

# مقایسه اثر آیورمکتین بر آستانه تشنجات کلونیک ناشی از پنتیلن تترازول در موش‌های سوری نرمال و کلستاتیک

دکتر میرهادی خیاط نوری<sup>۱\*</sup>، دکتر مرتضی ثمینی<sup>۲</sup>

## چکیده

### Comparison of the effect of ivermectin on pentylenetetrazole-induced clonic seizure threshold in normal and cholestatic mice

Khayat nouri, M.H.<sup>1\*</sup>, Samini, M.<sup>2</sup>

1-Department of Pharmacology, Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Tabriz Branch, Tabriz, Iran.

2-Department of Pharmacology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Ivermectin is a macrocyclic lactone widely used as an antiparasitic agent in domestic animals to the treatment of some nematodes and is considered the drug of choice for lymphatic filariasis and river blindness (onchocerciasis) in humans. Animals were pretreated with different doses of ivermectin (40, 60 and 80 mg/kg) intraperitoneally in normal and cholestatic mice before determination of seizure threshold. Results showed that the PTZ seizure threshold were  $35.58 \pm 0.97$  and  $54.1 \pm 1.8$  mg/kg in normal and cholestatic mice, respectively. In normal and cholestatic animals pretreated with ivermectin the PTZ seizure threshold significantly and dose dependently was increased ( $P < 0.001$ ). In conclusion, cholestasis increases the PTZ-induced clonic seizure threshold and ivermectin increase the PTZ seizure threshold both in control and cholestatic animals. The mechanism of action of ivermectin may be through GABA<sub>A</sub> receptor.

**Key words:** Ivermectin, Pentylenetetrazole, Clonic seizure threshold, Cholestatic, Mice

آیورمکتین یک لاکتون حلقوی بزرگ با کاربرد وسیع بعنوان ضدانگل در حیوانات خانگی و نیز داروی انتخابی برای درمان فیلاریازیس لنگوی و کوری رودخانه (اونکوسرکیازیس) در انسان می‌باشد. حیوانات نرمال و کلستاتیک دوزهای مختلف آیورمکتین (۴۰، ۶۰ و ۸۰ mg/kg) را به صورت داخل صفاقی قبل از تعیین آستانه تشنجات دریافت کردند. نتایج مطالعات نشان داد که آستانه تشنجات کلونیک در حیوانات نرمال و کلستاتیک به ترتیب برابر با  $0.97 \pm 35.58$  و  $1.8 \pm 54.1$  میلی گرم بر کیلوگرم بود. در حیوانات نرمال و کلستاتیک که قبلاً آیورمکتین تجویز شده بود، آستانه تشنجات به طور معنی دار و وابسته به دوز افزایش یافت ( $P < 0.001$ ). نتایج بدست آمده نشان می‌دهد که: کلستاز باعث افزایش آستانه تشنجات کلونیک ناشی از PTZ می‌شود، از طرف دیگر آیورمکتین آستانه تشنجات را در هر دو حیوانات نرمال و کلستاتیک افزایش می‌دهد. این افزایش آستانه تشنجات توسط آیورمکتین، احتمالاً از طریق گیرنده GABA<sub>A</sub> است.

**واژگان کلیدی:** آیورمکتین، پنتیلن تترازول، آستانه تشنجات کلونیک، کلستاتیک، موش سوری

## مقدمه

آیورمکتین مخلوطی از ۲۲ و ۲۳-دی هیدرو آیورمکتین B<sub>1a</sub> ( $\geq 80\%$ ) و B<sub>1b</sub> ( $\leq 20\%$ ) و یک لاکتون حلقوی بزرگ بوده و از استرپتومایسس آیورمکتیلیس (یکی از اکتینومیسست‌ها) بدست می‌آید. آیورمکتین ضدانگل وسیع‌الطیف و از محلول ۱٪ آن بر علیه بیماری‌های انگلی (نماتودها و انگل‌های خارجی) مختلف در طب دامپزشکی و حیوانات خانگی استفاده می‌شود. آیورمکتین داروی انتخابی برای درمان فیلاریازیس لنگوی و کوری رودخانه (اونکوسرکیازیس) در انسان است (۱ و ۲۷). فعالیت ضد انگلی آیورمکتین به دلیل اثر بر کانالهای کلراید متصل به

گلوتامات در سیستم عصبی بی‌مهره‌گان است که این گروه از کانالهای یونی متصل به لیگاندهای مهاری، مسئول اثرات تحریکی گلوتامات در بی‌مهره‌گان می‌باشد (۲ و ۱۰ و ۲۷). همچنین اثرات تکمیلی بر گیرنده‌های گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA, gamma-aminobutyric acid) نیز نشان داده شده است (۱۵).

۱- گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز-ایران (Khayat-nouri@yahoo.com)

۲- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

افزایش دهد. با توجه به اینکه در مطالعات داخل و خارج از کشور اثر آیورمکتین (به عنوان آگونیست گیرنده  $GABA_A$  پستانداران) بر روی آستانه تشنجات کلونیک ناشی از پنتیلن تترازول (آنتاگونیست گیرنده  $GABA_A$ ) گزارش نشده است و تجویز پنتیلن تترازول وریدی به عنوان یک تست استاندارد برای بروز تشنجات کلونیک در حیوانات مطرح می باشد، ما بر آن شدیم تا در مطالعه زیر به بررسی مکانیسمی اثر آیورمکتین در تشنجات پردازیم. کستاز از بیماریهای مهمی است که امروزه در اجتماع یکی از مشکلات بیماران و وزارت بهداشت است، با توجه به اینکه ایجاد کستاز (بستن مجاری صفراوی) در حیوانات به صورت تجربی و زردی در انسان، نشان داده اند که به علت تغییرات پاتوفیزیولوژیکی شدید، اثر داروها بر روی اندامها و گیرندهها را تغییر می دهد (۲۰، ۱۲، ۶، ۵ و ۲۸). این احتمال وجود دارد که کستاز ایجاد شده بر روی موشها روی آستانه تشنج ناشی از پنتیلن تترازول (PTZ, pentylenetetrazole) و آیورمکتین اثرگذار باشد. همچنین افزایش سطح اویپوئیدهای درون زا در بعضی از حالات پاتولوژیک مثل کستاز به کرات گزارش شده است (۲۰) و نشان داده اند که پاسخ موشهای کستاتیک به تشنجات کلونیک ناشی از PTZ کاهش می یابد که در صورت تجویز مزمن آنتاگونیستهای اویپوئیدی (مثل نالوکسان) این کاهش پاسخدهی جبران می شود (۲۰). در مطالعات دیگری برای اویپوئیدهای درونزا فعالیت تشنج زایی (۱۶ و ۳۰) و در اکثر موارد اثرات ضد تشنج (۴، ۲۴، ۲۵ و ۲۹) در مدل‌های مختلف حیوانی مطرح کرده اند. به طور کلی مکانیسم اثر کستاز بر روی تشنج مشخص نشده و حتی علاوه بر افزایش اویپوئیدهای درونزا (همانطور که گفته شد)، احتمال وجود مکانیسم دیگری را در نورونهای حیوانات کستاتیک مطرح می کنند. با این پیش فرض، این مطالعه به بررسی اثر سیستم گابارژیک بر روی تشنجات حیوانات کستاتیک می پردازد و بدین منظور از آیورمکتین (آگونیست  $GABA_A$ )

در مهره داران اثرات آیورمکتین از طریق کانالهای کلراید متصل به گلوتامات گزارش نشده (۱۰ و ۱۵) و نشان داده اند که مسئول اثر مهاری آیورمکتین در مهره داران مربوط به کانالهای یونی متصل به  $GABA$  است که باعث تضعیف سیستم اعصاب مرکزی (CNS, central nervous system) می شود. آیورمکتین B1 با تحریک جریان کلراید از طریق  $GABA$  و همچنین افزایش آزاد سازی  $GABA$  از انتهای نورونها باعث افزایش اثر مهاری در CNS می شود، این مکانیسمها را با مطالعات فیزیولوژیکی، بیوشیمیایی و مولکولاریولوژی نشان داده اند (۲۷). چندین مطالعات نشان داده اند که آیورمکتین دارای اثرات ضد تشنجی در مدل‌های حیوانی مختلف است، ولی این اثرات ضد تشنجی در همه حیوانات نشان داده نشده است. احتمال دارد که این اثرات ضد تشنجی از طریق گیرنده  $GABA_A$  واسطه‌گری شود، زیرا که آیورمکتین به جایگاههایی روی گیرنده  $GABA_A$  متصل می گردد (۱۱). در مطالعاتی که در جوجه‌های اپی‌لپتیک و موش‌های DBA/2 که به ترتیب با نور و صدا حساس شده بودند، نشان داده اند آیورمکتین اثر حفاظتی داشته است (۳ و ۹). همچنین نشان داده اند که آیورمکتین به محل اتصال  $GABA$  در گیرنده  $GABA_A$  در غشاء نورونهای مغز Rat تمایل دارد (۲۶). از طرف دیگر نشان داده اند که آیورمکتین‌ها در گیرنده  $GABA_A$  محل اتصال دارند (۴ و ۲۱ و ۳۱). گیرنده  $GABA_A$  نقش بسیار مهمی در مهار سیستم اعصاب مرکزی دارد و اثرات ضد تشنجی داروهایی که از طریق گیرنده های  $GABA$  عمل می کنند (مثل بنزودیازپین‌ها و باربیتوراتها) نشان داده شده است (۱۸). آیورمکتین‌ها محل اتصال استریکنین به گیرنده‌های گلاسیسین را در نخاع مهار می کنند و با تغییر الکتروفیزیولوژی نورونهای نخاع باعث اثر ضد تشنجی می شوند (۱۱ و ۱۷). نتایج این مطالعات اثرات ضد تشنجی برای آیورمکتین پیشنهاد می کند و بنابراین احتمال دارد آیورمکتین آستانه تشنجات کلونیک ناشی از PTZ را

که ۱۶ گروه نرمال، ۵ گروه جراحی شده بدون بستن مجرای صفراوی و ۵ گروه جراحی شده همراه با بسته شدن مجرای صفراوی بود).

آیورمکتین و کتامین و کلروپرومازین و حامل‌ها به صورت صفاقی تجویز شدند. برای حذف اثر حجم تزریق داروها بر روی تشنجات ناشی از PTZ، آیورمکتین و حامل آن با حجم ثابت و بر اساس وزن هر حیوان (در  $10\text{ml/kg}$  تنظیم شد) تجویز شدند. در ابتدا آستانه تشنجات در حیوانات نرمال دریافت کننده نرمال سالین مورد ارزیابی قرار گرفت و سپس بررسی اثر حامل آیورمکتین بر آستانه تشنجات ناشی از PTZ با تزریق دی متیل سولفوکساید  $10\%$  درصد  $60$  دقیقه قبل از تعیین آستانه انجام گرفت.

حیوانات نرمال در ادامه آزمایش، آیورمکتین با دوز  $\text{mg/kg}$   $60$  در زمان‌های  $30$ ،  $60$ ،  $90$ ،  $120$  و  $150$  دقیقه قبل از تعیین آستانه تشنج دریافت کردند تا زمان حداکثر فعالیت ضد تشنجی بدست آید. در آزمایش بعد، دوزهای مختلف آیورمکتین ( $80$  و  $60$  و  $40$ ) و حامل را  $120$  دقیقه قبل از تعیین آستانه تشنجات ناشی از PTZ دریافت کردند. تمام دوزهای ذکر شده آیورمکتین در حجم ثابت  $10\text{ml/kg}$  تنظیم شدند.

جهت تعیین آستانه تشنجات، موش قبل از انجام آزمایش در داخل مقید کننده قرار داده شده و محلول PTZ ( $\text{mg/ml}$ ) یا  $0/5$  درصد) بوسیله یک لوله پلی اتیلن که از یک سو به سرنگ انسولینی حاوی محلول PTZ و از طرف دیگر به سرسوزن  $30\text{g}$  دندانپزشکی متصل بود، با سرعت ثابت  $0/5$  میلی لیتر در دقیقه به داخل یکی از وریدهای کناری دم موش‌های خارج شده از داخل مقید کننده، انفوزیون شد. انفوزیون تا زمان بروز تشنجات کلونیک اندام فوقانی و به دنبال آن تشنجات کلونیک کامل بدن حیوان ادامه یافت. حداقل دوز PTZ (میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش) لازم جهت ایجاد تشنج کلونیک به عنوان شاخص آستانه

استفاده گردید. تشنجات ایجاد شده بوسیله آنتاگونیست معروف گیرنده GABA، پنتیلن تترازول، معمولاً به عنوان مدل تشنجات عمومی شونده در جوندگان بکار برده می‌شود که علت تکرارپذیری بسیار بالا و فراهم کردن زمینه‌ای برای مقایسه ترکیبات مختلف شیمیایی موثر بر تشنج تحت شرایط استاندارد، از محاسن این دارو است. این ماده تشنج‌زا به طور رقابتی گیرنده  $\text{GABA}_A$  را احتمالاً از طریق تداخل آلوستیک با این گیرنده آنتاگونیزه کرده و جریان یون کلراید ایجاد شده بوسیله GABA را مهار می‌کند و باعث بروز تشنجات کلونیک و تونیک در مدل‌های حیوانی می‌شود (۲۲).

هدف از این مطالعه تعیین اثر آیورمکتین بر آستانه تشنجات کلونیک ناشی از PTZ در حیوانات نرمال و کلستاتیک و مقایسه این تشنجات می‌باشد. همچنین برای تعیین نقش احتمالی سیستم گابارژیک در تشنجات حیوانات کلستاتیک از آیورمکتین و PTZ به ترتیب آگونیست و آنتاگونیست گیرنده  $\text{GABA}_A$  استفاده شد.

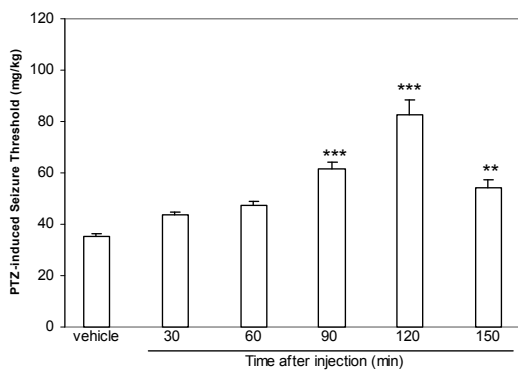
### مواد و روش کار

موش‌های نر نژاد NMRI، با سن ۹-۷ هفته و وزن بین ۲۵-۳۰ گرم، از مؤسسه واکسن و سرم سازی رازی خریداری شده و در اتاق با دما، نور و رطوبت ثابت نگهداری شدند. حیوانات دسترسی آزادانه به آب و غذا داشتند. تمام آزمایشات بین ساعت ۱۶-۱۰ انجام شد. آیورمکتین و پنتیلن تترازول از شرکت Sigma-Aldrich و کتامین هیدروکلراید و کلروپرومازین به ترتیب از شرکت Alfasan و داروپخش (تهران) خریداری شدند.

آیورمکتین در محلول  $10\%$  درصد دی متیل سولفوکساید و پنتیلن تترازول در نرمال سالین  $0/9\%$  درصد حل گردیدند. حیوانات به صورت تصادفی در گروه‌های درمانی قرار داده شدند (۲۶ گروه، برای هر گروه  $n=10$ ، به طوری

## نتایج

آستانه تشنج بدست آمده در موش‌های سوری دریافت کننده نرمال سالین صفاقی به عنوان گروه کنترل، برابر با  $35/58 \pm 0/97$  میلی گرم بر کیلوگرم بدست آمد. بررسی اثر حلال‌ها بر آستانه تشنجات ناشی از PTZ نشان داد که حلال‌ها و حامل‌های بکار رفته اثر قابل توجهی بر آستانه تشنج ندارند ( $p \geq 0/05$ ). برای تعیین بهترین زمان اثر ضد تشنجی آیورمکتین، این دارو با دوز  $60 \text{ mg/kg}$  در زمانهای ۳۰ و ۶۰ و ۹۰ و ۱۲۰ و ۱۵۰ دقیقه قبل از تزریق PTZ ویریدی تزریق شد و نتایج نشان داد که در زمانهای ۹۰ و ۱۲۰ و ۱۵۰ دقیقه، آستانه تشنج با گروه حامل اختلاف معنی دار ( $p < 0/01$ ) داشت و حداکثر افزایش آستانه بعد از ۱۲۰ دقیقه از زمان تزریق آیورمکتین حاصل می‌شود ( $p < 0/01$ ). بنابراین در مراحل بعدی آزمایش از این زمان استفاده شد (نمودار ۱).



نمودار ۱: اثر آیورمکتین بر آستانه تشنجات ناشی از PTZ در زمانهای مختلف در موش‌های سوری. هر نمودار به صورت  $\text{mean} \pm \text{SEM}$  ارائه شده است.  $***P < 0.01$  و  $***P < 0.001$  در مقایسه با گروه حامل هستند.

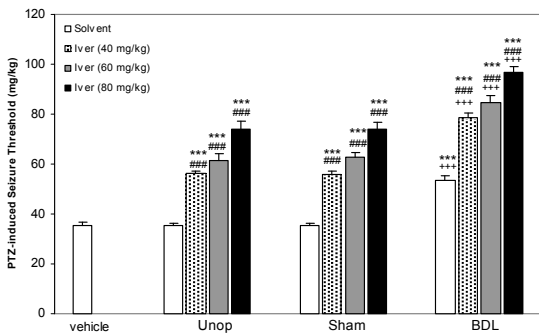
اثر دوزهای مختلف آیورمکتین ( $40$  و  $60$  و  $80 \text{ mg/kg}$ ) بر آستانه تشنجات ناشی از PTZ نشان داد که آیورمکتین به صورت وابسته به دوز باعث افزایش آستانه تشنجات ناشی از PTZ می‌شود ( $p < 0/001$ ) (نمودار ۲).

تشنجات کلونیک در نظر گرفته می‌شد و از روی حجم تزریق شده دوز رسیدن به آستانه تشنجات کلونیک به صورت میلی گرم بر کیلوگرم بدست آمد (۱۹ و ۱). برای انجام عمل کلستاز، ابتدا حیوانات توسط کلرپرومازین ( $10 \text{ mg/kg}$ ) پیش بیهوشی و کتامین ( $50 \text{ mg/kg}$ ) بیهوش شده (داخل صفاقی) و سپس شکم باز و مجرای مشترک صفراوی مشخص شده و در دو جای مختلف از بالاترین و پایین ترین قسمت گره زده شد. عضلات و پوست به طور مجزا بخیه زده شدند.

در گروه Sham (Sham-operated control) فقط شکم حیوان باز و مجرای صفراوی دستکاری شده، ولی بسته نمی‌شود، ولی در گروه BDL (Bile duct ligation) مجرای صفراوی طبق روش فوق بسته می‌شود. برای تشخیص کلستاز در حیوانات جراحی شده، بعد از ۳ روز زردی در گوش‌ها و دم حیوان و مشاهده مدفوع چرب به عنوان شاخص کلستاز در حیوانات در نظر گرفته شد (۱۳ و ۲۰).

در ادامه آزمایشات برای ارزیابی اثر آیورمکتین روی تشنجات در حیوانات کلستاتیک، بعد از انجام عمل BDL روی حیوانات و مشخص کردن گروه Sham و BDL، آیورمکتین با دوزهای مختلف  $40$  و  $60$  و  $80 \text{ mg/kg}$  و حامل آن، سه روز بعد از جراحی و ۱۲۰ دقیقه قبل از تعیین آستانه تشنجات توسط PTZ به حیوانات تجویز شد، تا در نهایت آستانه تشنج بین حیوانات نرمال بدون جراحی (Unop, unoperated control) و Sham و BDL مقایسه شود. بعد از انجام آزمایشات داده‌ها به صورت  $\text{mean} \pm \text{S.E.M}$  بیان شده و جهت آنالیز داده‌ها از آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و به دنبال آن تست‌های مقایسه چندگانه Tukey از نرم افزار آماری SPSS 12 استفاده گردید، مقدار  $P < 0/05$  برای تعیین سطح معنی داری بین گروهها در نظر گرفته شد

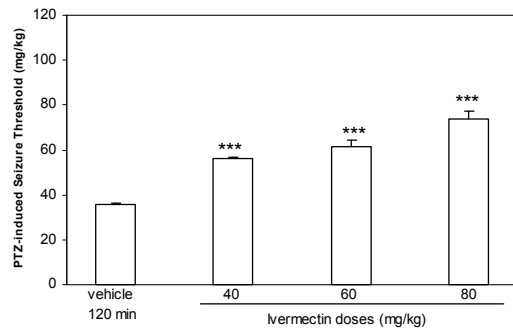
تشنج در دو گروه Sham و Unop نسبت به هم تفاوت چندانی نمی‌کند ( $p \geq 0.05$ ). آستانه تشنجات کلونیک در گروه BDL نسبت Sham و Unop افزایش می‌یابد ( $P < 0.001$ ) و آیورمکتین بصورت وابسته به دوز آستانه تشنجات را در گروه BDL در مقایسه با گروه دریافت کننده حلال دارو، افزایش می‌دهد ( $P < 0.001$ ) (نمودار ۴).



نمودار ۴: اثر تجویز آیورمکتین (۴۰، ۶۰، ۸۰ mg/kg) بر آستانه تشنجات کلونیک در موش‌های Sham و Unop. هر ستون بیانگر  $\pm$  SEM mean گروه‌های مختلف است.  $***P < 0.001$  در مقایسه با گروه حامل.  $###P < 0.001$  در مقایسه با گروه Sham-operated مشابه.  $+++P < 0.001$  در هر گروه.

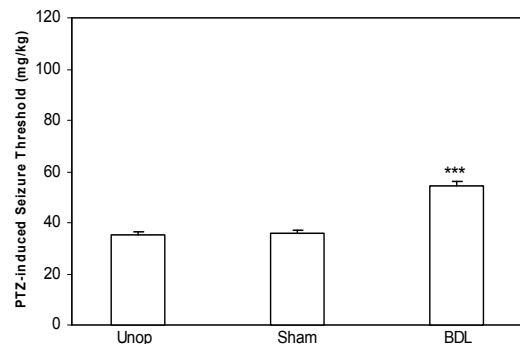
### بحث

در این مطالعه اثر آیورمکتین بر آستانه تشنجات ناشی از PTZ بررسی و اثر این دارو در آستانه حیوانات BDL و Sham مقایسه و مورد ارزیابی قرار گرفت. گیرنده  $GABA_A$ ، گیرنده ناقل عصبی مهارى برجسته در سیستم اعصاب مرکزی مهره‌داران است. هنگام فعال بودن این گیرنده، کانال کلراید گیرنده باز شده، منجر به جریان  $Cl^-$  و هایپرپلاریزیشن عصبی می‌گردد (۲۲). این گیرنده دارای چندین جایگاه اتصال آلوستریک است که از طریق آن داروهای مختلف می‌توانند جریان یون کلراید ایجاد شده بوسیله  $GABA$  را تعدیل کنند. بنزودیازپین‌ها و باربیتوراتها بعنوان تقویت کننده‌های جریان  $Cl^-$  ناشی از  $GABA$  شناخته شده‌اند (۱۸) و در مقابل داروهایی نظیر



نمودار ۲: اثر دوزهای مختلف آیورمکتین بر آستانه تشنجات ناشی از PTZ در موش‌های سوری. هر نمودار به صورت  $\pm$  SEM ارائه شده است.  $***P < 0.001$  در مقایسه با گروه حامل هستند.

آستانه تشنجات کلونیک در موش‌های Sham و Unop نسبت به گروه دریافت کننده نرمال سالین تغییر نمی‌کند ( $p \geq 0.05$ )، در حالی که در موش‌های BDL به طور معنی داری نسبت به این دو گروه افزایش می‌یابد ( $P < 0.001$ ). این افزایش وابسته به زمان بوده و حداکثر در روز سوم بعد از BDL نمودن مشاهده می‌شود. بنابراین در مراحل بعدی آزمایش بعد از گذشت ۳ روز از عمل جراحی، داروها تجویز گردید (نمودار ۳).



نمودار ۳: مقایسه آستانه تشنجات کلونیک در گروه BDL (۳ روزه)، Sham و Unop یا control. هر ستون بیانگر  $\pm$  SEM mean گروه‌های مختلف است.  $***P < 0.001$  در مقایسه با گروه Sham و Unop.

آستانه تشنجات کلونیک در موش‌های Sham و Unop و BDL بعد از تجویز مقادیر مختلف آیورمکتین (۸۰ mg/kg و ۶۰ و ۴۰) نسبت به حلال دارو، بصورت وابسته به دوز و بطور معنی دار افزایش می‌یابد ( $P < 0.001$ )، ولی آستانه

آیورمکتین اثرات حمایتی تا ۲۴ ساعت بعد از تجویز نشان می دهد (۹). در مطالعه دیگری Ammendola نشان داد که آیورمکتین به طور معنی داری در موشهای DBA/2 بر تشنجات ناشی از صدا، اثر محافظتی داشت (۳). Mayer در تشنجات ناشی از مونو متیل هیدرازین اثرات محافظتی آیورمکتین را به تنهایی و اثر افزایشی را همراه با دیازپام گزارش کرد و نشان داد که میزان مرگ و میر موشهای درمان شده با آیورمکتین در این تشنجات کاهش می یابد (۲۳). آیورمکتین به محل اتصال GABA در گیرنده GABA<sub>A</sub> تمایل دارد و این اتصال توسط Schaeffer در غشاء نورونهای مغز Rat نشان داده شده است (۲۶). با توجه به نتایج زیر چنین استنباط می شود که مکانیسم اصلی اثر ضد تشنجی آیورمکتین ممکن است از طریق تعدیل مثبت GABA باشد و این اثر ضد تشنجی در آستانه تشنجات کلونیک ناشی از PTZ توسط این دارو به دور از انتظار نیست و با تحقیقات قبلی نیز همخوانی دارد. اما اینکه این مطلب را بتوان به انسان نیز تعمیم داد جای سوال دارد. یعنی آیا می توان گفت که آیورمکتین در انسان نیز باعث اثرات ضد تشنجی از طریق اثرات آگونیستی روی گیرنده GABA<sub>A</sub> انسان می شود. بعد از گزارش های روایتی که آیورمکتین تشنجات Grand mal را در جمعیت های آفریقایی کاهش می دهد، Kipp و همکارانش ۹۱ فرد مصروع را از بین جمعیت دریافت کننده درمان آیورمکتین انتخاب کردند، تشنجات Grand mal در ۶۹ بیمار و Petit mal در ۲۲ بیمار مشاهده شده بود. هر چند Kipp و همکارانش دوز داده شده به افراد مصروع را گزارش نکردند، با این وجود آیورمکتین معمولاً ۱۵۰ µg/kg برای یکسال خوراکی تجویز می شود. در این دوز آیورمکتین میکروفیلرهای پوست و چشم را در اکثر افراد سرکوب کرده و از گسترش اونکوسرکیازیس جلوگیری می کند. از ۹۱ بیمار، گزارش شد که ۳۴ بیمار کاهشی در دفعات تشنج داشته و ۱۳ نفر هیچ تشنجی در طی درمان با آیورمکتین

پیکروتوکسین (PTX, picrotoxin)، t-بوتیل بی سیکلوفسفروتیونات (TBPS) و چندین گروه از حشره کش ها، به سرکوب کردن جریان CI<sup>-</sup> واسطه گری شده بوسیله GABA معروف هستند (۷). بخوبی مشخص شده است که PTZ با عمل روی جایگاه PTX کمپلکس گیرنده GABA<sub>A</sub> عمل می کند (۲۲). این عامل وسیعاً برای ایجاد مدل های حیوانی تشنجات ناشی از مواد شیمیایی بکار برده می شود که علت قابلیت زیاد تکرارپذیری این مدل و نیز فراهم کردن زمینه ای برای مقایسه ماهیت اثر مواد شیمیایی مختلف روی تشنج تحت شرایط استاندارد، از محاسن این دارو است. در این مطالعه، آیورمکتین آستانه تشنجات ناشی از PTZ را به صورت وابسته به دوز افزایش داد. از آنجایی که PTZ با اتصال به جایگاه PTX گیرنده GABA<sub>A</sub> اثر مهاری روی این گیرنده اعمال می نماید، افزایش آستانه تشنجات به وسیله آیورمکتین نشان می دهد که آیورمکتین ممکن است اثرات ضد تشنجی خود را از طریق گیرنده GABA<sub>A</sub> اعمال کند. زیرا میل ترکیبی آیورمکتین با گیرنده GABA<sub>A</sub> در ارتباط نزدیک با قدرت ضد تشنجی است (۱۱). این نتایج با نتایج محققین مختلف که نشان دادند پیش درمانی با آیورمکتین، فعالیت تشنج زایی مواد مختلف را در مدل های حیوانی کم می کند در توافق است، چنانچه آیورمکتین توانسته است تشنجات ناشی از سفازولین، الکتروشوک و تشنجات تونیک ناشی از PTZ را در موشهای Rat کاهش دهد و همچنین اثر محافظتی دیازپام (تعدیل کننده مثبت گیرنده GABA<sub>A</sub>) بر تشنجات را افزایش دهد (۳). نشان داده اند که آیورمکتین در مهره داران به گیرنده های GABA تمایل دارد و باعث تحریک جریان کلراید از طریق GABA و همچنین افزایش آزادسازی GABA از انتهای نورونها می شود، البته اثر ضد تشنجی آیورمکتین در تمام حیوانات اثبات نشده است (۲۷). Crichlow گزارش کرده است که در جوجه های اپی لپتیک که به طور ژنتیکی به نور حساس شده بودند،

GABA نیز علاوه بر اوپیوئیدهای داخلی در این اثرات، تاثیر گذار باشد. البته برای اثبات صحت این مطلب نیاز است تحقیقات تکمیلی با داروهای اختصاصی گیرنده های گابا انجام شود تا ارتباط دقیق بین کلستاز و سیستم گابارژیک مورد بررسی و ارزیابی قرار گیرد. در این مطالعه آیورمکتین بصورت وابسته به دوز توانست آستانه تشنجات را در حیوانات BDL در مقایسه با Sham و Unop افزایش دهد و این افزایش آستانه خیلی بیشتر از حیوانات نرمال و Sham بود. این افزایش آستانه را احتمالاً می‌توان به مکانیسم‌های ضد تشنجی آیورمکتین همانطور که گفته شد و همچنین اثرات ضد تشنجی اوپیوئیدهای آندورژن و احتمالاً سیستم گابارژیک ارتباط داد، البته نقش آیورمکتین و تقویت سیستم گابارژیک در افزایش آستانه تشنجات حیوانات کلستاتیک نیاز به بررسی‌های بیشتر دارد. به طور خلاصه، این مطالعه نشان داد که آیورمکتین (آگونست ضعیف گیرنده  $GABA_A$ ) در آستانه تشنجات ناشی از PTZ در موش سوری باعث تعدیل مثبت کمپلکس گیرنده  $GABA_A$  شده و سیستم ناقل عصبی مهاري گابارژیک به عنوان مکانیسم اصلی ضد تشنجی آیورمکتین مطرح می‌باشد. البته اثر ضد تشنجی آیورمکتین در انسان و همچنین علت افزایش آستانه تشنجات در موش‌های کلستاتیک نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد.

### فهرست منابع

۱- ثمینی. م، سفارودی. ح، اله دینی. س (۱۳۸۴): اثر لیندان بر آستانه تشنجات کلونیک ناشی از پنتیلن تترازول در موش‌های سوری. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه تهران، ۶۳ (۷): صفحه: ۵۳۷-۵۲۹.

2- Adelsberger H., Scheuer T. and Dudel J. (1997): A patch clamp study of a glutamatergic chloride channel on pharyngeal muscle of the nematode ascaris suum. *Neuroscience Letters* . 230: 183-186.

نداشته‌اند. این اطلاعات و مطالب گفته شده در بالا ممکن است پیشنهاد کنند که اثرات ضدصرعی مشاهده شده در انسان به علت فعالیت مرکزی آیورمکتین است. با این وجود، گزارش بعدی Kipp و همکارانش نشان داد که در دو دهکده آفریقایی که میزان وجود میکروفیلرهای *nchocerca Volvulus* متفاوت بود (به ترتیب ۶۸ و ۱۹ درصد)، تعداد مصروع‌ها در هر روستا نیز به طور قابل توجه با یکدیگر تفاوت داشتند (به ترتیب ۸ و ۰/۰۲ درصد). این اطلاعات پیشنهاد می‌کنند که یک ارتباط سببی بین اونکوسرکیازیس و صرع وجود دارد، زیرا کاهش میکروفیلرها نیز باعث کاهش شیوع تشنجات شد. به علاوه، نیمه عمر آیورمکتین ۱/۸ روز است، در حالی که تشنجات برای یک دوره ۶-۱۲ ماهه که در آن انگل‌ها تحت کنترل بودند کاهش یافت. بنابراین، بسیار غیر محتمل است که کاهش در تشنجات به علت اثر روی سیستم اعصاب مرکزی ناشی از آیورمکتین باشد و بلکه احتمال دارد که کاهش تشنجات با کاهش در انگل‌ها در ارتباط باشد (۱۱و). بنابراین کاربرد این دارو جهت درمان تشنجات انسان نیازمند مطالعه بیشتر در این زمینه می‌باشد. در این مطالعه همانطور که در نتایج مشاهده شد، آستانه تشنج در حیوانات BDL نسبت به Sham افزایش می‌یابد. مطالعات قبلی در این مورد نشان می‌دهد که افزایش سطح اوپیوئیدهای درون زا در بعضی از حالات پاتولوژیک مثل کلستاز، آستانه تشنجات کلونیک ناشی از PTZ را در موش‌های کلستاتیک، افزایش می‌دهد که در صورت تجویز مزمن آنتاگونیست‌های اوپیوئیدی (نالوکسان) این افزایش آستانه خنثی می‌شود (۲۰). ولی در مورد اینکه آیا در کلستاز تداخلی بین سیستم گابارژیک وجود دارد، اطلاعاتی وجود ندارد. در این مطالعه همانطور که نتایج نشان داد، آیورمکتین به عنوان آگونست گیرنده  $GABA_A$  توانست آستانه را در موش‌های کلستاتیک افزایش دهد و با توجه به مشابه بودن این افزایش در حیوانات نرمال، این احتمال وجود دارد که نوروترنسمیتر

- 3- Ammendola D., De Sarro G.B. and et al. (1998): Anticonvulsant effects of avermectin in DBA/2 mice and rat. *Expl. Biology*. 48(1):13-17.
- 4- Bajorek J.G. and Lomax P. (1982): Modulation of spontaneous seizures in the Mongolian gerbil: effects of  $\beta$ -endorphin. *Peptides*. 3: 83-86.
- 5- Bergasa N.V., Alling D.W., Vergalla J. and Jones E.A. (1994): Cholestasis in the male rat is associated with naloxone-reversible antinociceptin. *J Hepatol*. 20: 85-90.
- 6- Bergasa N.V., Rothman R.B., Vergalla J., Xu H., Swain M.G. and Jones E.A. (1992): Central Mu-opioid receptors are down-regulated in a rat model of cholestasis. *J Hepatol*. 15: 220-224.
- 7- Bloomquist J.R. (1996): Ion channels as targets for insecticides. *Annu Rev Entomol*. 41: 163-190.
- 8- Cleland T.A. (1996): Inhibitory glutamate receptor channels. *Mol. Neurobiol*. 13: 97-102.
- 9- Crichlow E.C., Mishra P.R. and Crawford R.D. (1989): Anticonvulsant effects of ivermectin in genetically-epileptic chickens. *Neuropharmacol*. 25: 1085-1088.
- 10- Cully D.F., Vassilatis D.K. and et al. (1994): Cloning of an avermectin-sensitive glutamate-gated chloride channel from *Caenorhabditis elegans*. *Nature (Lond)*. 371: 707-711.
- 11- Dawson G.R., Wafford K.A., Smith A. and et al. (2000): Anticonvulsant and adverse effects of avermectin analogs in mice are mediated through the  $\gamma$ -aminobutyric acidA receptor. *J Pharmacol Exp Ther*. 295: 1051-1060.
- 12- Dehpour A.R., Akbarloo N. and Ghafourifar P. (1998): Endogenous nitric oxide modulated naloxane-precipitated withdrawal signs in a mouse model with acute cholestasis. *Behav Pharmacol*. 9: 77-80.
- 13- Dehpour A.R., Rastegar S. and Jorjani M. (2000): Subsensitivity to opioids is receptor specific in isolated guinea pig ileum and mouse vas deferens after obstructive cholestasis. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 293: 945-951.
- 14- Drexler G. and Sieghart W. (1984): Properties of a high affinity binding site for [ $^3$ H]ivermectin B1a. *Eur J Pharmacol*. 99: 269-277.
- 15- Duce I.R. and Scott R.H. (1985): Actions of dihydroavermectin B1a on insect muscle. *Br J Pharmacol*. 85: 395-401.
- 16- Frenk H. and McCarthy B. (1978): Different brain areas mediate the analgesic and epileptic properties of enkephalin. *Science*. 200: 355-357.
- 17- Garham D., Pfeiffer F. and Betz H. (1982): Avermectin B1a inhibits the binding of strychnine to the glycine receptor of rat spinal cord. *Neurosci Lett*. 29: 173-176.
- 18- Hevers W. and Luddens H. (1998): The diversity of GABA<sub>A</sub> receptors: pharmacological and electrophysiological properties of GABA<sub>A</sub> channel subtype. *Mol Neurobiol*. 18: 163-190.
- 19- Homayoun H., Khavandgar S. and Dehpour A.R. (2002): The role of the  $\alpha_2$ -adrenoceptors in the modulatory effects of morphine on seizure susceptibility in mice. *Epilepsia*. 43: 797-804.
- 20- Homayoun H., Sayyah M. and Dehpour A.R. (2002): The additive effect of opioids and nitric oxide in increasing pentylentetrazole-induced seizure threshold in cholestatic mice. *J. Gastroentero and Hepatol*. 17: 96-101.
- 21- Huang J. and Casida J.E. (1997): Avermectin B1a binds to high-and low-affinity sites with dual effects on the gamma-aminobutyric acid-gated chloride channel of cultured cerebellar granule neurons. *J Pharmacol Exp Ther*. 281: 261-266.
- 22- Huang RQ., Bell-Horner CL., Dibas MI., Covey DF., Drewe JA. and Dillon GH. (2001): Pentylentetrazole-induced inhibition of recombinant gamma-aminobutyric acid type A (GABA<sub>A</sub>) receptors: mechanism and site of action. *J Pharmacol EXP Ther*. 298: 986-995.
- 23- Mayer T.W. and Horton M.L. (1991): Modulation of monomethylhydrazine-induced seizures by ivermectin. *Toxicol Lett*. 57(2): 167-173.
- 24- Przewlocka B., Stala L., Lason W. and Przewlocki R. (1983): The effects of various opiate receptor agonists on the seizure threshold in the rat, is dynorphin an endogenous anticonvulsant? *Life. Sci*. 33(1): 595-598.
- 25- Ramabadran K. and Bansinath M. (1990): Endogenous opioid peptides and epilepsy. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol*. 28: 47-62.
- 26- Schaeffer J.M. and Haines H.W. (1989): Avermectin binding in *caenorhabditis elegans*. A



two state model for the avermectin binding site. *Biochem Pharmacol.* 38: 2329-2338.

27- Spinosa S., Stilck S.R. and Bernardi M.M. (2002): Possible anxiolytic effects of ivermectin in rats. *Veterinary Research Communications.* 26(4): 309-321.

28- Thornton J.R. and Losowsky M.S. (1988): Opioid peptides and primary biliary cirrhosis. *BMJ.* 297: 1501-1504.

29- Tortella F., Robles L., Holaday J. and Cowan A. (1983): A selective role for  $\delta$ -receptors in the regulation of opioid-induced changes in seizure thresholds. *Life Sci.* 33: 603-606.

30- Urca G., Frenk H., Liebskind J. and Taylor A. (1977): Morphine and enkephalin: analgesic and epileptic properties. *Science.* 197: 83-88.