothalamus, reticular formation and hippocampus of freely behaving rats correlated with plasma steroid levels, *Brain Res* 1973; 59: 257-72.
12. Roberts AJ, Keith LD. Mineralocorticoid receptors mediate the enhancing effects of corticosterone on convulsion susceptibility in mice, *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270(2): 505-11.

13. Donnerer J. Primary sensory neurones and naloxone-precipitated morphine withdrawal. *Br J Pharmacol* 1989; 96(4): 676-772 .
14. Roberts AJ, Crabbe JC, Keith LD. Corticosterone increases severity of acute withdrawal from ethanol, pentobarbital and diazepam in mice. *Psychopharmacology* 1994; 115(1-2): 278-84.
15. Reul JM, De Kloet ER. Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation, *Endocrinology* 1985; 117(6): 2505-11.
16. Joels M, Dekloet ER. Control of neuronal excitability by corticosteron hormones, *Trends Neurosci* 1992; 15(1): 25-30.