

بررسی اثر دکسترومتورفان بر انتقال عصبی - 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 ۴۵ 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 - عضلانی، عضله دو بطنی گردنی جوجه بررسی گردید. **مواد و روشها:** عضله 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 تیروید 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 ۵ الی ۱۰ ولت و مدت زمان تحریک ۰/۵ میلی ثانیه ایجاد نمودیم. فعالیت انقباضی بصورت توییچ (Twitch) از طریق یک ترانس دیوسر به دستگاه پلی گراف منتقل و ثبت گردید. **یافته ها:** دکسترومتورفان در غلظت های ۲/۵ الی ۵/۴ میکرومولار، اثر مهاري بر پاسخ توییچ به تحریک الکتریکی غیر مستقیم و Contracture استیل کولین اگزوزن داشت. همچنین اثر مهاري دکسترومتورفان توسط فایزوستیگمین و ۴- آمینوپیریدین آنتاگونیزه نشد. افزایش پاسخ توییچ 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 توییچ به تحریک الکتریکی مستقیم در حضور دکسترومتورفان بطور برجسته مهار شد و مشخص گردید که کافئین توانایی آنتاگونیزه کردن اثر مهاري دکسترومتورفان بر پاسخ توییچ به تحریک الکتریکی غیرمستقیم را دارد. نمودارهای دوز- ریسپانس استیل کولین و کرباکول با کاهش efficacy به سمت راست شیفیت پیدا کرد. **نتیجه گیری:** بنظر می رسد اثر مهاري دکسترومتورفان (۵/۴ میکرومولار) بر انتقال عصبی - عضلانی، عضله دو بطنی گردنی جوجه، از طریق مهار کانال های کلسیمی مستقر در رتیکولوم سارکوپلاسمیک اعمال شود. **واژه های کلیدی:** عضله دو بطنی گردنی جوجه، دکسترومتورفان، کافئین.

مقدمه

دارو یک آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده های NMDA سیستم گلوتامات لارژیک است (۳) و متابولیت فعالی بنام دکسترومتورفان دارد (۱).

دکسترومتورفان یک داروی ضد سرفه (Over the OTC counter) با سابقه بیش از ۴۵ سال مصرف می باشد (۱ و ۲). این

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 تیروید 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 توئیج ثبت گردید (۱۱).

تهیه محلول تیروید:

برای تهیه ۱۰ لیتر محلول تیروید 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 NaH_2PO_4 ۵ درصد (مرک، آلمان) ۱۳ میلی لیتر، گلوکز (مرک، آلمان) ۱۰ گرم، $NaHCO_3$ (مرک، آلمان) ۱۰ گرم، محلول $CaCl_2$ مولار (مرک، آلمان) ۱۸ میلی لیتر.

داروها:

داروهای زیر مورد استفاده قرار گرفتند:

استیل کلین 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 عضله دو بطنی گردنی جوجه وارد می شد و غلظت گزارش شده آنها، غلظت نهایی در vessel می باشد. برای آنالیز آماری در نمودارهای دوز-رسمپانس، از Student's t-test استفاده گردید و $p < 0.05$ معنی دار تلقی شد.

یافته ها

۱- اثر دکسترومتورفان بر پاسخ توئیج عضله دو بطنی گردنی جوجه: در Vessel حاوی عضله دو بطنی گردنی جوجه غلظت های افزایش یابنده دکسترومتورفان ایجاد گردید. بطوریکه در محدوده

دکسترومتورفان و دکسترومتورفان دارای اثرات ضد اضطرابی، ضد تشنجی (۴)، ضد دردی (۵) و مهارى 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، نیستاهگوس 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 عضله اسکلتی را نیز نباید از نظر دور داشت. لذا برای روشن شدن عملکرد دکسترومتورفان بر انتقال عصبی - عضلانی، اثر آن بر عضله 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 پره های پشت گردن حیوان را چیده و در امتداد خط وسط از جمجمه تا زیر قاعده گردن بریدگی ایجاد می شد. پوست ناحیه بریده شده را با احتیاط کنار زده بطوریکه عضلات آسیب نبیند، در این صورت دو عضله 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 الکتروود عبور داده و سپس به قلاب vessel دستگاه حمام (هاروارد، انگلستان) وصل می گردید. الکتروود طوری تنظیم می شد که به

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 ($p < 0.05$).

۷- اثر گالامین بر پاسخ 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 (۱ میکرومولار) تغییری در ریسپانس توئیچ ایجاد نکرد ولی دکسترومتورفان (۵/۴ میکرومولار) بطور برجسته ای پاسخ توئیچ ناشی از تحریکات الکتریکی مستقیم را مهار کرد (شکل ۳) ($p < 0.05$).

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 ریسپانس توئیچ را آنتاگونیزه کند (شکل ۴).

۱۰- دوز- ریسپانس استیل کولین در حضور دکسترومتورفان:

نمودار دوز - ریسپانس استیل کولین در حضور دکسترومتورفان (۵/۴ میکرومولار) با کاهش کارائی به سمت راست شیفیت پیدا نمود (شکل ۵) ($p < 0.05$).

۱۱- دوز - ریسپانس کرباکول در حضور دکسترومتورفان:

نمودار دوز - ریسپانس کرباکول در حضور دکسترومتورفان (۵/۴ میکرومولار) با کاهش کارائی به سمت راست شیفیت پیدا نمود (شکل ۶) ($p < 0.05$).

غلظت های ۰/۸-۰/۳ 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 ۰/۸-۳/۵ میکرومولار، دکسترومتورفان اثر مهاری بر پاسخ توئیچ ایجاد نمود. بعلت آنکه اثر مهاری دکسترومتورفان بر پاسخ توئیچ بطور برجسته در محدوده 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.

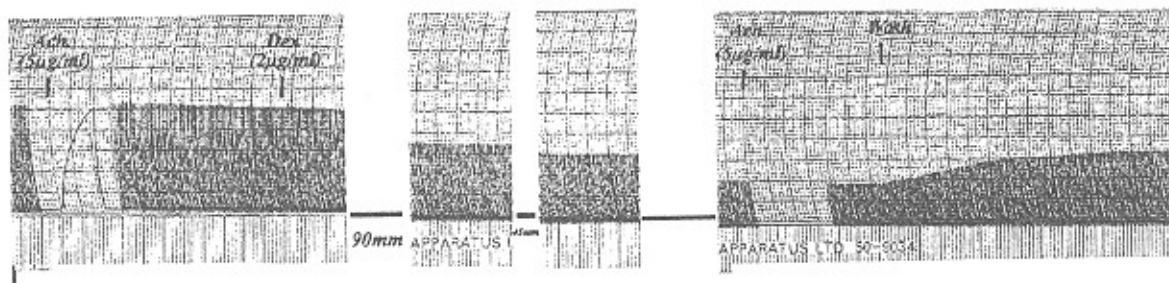
۴- اثر ۴-آمینوپیریدین بر عملکرد مهاری دکسترومتورفان بر پاسخ توئیچ ناشی از تحریک الکتریکی غیر مستقیم:

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

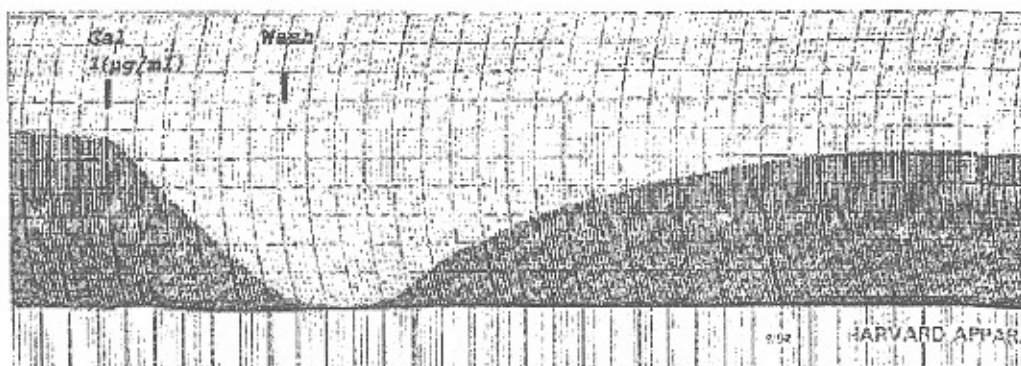
۵- اثر ۱۰ برابر کردن مدت زمان تحریک بر عملکرد مهاری دکسترومتورفان بر پاسخ توئیچ ها زمانیکه مدت زمان تحریک از ۰/۵ میلی ثانیه به ۵ میلی ثانیه افزایش یافت توئیچ حاصل، تضعیف بیشتری نسبت به تضعیف توئیچ پایه در حضور دکسترومتورفان (۵/۴ میکرومولار) یافت.

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



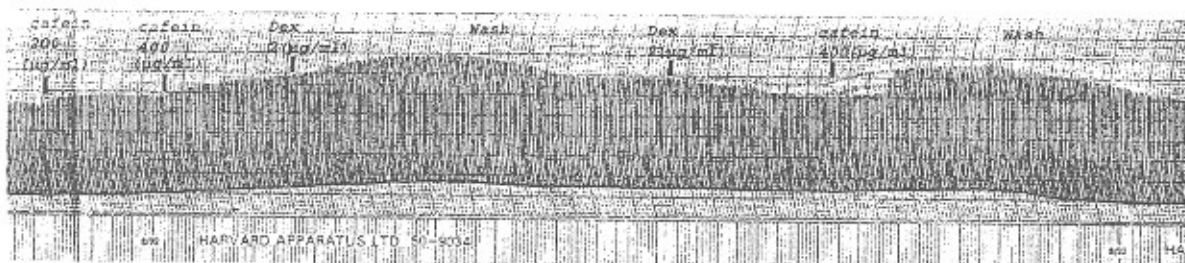
شکل ۱. اثر دکسترومتورفان (۵/۴ میکرومولار) بر پاسخ تونیج و تحریک الکتریکی غیرمستقیم و انقباضات آهسته قدرتی استیل کولین اگزوزن



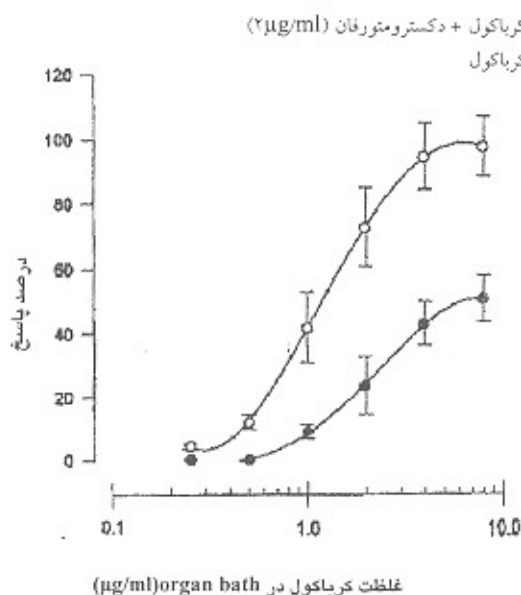
شکل ۲. اثر گالامین (۱ میکرومولار) بر پاسخ تونیج و عضله دو بطنی گردنی جوجه



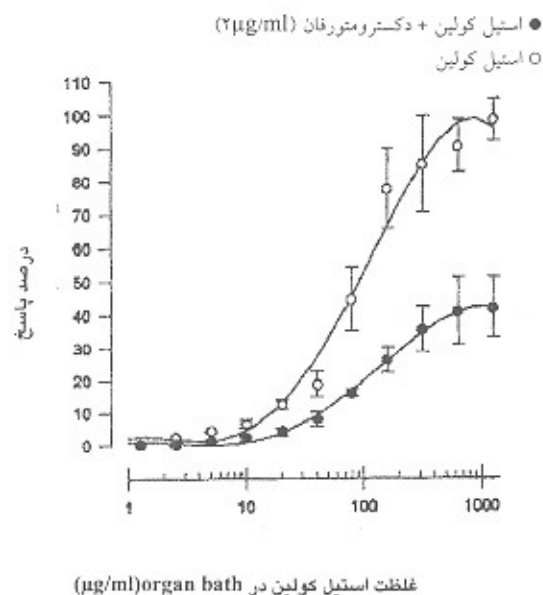
شکل ۳. اثر دکسترومتورفان (۵/۴ میکرومولار) بر پاسخ تونیج در تحریک الکتریکی مستقیم



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



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



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

بحث

سازکوپلاسمیک 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 کننده کانال پتاسیمی و یک آزاد کننده استیل کولین از پایانه اعصاب حرکتی استفاده شد. در این آزمایشات هر دو دارو قادر به آنتاگونیزه کردن اثر مهار دکنسترومتورفان بر پاسخ توییچ نبودند بنابراین نقش مکانیسم های پیش سیناپسی در عملکرد مهار دکنسترومتورفان بر پاسخ توییچ به تحریک الکتریکی غیر مستقیم غیر محتمل بنظر می رسد به عبارت دیگر اثر مهار دکنسترومتورفان بر پاسخ توییچ 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، تتائوز 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،

در این مطالعه، اثر دکسترومتورفان بر انتقال عصبی - عضلانی عضله دو بطنی گردنی جوجه مورد بررسی قرار گرفت. تحریکات الکتریکی غیر مستقیم با مشخصات فرکانسی ۰/۱ هرتز، ولتاژ ۵ الی ۱۰ ولت و مدت زمان تحریک ۰/۵ میلی ثانیه پاسخ توییچ ایجاد می کند که ناشی از آزاد شدن استیل کولین از پایانه های اعصاب حرکتی در سطح گیرنده های نیکوتینی است (۱۱). دکسترومتورفان در محدوده غلظتی ۲/۵-۵/۴ میکرومولار توییچ حاصل از تحریک الکتریکی غیرمستقیم را مهار نمود. علاوه بر این پاسخ Contracture استیل کولین اگزوزن نیز در حضور دکسترومتورفان کاملاً مهار گردید. این نتایج پیش بینی می کند که احتمالاً مکانیسم های پیش سیناپسی یا پس سیناپسی در عملکرد مهار دکنسترومتورفان نقش دارند. مکانیسم های پیش سیناپسی عمدتاً شامل تغییر عملکرد استیل کولین استراز و یا آزاد شدن استیل کولین از پایانه اعصاب حرکتی بر سطح گیرنده های نیکوتینی است. مکانیسم های پس سیناپسی نیز عمدتاً مربوط به بلوک گیرنده های نیکوتینی عضله دو بطنی، اثر تثبیت کننده غشایی یا بی حس کنندگی موضعی و مهار کانال های کلسیمی توپول های عرضی رتیکولوم

اگر اثر مهارى دکسترومتورفان از طريق بلوك گیرنده هاى نيكوتينيى واسطه گرى شده باشد افزايش آزاد شدن استيل كولين ناشى از ۱۰ برابر كردن مدت زمان تحريك، آن را آنتاگونيزه خواهد نمود. نظر به اينكه در حضور دکسترومتورفان، پاسخ تويچ ناشى از ۱۰ برابر كردن مدت زمان تحريك، همچنين تتانوز و تسهيل بعد از تتانوز تضعيف گرديد بنابر اين اثر مهارى دکسترومتورفان بر پاسخ تويچ به تحريك الكتريكى غير مستقيم از طريق گیرنده هاى نيكوتينيى واسطه گرى نمى‌شود. براى تائيد اين فرضيه، از تحريك الكتريكى مستقيم استفاده شد. در تحريك الكتريكى مستقيم بر خلاف تحريك الكتريكى غير مستقيم، عمل انقباض عضله توسط استيل كولين و تحريك گیرنده نيكوتينيى صورت نمى گيرد بنابر اين اثر شل كنندگى گالامين در تحريك الكتريكى مستقيم كاملاً از بين مى رود (۱۱) كه نتايج ما نيز آنرا تائيد مى كند. نظر به اينكه، در تحريك الكتريكى مستقيم پاسخ تويچ مستقل از تحريك گیرنده هاى نيكوتينيى ايجاد و دکسترومتورفان نيز اثر مهارى بر اين پاسخ اعمال نمود بنابر اين اثر مهارى دکسترومتورفان بر عملكرد انقباضى عضله دو بطنى گردنى جوجه از طريق بلوك گیرنده هاى نيكوتينيى واسطه گرى نمى شود. نمودارهاى دوز - رسپانس استيل كولين و كرباكول در حضور دکسترومتورفان نيز اين یافته را تائيد مى كند زيرا در حضور دکسترومتورفان منحنى هاى دوز - رسپانس با کاهش كارائى به سمت راست شيفت پيدا نمود. اين شيفت زمانى ايجاد مى شود كه يك آنتاگونيسم غير رقابتى بين دکسترومتورفان با استيل كولين و

كرباكول برقرار باشد (۱۲) و چون پاسخ دکسترومتورفان مستقل از گیرنده هاى نيكوتينيى اعمال مى شود بنابر اين اين نوع آنتاگونيسم قابل پيش بينى بود. در مجموع نتايج بدست آمده در اين مرحله، اثر مهارى دکسترومتورفان بر عملكرد انقباضى عضله دو بطنى گردنى جوجه، در سطح پس سيناپس و مستقل از گیرنده هاى نيكوتينيى را تائيد مى كند. براى بررسى اثر دکسترومتورفان بر كانال هاى كلسيمى و نيز اثر تثبيت غشايى، از اثر كافتين استفاده شد. كافتين يك متيل گرانتين است كه از طريق حركت يون هاى كلسيم از كانال هاى كلسيمى رتيكولوم ساركوپلاسميك، سطح كلسيم سيتوزولى را براى عمل انقباض عضله افزايش مى دهد (۱۳). از آنجا كه اثر مهارى دکسترومتورفان بر عملكرد انقباضى عضله دو بطنى گردنى جوجه در حضور كافتين آنتاگونيزه گرديد بنابر اين دکسترومتورفان از طريق مكانيسم هاى مربوط به كانال هاى كلسيمى در رتيكولوم ساركوپلاسميك اثر مهارى خود بر عملكرد انقباض عضله را اعمال مى كند و در اين رابطه اثر بيجس كنندگى موضعى يا تثبيت غشايى در عملكرد مهارى دکسترومتورفان غير محتمل بنظر مى رسد. در اين مطالعه نشان داده شد كه اثر مهارى دکسترومتورفان بر عملكرد انقباضى عضله دو بطنى گردنى جوجه در غلظت درمانى ۵/۴ ميكرومولار از طريق مهار كانال هاى كلسيمى مستقر در رتيكولوم ساركوپلاسميك واسطه گرى مى شود بنابر اين احتمالاً نوشيدنى هاى حاوى كافتين مى توانند عوارض تضعيفى دکسترومتورفان بر عملكرد عضله اسكلتى را آنتاگونيزه نمايند.

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 I, 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 preparations*, 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 Chem* 1977; 252: 1938-49.