

مطالعه اثر آئورمکتین بر تشنجات ناشی از لیندان در موش سوری

میرهادی خیاط نوری^{۱*}، مهرداد نشاط قراملکی^۲، عادل بصیری^۳

۱- گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز - ایران.

۲- گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز - ایران.

۳- دانشجوی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز - ایران.

نویسنده مسؤول: khayat_nouri@yahoo.com

Effect of ivermectin on lindane-induced seizure in mice

Khayat Nouri, MH.^{1*}, Neshat Gharamaleky, M.², Basiry, A.³

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

²Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Tabriz Branch, Tabriz- Iran.

³Graduated From Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Tabriz Branch, Tabriz- Iran.

Abstract:

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. A number of studies have shown that ivermectin has anticonvulsant effect in a range of animal seizure models. It is likely that the anticonvulsant effects are mediated via the GABA_A receptor. Binding studies showed that ivermectin binds to the different sites of GABA_A receptor. Lindane, an organochlorine insecticide, is widely used as a pesticide in agriculture and ectoparasites in human and veterinary medicine. It has been shown that lindane is a seizure-induced agent in animals and humans. The aim of this study was to investigate the effect of ivermectin on lindane-induced seizure in mice. In this experimental study, animals pretreated with different doses of ivermectin (10,20,40,60 and 80 mg/kg) intraperitoneally, 90 min before intraperitoneally injection of lindane (50 mg/kg). After injection of lindane, clonic and tonic seizure was investigated. Our results showed that ivermectin dose dependently decreased lindane-induced seizure. Ivermectin 20 mg/kg and 80 mg/kg had least ($p < 0.05$) and greatest ($p < 0.001$) anticonvulsant effects, respectively. Our results suggest that ivermectin had anticonvulsant activity probably via effect on GABA_A receptor. *J. of Islamic Azad Univ., Garmsar Branch. 5,2:87-93,2009-2010.*

Key Words: Ivermectin, Lindane, Seizure, Mice.

چکیده

آئورمکتین یک لاکتون حلقوی بزرگ با کاربرد وسیع به عنوان ضدانگل در حیوانات خانگی و نیز داروی انتخابی برای درمان فیلاریازیس لنفاوی و کوری رودخانه (اونکوسرکیازیس) در انسان می باشد. مطالعات نشان داده اند که آئورمکتین دارای اثرات ضد تشنجی در مدل های حیوانی مختلف است. احتمال دارد که این اثرات ضد تشنجی از طریق گیرنده GABA_A واسطه گری شوند، زیرا نشان داده شده است که آئورمکتین به جایگاه هایی روی گیرنده GABA_A متصل می گردد. لیندان یک سم ارگانوکلره با خاصیت حشره کشی است. این دارو در کشاورزی به عنوان حشره کش و در حیوانات و انسان برای از بین بردن انگل های خارجی استفاده می شود. نشان داده اند که لیندان باعث بروز تشنج در انسان و حیوانات می شود. هدف از این مطالعه تعیین اثر آئورمکتین بر تشنجات ناشی از لیندان در موش سوری می باشد. در این مطالعه تجربی حیوانات دوزهای مختلف آئورمکتین (۱۰، ۲۰، ۴۰، ۶۰، ۸۰ و میلی گرم بر کیلوگرم) را به صورت داخل صفاقی، ۹۰ دقیقه قبل از تزریق داخل صفاقی لیندان (۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) دریافت کردند. بعد از تزریق لیندان، تشنجات کلونیک و تونیک مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که آئورمکتین به صورت وابسته به دوز باعث کاهش شدت تشنجات ناشی از لیندان می شود، به طوری که آئورمکتین با دوز ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم و ۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم به ترتیب کمترین ($p < 0.05$) و بیشترین ($p < 0.001$) اثر ضد تشنجی را داشتند. نتایج بدست آمده، فعالیت ضد تشنجی برای آئورمکتین پیشنهاد می کند که احتمالاً به دلیل اثر آئورمکتین بر گیرنده GABA_A است. *مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد گرمسار، ۱۳۸۸، دوره ۵، شماره ۲، ۹۳-۸۷.*

واژه های کلیدی: آئورمکتین، لیندان، تشنج، موش سوری.



مقدمه

آیورمکتین مخلوطی از ۲۲ و ۲۳- دی هیدرو آیورمکتین $B1_a$ (بیش از ۸۰ درصد) و $B1_b$ (کمتر از ۲۰ درصد) و یک لاکتون حلقوی بزرگ بوده و از استر پتومایسس آیورمکتیلیس (یکی از اکتینومیسیت‌ها) بدست می‌آید. آیورمکتین ضدانگل وسیع الطیف و از محلول ۱ درصد آن بر علیه بیماری‌های انگلی (نماتودها و انگل‌های خارجی) مختلف در طب پزشکی و دامپزشکی و حیوانات خانگی استفاده می‌شود. آیورمکتین داروی انتخابی برای درمان فیلاریازیس لنفوای و کوری رودخانه (اونکوسرکیازیس) در انسان است (۷،۲۰). فعالیت ضد انگلی آیورمکتین به دلیل اثر بر کانال‌های کلراید متصل به گلو تامات در سیستم عصبی بی مهره گان است که این گروه از کانال‌های یونی متصل به لیگاندهای مهاری، مسئول اثرات تحریکی گلو تامات در بی مهره گان می‌باشد (۱،۴،۶،۲۰). همچنین اثرات تکمیلی بر گیرنده‌های گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) نیز نشان داده شده است (۹). در مهره داران اثرات آیورمکتین از طریق کانال‌های کلراید متصل به گلو تامات گزارش نشده 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) می‌شود (۶،۹). آیورمکتین $B1$ با تحریک جریان کلراید از طریق GABA و همچنین افزایش آزاد سازی GABA از انتهای نورون‌ها باعث افزایش اثر مهاری در CNS می‌شود. این مکانیسم‌ها را با مطالعات فیزیولوژیکی، بیوشیمیایی و مولکولاریولوژی نشان داده اند (۲۰). 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 می‌گردد (۷). در مطالعات انجام شده بر روی جوجه‌های اپی لپتیک و موش‌هایی که به ترتیب با نور و صدا حساس شده بودند، نشان داده اند آیورمکتین اثر حفاظتی داشته است (۲،۵). همچنین نشان داده اند که آیورمکتین به محل اتصال GABA در گیرنده $GABA_A$ در غشاء نورون‌های مغز موش صحرایی تمایل دارد (۱۸). از طرف دیگر نشان داده اند که آیورمکتین‌ها در گیرنده $GABA_A$ ، محل اتصال دارند (۸،۱۴،۲۱). گیرنده $GABA_A$ نقش بسیار مهمی در مهاری سیستم اعصاب مرکزی دارد و اثرات ضد تشنجی داروهایی که از طریق گیرنده‌های GABA عمل

می‌کنند، نشان داده شده است (۱۳). درمان با داروهای ضد تشنج معمول همیشه موثر و سالم نیست و از طرف دیگر نشان داده اند که آگونیست‌های گابا در بعضی از مدل‌های حیوانی اثرات محافظتی داشته و این اثرات را حتی در انسان نیز گزارش کرده اند. بعضی از داروهای ضد تشنج معمول هم چون باربیتوراتها و بنزودیازپینها از طریق تقویت سیستم گاباژیک اثر می‌کنند. این مکانیسم از اهداف مهم در توسعه داروهای ضد تشنج و نوروپروتکتیو است (۱۳). آیورمکتین‌ها محل اتصال استریکنین به گیرنده‌های گلاسیسین را در نخاع مهار می‌کنند و با تغییر الکتروفیزیولوژی نورونهای نخاع باعث اثر ضد تشنجی می‌شوند (۷،۱۰). مهار ورود کلر به داخل نورون‌ها نقش مهمی در ایجاد تشنجات بازی می‌کند (۱۳،۱۵)، بنابراین به نظر می‌رسد کاربرد تحریک کننده‌های کانال‌های کلر برای درمان تشنج می‌تواند مفید باشد. نتایج مطالعات فوق اثرات ضد تشنجی برای آیورمکتین پیشنهاد می‌کند و احتمال دارد آیورمکتین تشنجات کلونیک و تونیک ناشی از لینداندان را کاهش دهد. صرع یکی از بیماری‌های مهم عصبی در انسان بوده و حدود یک درصد جمعیت را درگیر می‌کند. نشان داده اند که تشنجات اپی لپتیک به علت تخلیه‌های گهگاه در بافت عصبی اتفاق می‌افتد. مشخص شده است که این تغییرات گهگاه برگشت پذیر در عملکرد نورون‌ها، باعث به هم خوردن فعالیت الکتریکی مغز می‌شود. استفاده از حشره کش‌ها در کشاورزی و دامپزشکی به طور عجیبی از جنگ جهانی دوم به بعد رشد کرده و در طی ۲۰ سال اخیر به بیشترین میزان ثابت خود رسیده است. در حالی که صنعت کشاورزی مصرف کننده اصلی حشره کش‌ها است، سایر صنایع نیز مقادیر زیادی از آن‌ها را استفاده می‌کنند و همچنین کاربرد آن‌ها در داخل و اطراف خانه‌ها قابل توجه است. اغلب پس ماند حشره کش‌ها، روی محصولات باقی مانده و مردم در معرض مقادیر کم این مواد شیمیایی از طریق غذایشان قرار دارند. حوادث متعددی ناشی از مسمومیت حاد حشره کش‌ها به دنبال خوردن غذایی که عمدتاً در خلال انبار کردن یا حمل و نقل آلوده شده بودند، ایجاد شده است (۱۲). از جمله این حشره کش‌ها که دارای پتانسیل بالای سمیت زایی هستند، سموم ارگانوکلره می‌باشند. لینداندان با نام شیمیایی ایزومر گامای هگزاکلروسیکلو هگزان (γ -HCH) یکی از سموم ارگانوکلره می‌باشد (۱۲،۱۹). لینداندان بر علیه گروه وسیعی از حشرات گیاه خوار و خاکزی موثر است. لینداندان روی محصولات، در انبارها و در زمینه بهداشت عمومی، برای کنترل



تونیک ناشی از لیندان وجود ندارد، تحقیق در این مورد امری ضروری به نظر می‌رسد و هدف از این مطالعه تعیین اثر آیورمکتین بر تشنجات ناشی از لیندان می‌باشد.

مواد و روش کار

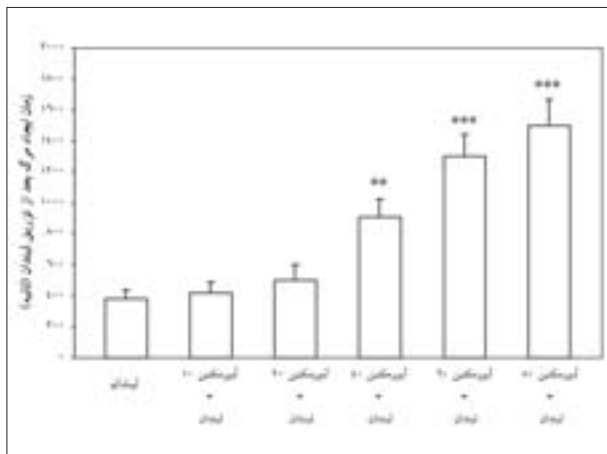
موش‌های سوری نر نژاد NMRI، با سن ۹-۷ هفته و با وزن بین ۲۵-۳۰ گرم، از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی تبریز خریداری شده و در اتاق با دما، نور و رطوبت ثابت نگهداری شدند. حیوانات دسترسی آزادانه به آب و غذا داشتند. تمام آزمایشات بین ساعت ۱۶-۱۰ انجام شد. لیندان و آیورمکتین از شرکت سیگما خریداری شدند. لیندان و آیورمکتین به ترتیب در محلول ۵ درصد توئین ۸۰ و محلول ۱۰ درصد دی‌متیل سولفوکساید حل گردیدند. حیوانات به صورت تصادفی در گروه‌های درمانی قرار داده شدند (برای هر گروه $n=10$). آیورمکتین و دی‌متیل سولفوکساید به صورت داخل صفاقی با حجم ثابت و بر اساس وزن هر حیوان تجویز شدند. برای حذف اثر حجم تزریق بر آستانه تشنجات، تمام داروها و دی‌متیل سولفوکساید، در ۱۰ میلی لیتر بر کیلوگرم تنظیم شدند. در ابتدا تشنجات در حیوانات دریافت کننده لیندان مورد ارزیابی قرار گرفت و سپس بررسی اثر دی‌متیل سولفوکساید بر تشنجات ناشی از لیندان با تزریق ماده فوق، ۹۰ دقیقه قبل از تعیین تشنج توسط لیندان انجام گرفت. حیوانات در ادامه آزمایش، دوزهای مختلف آیورمکتین (۱۰، ۲۰، ۴۰، ۶۰، ۸۰) و میلی گرم بر کیلوگرم (۹۰ دقیقه قبل از تزریق داخل صفاقی لیندان دریافت کردند. جهت ایجاد تشنجات، موش‌ها محلول لیندان را با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی دریافت کردند (۱۱، ۱۶). سپس رفتار حیوان به مدت ۶۰ دقیقه توسط دوربین فیلم برداری ثبت گردید. از روی فیلم‌ها ۴ رفتار زیر ثبت شد: مدت زمان شروع تشنجات کلونیک بعد از تزریق لیندان (بر حسب ثانیه)، مدت زمان ایجاد مرگ بعد از تزریق لیندان (بر حسب ثانیه)، تلفات ایجاد شده بعد از تزریق لیندان (بر حسب درصد) و نوع تشنجات ایجاد شده بعد از تزریق لیندان (بر حسب درصد) از طریق نمره دادن با چشم. بعد از انجام آزمایشات داده‌ها به صورت میانگین انحراف معیار از میانگین ($\text{mean} \pm \text{S.E.M}$) بیان شده و جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و به دنبال آن تست‌های مقایسه چندگانه توکی استفاده گردید. مقدار $p < 0.05$ برای تعیین سطح معنی دار بودن بین گروه‌ها در نظر گرفته شد.

بیماری‌های منتقل شونده توسط حشرات و به عنوان داروی ضد تخم حشرات مورد استفاده قرار می‌گیرد. این ماده همچنین کاربردهای خانگی و کشاورزی نظیر دفع تخم حشرات از روی گیاهانی نظیر جو، گندم، ذرت و ... را دارد. در فرم‌های مختلف مثل حوضچه‌های شستشو، کنسانتره امولسیفیه، اسپری و گردپاشی برای چهارپایان اهلی و حیوانات خانگی مصرف می‌شود. از موارد مصرف مهم دیگر آن، کنترل شپش و جرب در انسان، با استفاده از اشکال دارویی نظیر لوسیون، کرم و شامپو است (۱۲). اثر لیندان روی سیستم عصبی پستانداران بصورت اثر رفتاری مشاهده شده است. مانند بسیاری از حشره کش‌های ارگانوکلره، لیندان با جریان کاتیون‌ها از بین غشای عصبی تداخل داشته و تحریک پذیری عصبی را افزایش می‌دهد و ایجاد لرزش، ضعف مزمن، خستگی زودرس، تحریک بیش از حد، از دست دادن تعادل، تشنج و در موارد شدید و سمیت حاد، تشنجات کلونیک و تونیک و در نهایت مرگ می‌کند. تشنجات به علت اختلال در تبادل گازهای تنفسی و ایجاد اسیدوز متابولیک شدید، می‌تواند سبب مرگ شود. به نظر می‌رسد که احتمالاً مکانیسم دیگر تحریک CNS توسط لیندان بعلاوه مهار اثرات گابا می‌باشد (۱۲، ۱۹). این ماده تشنج‌زا به طور رقابتی گیرنده GABA_A را احتمالاً از طریق تداخل آلوستیک با این گیرنده آنتاگونیست کرده و جریان یون کلراید ایجاد شده بوسیله GABA را مهار می‌کند و باعث بروز تشنجات کلونیک و تونیک در مدل‌های حیوانی می‌شود (۱۲، ۱۶، ۱۹). اثرات سمیت عصبی لیندان در چندین گونه حیوانی از جمله موش صحرایی و موش سوری گزارش شده است (۱۱، ۱۶). در انسان نیز الگوهای الکتروانسفالوگرام (EEG) غیرطبیعی در ۱۶ نفر از ۳۷ کارگر بدنبال تماس شغلی با لیندان به مدت ۲-۵ سال، گزارش شده است و تغییرات EEG با غلظت خونی لیندان در ارتباط بود. Fonseca و همکارانش (۱۹۹۳) در یک کارگر کشاورزی در معرض لیندان و چندین حشره‌کش ارگانوکلره دیگر ضعف اندام‌ها، dysarthria (تلفظ نادرست کلمات در اثر اختلال کنترل عضلات که بدنبال ضایعه سیستم اعصاب مرکزی و محیطی ایجاد می‌شود) و dysphagia (اشکال در بلع) را گزارش کردند. چندین گزارش از مسمومیت انسان مثل: تشنج در کودکان بدنبال استعمال پوستی بیش از حد لیندان وجود دارد. Solomon و همکارانش (۱۹۹۲) یک مورد سمیت عصبی تشدید شده با لیندان، در یک بیمار مسموم گزارش کردند (۱۱). با توجه به اینکه هیچگونه تحقیقی در داخل و خارج از کشور مبنی بر اثر آیورمکتین بر روی تشنجات کلونیک و

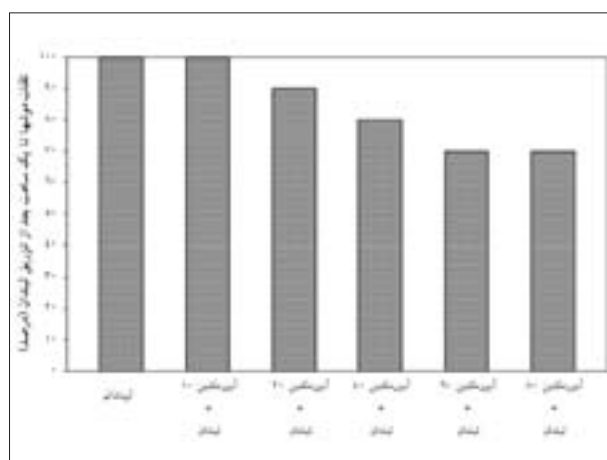


نتایج

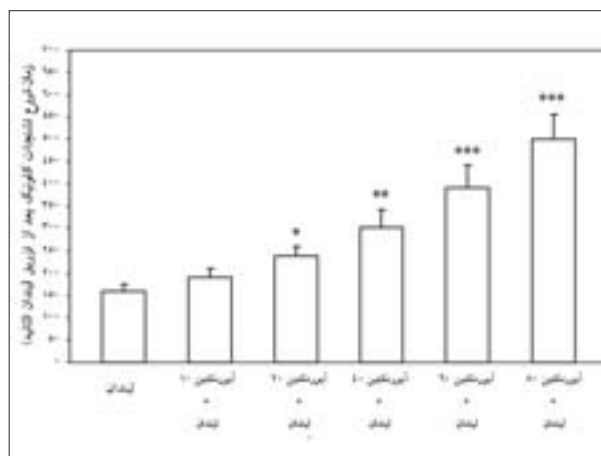
بررسی اثر دی متیل سولفوکساید به عنوان حلال داروها، بر تشنجات ناشی از لیندان نشان داد که این ماده اثر قابل توجهی بر تشنج ندارد. بنابراین از ارائه نتایج در نمودارها و جداول خودداری شده است. اثر دوزهای مختلف آیورمکتین (۱۰، ۲۰، ۴۰، ۶۰، ۸۰) میلی گرم بر کیلوگرم) بر تشنجات ناشی از لیندان نشان داد که این دارو به صورت وابسته به دوز باعث کاهش تشنجات ناشی از لیندان می شود. به طوریکه اثر معنی دار ($p < 0.05$) در مورد مدت زمان شروع تشنجات کلونیک از دوز ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم شروع می شود (نمودار ۱). اثر معنی دار ($p < 0.05$) در مورد مدت زمان ایجاد مرگ بعد از تزریق لیندان از دوز ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم شروع می شود (نمودار ۲). بیشترین اثر ضد تشنجی آیورمکتین بر روی درصد تلفات و شدت تشنجات با دوز ۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم مشاهده شد (نمودار ۳ و جدول ۱).



نمودار ۲- اثر دوزهای مختلف آیورمکتین بر مدت زمان ایجاد مرگ بعد از تزریق لیندان (ثانیه). هر نمودار به صورت SEMmean ارائه شده است. $p < 0.01$ و $p < 0.001$ در مقایسه با گروه لیندان هستند.



نمودار ۳- اثر دوزهای مختلف آیورمکتین بر تلفات ایجاد شده بعد از تزریق لیندان (درصد).



نمودار ۱- اثر دوزهای مختلف آیورمکتین بر مدت زمان شروع تشنجات کلونیک بعد از تزریق لیندان (ثانیه). هر نمودار به صورت SEMmean ارائه شده است. $p < 0.05$ و $p < 0.01$ و $p < 0.001$ در مقایسه با گروه لیندان هستند.

جدول ۱- اثر دوزهای مختلف آیورمکتین بر نوع تشنجات ایجاد شده بعد از تزریق لیندان (درصد).

گروه	درصد نوع تشنجات			
	ضعیف	متوسط	شدید	جمع
لیندان	۰	۰	۱۰۰	۱۰۰
آیورمکتین ۱۰ لیندان	۰	۰	۱۰۰	۱۰۰
آیورمکتین ۲۰ لیندان	۰	۳۰	۷۰	۱۰۰
آیورمکتین ۴۰ لیندان	۱۰	۴۰	۵۰	۱۰۰
آیورمکتین ۶۰ لیندان	۳۰	۵۰	۲۰	۱۰۰
آیورمکتین ۸۰ لیندان	۵۰	۴۰	۱۰	۱۰۰



بحث و نتیجه گیری

گیرنده $GABA_A$ ، گیرنده ناقل عصبی مهارتی برجسته در سیستم اعصاب مرکزی مهره داران است. هنگام فعال بودن این گیرنده، کانال کلراید گیرنده باز شده، منجر به جریان Cl^- و هایپرپلاریزیشن عصبی می‌گردد (۱۵). این گیرنده دارای چندین جایگاه اتصال آلوستریک است که از طریق آن داروهای مختلف می‌توانند جریان یون کلراید ایجاد شده بوسیله $GABA$ را تنظیم کنند. بنزودیازپین‌ها و باریتوراتها به عنوان تقویت کننده‌های جریان Cl^- ناشی از $GABA$ شناخته شده‌اند و در مقابل داروهایی نظیر پیکروتوکسین (PTX, picrotoxin)، t-بوتیل بی سیکلوفسفات و تیونوات (TBPS) و چندین گروه از حشره کش‌ها، به سرکوب کردن جریان Cl^- واسطه‌گری شده بوسیله $GABA$ معروف هستند (۳، ۱۳). بخوبی مشخص شده است که لیندان با عمل روی جایگاه PTX کمپلکس گیرنده $GABA_A$ عمل می‌کند (۱۲، ۱۶، ۱۹). هرچند لیندان به علت قیمت نسبتاً ارزان و طیف وسیع فعالیت به عنوان آفت کش مزایایی دارد، اما استفاده از آن در بسیاری از کشورها به علت ایجاد سمیت عصبی، محدود شده است. اثر سمیت عصبی اصلی آن در پستانداران شامل تظاهرات مختلف عصبی مثل فعالیت بیش از حد و تشنج است. این اثر سمی حتی با مصرف مکرر اشکال موضعی لیندان (شامپو، لوسیون و کرم) برای درمان جربها و شپش‌ها در انسان و حیوانات گزارش شده است (۱۲، ۱۹). اثرات سمیت عصبی لیندان در چندین گونه حیوانی گزارش شده است. تشنجات بدنال دوز واحد داخل معدی $30-60 \text{ mg/kg}$ در موش‌های صحرایی گزارش شده است. اثرات تشنجی کمتری در موش‌های صحرایی (همراه اضطراب مضاعف) بدنال دوز واحد 20 mg/kg خوراکی و افزایش رفتارهای حرکتی غیرارادی در دوز 10 mg/kg دیده شده است. افزایش میزان تشنجات کیندلینگ در موش‌های صحرایی که برای چهار روز در معرض $3-10 \text{ mg/kg/day}$ لیندان بودند، دیده شد (۱۶). Gilbert و همکاران (۱۹۹۵) به مدت ۳۰ روز یا هفته‌ای سه بار برای ۱۰ هفته، دوزهای $10-30 \text{ mg/kg/day}$ لیندان را خوراکی تجویز کرد. واکنش‌های رفتاری تقویت شده با لیندان (لرزش‌های میوکلونیک، تشنجات کلونیک) طی دوره تجویز دارو و برای ۲-۴ هفته بعد از آخرین دوز مشاهده شد و شروع کیندلینگ الکتریکی آمیگدالا، ۶-۴ هفته بعد از دوز آخر، تسهیل شد. این اطلاعات نشان می‌دهد که تماس مکرر با دوزهای subconvulsive لیندان یک تغییر ماندگار در سیستم اعصاب مرکزی (CNS) ایجاد می‌کند که بصورت تقویت تشنجات کیندلینگ خود را نشان می‌دهد (۱۱). احتمالاً مکانیسم مسئول فعالیت تشنج زایی لیندان، درگیری انتقالات عصبی به وسیله گابا است (۱۲، ۱۹). محققین نشان داده اند که این ماده تشنج‌زا به طور رقابتی گیرنده $GABA_A$ 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 (۱۲، ۱۶، ۱۹). از طرف دیگر در این تحقیق آیورمکتین به عنوان آگونیست گابا توانست تشنجات ناشی از لیندان را کاهش دهد. بنابراین با توجه به مطالعات گذشته و نتایج این تحقیق، احتمالاً مهمترین مکانیسم تشنج‌زایی لیندان از طریق مهار سیستم گاباژیک است. علاوه بر این، محققین مختلف ارتباط بین حشره کش‌ها و کانال‌های یونی را مطرح کرده‌اند (۱۲، ۱۶، ۱۹). البته مکانیسم‌های دخیل در خواص تشنج‌زایی لیندان نیاز به بررسی‌های بیشتری نیاز دارد.

در این مطالعه، آیورمکتین تشنجات کلونیک و تونیک ناشی از لیندان را به صورت وابسته به دوز کاهش داد. از آنجایی که لیندان با اتصال به جایگاه PTX گیرنده $GABA_A$ اثر مهارتی روی این گیرنده اعمال می‌نماید (۱۲، ۱۶، ۱۹)، کاهش تشنجات کلونیک و تونیک به وسیله آیورمکتین نشان می‌دهد که آیورمکتین ممکن است اثرات ضد تشنجی خود را از طریق گیرنده $GABA_A$ اعمال کند. زیرا میل ترکیبی آیورمکتین با گیرنده $GABA_A$ در ارتباط نزدیک با قدرت ضد تشنجی است (۷). این نتایج با نتایج محققین مختلف که نشان دادند پیش‌درمانی با آیورمکتین، فعالیت تشنج‌زایی مواد مختلف را در مدل‌های حیوانی کم می‌کند در توافق است، چنانچه آیورمکتین توانسته است تشنجات ناشی از سفازولین، الکتروشوک و تشنجات تونیک ناشی از PTZ را در موش صحرایی کاهش دهد و همچنین اثر محافظتی دیازپام (تعدیل‌کننده مثبت گیرنده $GABA_A$) بر تشنجات را افزایش دهد (۲). نشان داده اند که آیورمکتین در مهره داران به گیرنده‌های $GABA$ تمایل دارد و باعث تحریک جریان کلراید از طریق $GABA$ و همچنین افزایش آزادسازی $GABA$ از انتهای نورونها می‌شود، البته اثر ضد تشنجی آیورمکتین در تمام حیوانات اثبات نشده است (۲۰). Crichlow و همکاران (۱۹۸۹) گزارش کرده است که در جوجه‌های اپی‌لپتیک که به طور ژنتیکی به نور حساس شده بودند، آیورمکتین اثرات حمایتی تا ۲۴ ساعت بعد از تجویز نشان می‌دهد (۵). در مطالعه دیگری Ammendola و همکاران (۱۹۹۸) نشان داد که آیورمکتین به طور معنی‌داری در موش‌های DBA/2 بر تشنجات ناشی از صدا، اثر محافظتی داشت (۲). Mayer و همکاران (۱۹۹۱) در تشنجات ناشی از مونو متیل هیدرازین اثرات محافظتی آیورمکتین را به تنهایی و اثرافزایی را همراه با دیازپام گزارش کرد و نشان داد که میزان مرگ و میر موش‌های درمان شده با آیورمکتین در این تشنجات کاهش می‌یابد (۱۷). آیورمکتین به محل اتصال $GABA$ در گیرنده $GABA-A$ تمایل دارد و این اتصال توسط Schaeffer و همکاران (۱۹۸۹) در غشاء نورونهای مغز موش صحرایی نشان داده شده است (۱۸). با توجه به نتایج زیر چنین استنباط می‌شود که مکانیسم اصلی اثر ضد تشنجی آیورمکتین ممکن است از طریق تعدیل مثبت $GABA$ باشد و این اثر ضد تشنجی در تشنجات کلونیک و تونیک ناشی از لیندان، توسط



References

- Adelsberger, H., Scheuer, T., 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.
 - Ammendola, D., De Sarro, G.B. (1998) Anticonvulsant effects of avermectin in DBA/2 mice and rat. *Experimental Biology*, **48**(1):13-17.
 - Bloomquist, J.R. (1996) Ion channels as targets for insecticides. *Annu Rev Entomol*, **41**:163-190.
 - Cleland, T.A. (1996) Inhibitory glutamate receptor channels. *Molecular Neurobiology*, **13**:97-102.
 - Crichlow, E.C., Mishra, P.R., Crawford, R.D. (1989) Anticonvulsant effects of ivermectin in genetically-epileptic chickens. *Neuropharmacology*, **25**:1085-1088.
 - Cully, D.F., Vassilatis, D.K. (1994) Cloning of an avermectin-sensitive glutamate-gated chloride channel from *Caenorhabditis elegans*. *Nature (Lond)*, **371**:707-711.
 - Dawson, G.R., Wafford, K.A., Smith, A. (2000) Anticonvulsant and adverse effects of avermectin analogs in mice are mediated through the γ -aminobutyric acid A receptor. *J Pharmacol Exp Ther*, **295**:1051-1060.
 - Drexler, G., Sieghart, W. (1984) Properties of a high affinity binding site for [3 H]avermectin B1a. *Eur J Pharmacol*, **99**:269-277.
 - Duce, I. R., Scott, R. H. (1985) Actions of dihydroavermectin B1a on insect muscle. *Br J Pharmacol*, **85**:395-401.
 - Garham, D., Pfeiffer, F., Betz, H. (1982) Avermectin B1a inhibits the binding of strychnine to the glycine receptor of rat spinal cord. *Neurosci Lett*, **29**:173-176.
 - Gilbert, M.E. (1995) Repeated exposure to lindane leads to behavioral sensitization and facilitates electrical kindling. *Neurotoxicol Teratol*, **17**:131-141.
 - Goodman, L.S., Limbird, L.E., Hardman, J.G., Gilman, A.G. (2001) Organochlorine Insecticides. In: Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th edition, Mc Graw-Hill, New York.
- 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 $GABA_A$ انسان می شود. بعد از گزارش های روایتی که آیورمکتین تشنجات گردنمال 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 گردنمال در ۶۹ بیمار و پیتیت مال 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 $150 \mu\text{g}/\text{kg}$ برای یکسال و به صورت 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 نداشته اند. این اطلاعات 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 *Onchocerca Volvulus* متفاوت بود (به ترتیب ۶۸ و ۱۹ درصد)، تعداد مصروع ها در هر روستا نیز به طور قابل توجه با یکدیگر تفاوت داشتند (به ترتیب ۸ و ۰/۰۲ درصد). این اطلاعات پیشنهاد می کنند 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 ۱۲-۶ ماهه که در آن انگل ها 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 بلکه احتمال دارد که کاهش تشنجات با کاهش در انگل ها در ارتباط باشد (۷). بنابراین کاربرد این دارو جهت درمان تشنجات انسان نیازمند مطالعه بیشتر در این زمینه می باشد.
- به طور خلاصه، این مطالعه نشان داد که آیورمکتین (آگونیست گیرنده $GABA_A$) باعث کاهش تشنجات کلونیک و تونیک ناشی از لیندان در موش سوری می شود و احتمالاً تعدیل مثبت کمپلکس گیرنده $GABA_A$ و سیستم ناقل عصبی مهاری گابا آرژیک، به عنوان مکانیسم اصلی ضد تشنجی آیورمکتین مطرح می باشد. البته اینکه این مطلب را بتوان به انسان تعمیم داد جای سوال است و اثر ضد تشنجی آیورمکتین در انسان نیاز به بررسی های بیشتری دارد.



York, USA.

13. Hevers, W., Luddens, H. (1998) The diversity of GABAA receptors: pharmacological and electrophysiological properties of GABAA channel subtype. *Mol Neurobiol*, **18**:163-190.
14. Huang, J., 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.
15. Huang, R. Q., Bell- Horner, C. L., Dibas, M. I., Covey, D. F., Drewe, J. A., Dillon, G. H. (2001) Pentylentetrazole- induced inhibition of recombinant gamma-aminobutyric acid type A (GABAA) receptors: mechanism and site of action. *J Pharmacol EXP Ther*, **298**:986-995.
16. Llorens, J., Tusell, J. M., Sunol, C., Rodriguez- Farre, E. (1990) On the effects of lindane on the plus-maze model of anxiety. *Neurotoxicol Teratol*, **12**:643-647.
17. Mayer, T.W., Horton, M.L. (1991) Modulation of monomethylhydrazine- induced seizures by ivermectin. *Toxicol Lett*, **57**(2):167-173.
18. Schaeffer, J.M., Haines, H.W. (1989) Avermectin binding in caenorhabditis elegans. A two state model for the avermectin binding site. *Biochem Pharmacol*, **38**:2329-2338.
19. Shankland, D. L. (1982) Neurotoxic action of chlorinated hydrocarbon insecticides. *Neurobehav Toxicol Teratol*, **4**:805-811.
20. Spinosa S., Stilck S. R., Bernardi, M. M. (2002) Possible anxiolytic effects of ivermectin in rats. *Veterinary Research Communications*, **26**(4):309-321.
21. Williams, M., Risley, E.A. (1982) Interaction of avermectins with [3H]beta-carboline-3-carboxylate ethyl ester and [3H]diazepam binding sites in rat brain cortical membranes. *Eur J Pharmacol*, **77**:307-312.

