

## اثر لیندان بر آستانه تشنجات کلونیک ناشی از پنتیلن تترازول در موش‌های سوری

دکتر مرتضی ثمینی (استاد)، دکتر حامد شفارودی، دکتر سعید اله‌دینی  
گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### چکیده

مقدمه: لیندان یک هیدروکربن کلرینه شده با خاصیت حشره‌کشی است. از این دارو در انسان و حیوانات جهت از بین بردن انگل‌های خارجی استفاده می‌شود. نشان داده شده است که این دارو هم بصورت حاد و هم مزمن در پستانداران یک عامل ایجاد کننده تشنج است. این مطالعه به بررسی مکانیسم(های) دخیل در تشنج‌زایی لیندان و چگونگی درمان آن در موش‌های سوری می‌پردازد. مواد و روش‌ها: پس از تعیین آستانه تشنج ناشی از پنتلن تترازول (PTZ) در موش‌های سوری، دوزهای ۵، ۱۰ و ۱۵ mg/kg لیندان بصورت داخل صفاقی تزریق و اثر آنها بر آستانه تشنجات ناشی از PTZ بررسی گردید. سپس اثر داروهای آیورمکتین (۲۰، ۴۰ و ۶۰ mg/kg)، کاربامازپین (۱۰، ۲۰ و ۴۰ mg/kg) و کلونازپام (۰/۱، ۰/۲۵ و ۰/۵ mg/kg) بر آستانه تشنجات ناشی از PTZ با تزریق صفاقی هریک از این داروها تعیین شده و سپس اثر آنها بر تأثیر لیندان روی آستانه تشنجات ناشی از PTZ با تزریق هریک از داروهای مذکور قبل از دوز ۱۵ mg/kg لیندان مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج بدست آمده آستانه تشنجات ناشی از PTZ را در موش‌های سوری گروه کنترل  $35/29 \pm 0/56$  mg/kg نشان داد. لیندان، آیورمکتین، کلونازپام و کاربامازپین به ترتیب باعث کاهش، افزایش، افزایش و افزایش آستانه تشنجات ناشی از PTZ به ترتیب بصورت افزایش، افزایش و افزایش بود.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: نتایج زایش و افزایش آستانه تشنجات ناشی از این مطالعه نشان داد که مکانیسم اصلی تشنجات ناشی از لیندان درگیری سیستم مهاري GABA بوده و نیز کانال‌های سدیمی نیز ممکن است به طور مستقیم یا غیرمستقیم در تشنج‌زایی لیندان نقش داشته باشند که این مسأله نیاز به بررسی بیشتر دارد. همچنین نتایج حاصل نشان داد که کلونازپام برای درمان سمیت عصبی لیندان از دو داروی دیگر یعنی آیورمکتین و کاربامازپین مناسب‌تر است.

کلمات کلیدی: لیندان، آیورمکتین، کاربامازپین، پنتلن تترازول، آستانه تشنج

## مقدمه

لیندان یک حشره کش ارگانوکلره، با کاربرد وسیع بعنوان آفت کش در کشاورزی و نیز بعنوان ضدانگل خارجی در انسان و دامپزشکی است (۱). هر چند لیندان بعلمت قیمت نسبتاً ارزان و طیف وسیع فعالیت بعنوان آفت کش مزایایی دارد، اما استفاده از آن در بسیاری از کشورها بعلمت ایجاد سمیت عصبی محدود شده است. اثر سمیت عصبی اصلی آن در پستانداران شامل تظاهرات مختلف فعالیت بیش از حد و تشنج است (۲،۳). احتمالاً مکانیسم مسنول فعالیت تشنج‌زایی لیندان شامل درگیری انتقالات عصبی بوسیله GABA است، زیرا لیندان به جایگاه پیروتوکسین کمپلکس گیرنده GABA<sub>A</sub> متصل شده (۲) و سپس جریان کلراید القا شده بوسیله GABA را مهار می‌کند (۴،۵). علاوه بر این مطالعات *in vivo* نیز اثبات کرده‌اند که تشنجات ایجاد شده بوسیله لیندان توسط آنتاگونیست‌های GABA تشدید شده و بوسیله مقلدین GABA آنتاگونیزه می‌شوند (۶).

آیورمکتین یک لاکتون حلقوی بزرگ با کاربرد وسیع بعنوان ضدانگل در حیوانات خانگی و نیز داروی انتخابی برای درمان فیلاریازیس لنتاوی و کوری رودخانه (اونکوسرکیازیس) در انسان می‌باشد. چندین مطالعات نشان داده‌اند که آیورمکتین دارای اثرات ضد تشنجی در مدل‌های حیوانی مختلف است. احتمال دارد که این اثرات ضد تشنجی از طریق گیرنده GABA<sub>A</sub> واسطه‌گری شوند، زیرا نشان داده شده است که آیورمکتین به جایگاه‌هایی روی گیرنده GABA<sub>A</sub> متصل می‌گردد (۷). بنابر این احتمال مهار اثرات تشنجی لیندان بوسیله این ضد انگل وجود دارد.

کلونازپام، آگونیست گیرنده GABA<sub>A</sub>، و کاربامازپین، مهار کننده کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ، بعنوان دو داروی شناخته شده جهت درمان صرع کاربرد دارند، که بری مقایسه اثرات ضد تشنجی با آیورمکتین انتخاب شده‌اند.

تشنجات ایجاد شده بوسیله آنتاگونیست معروف گیرنده GABA، پتیلین تترازول (PTZ)، معمولاً بعنوان مدل تشنجات عمومی شونده در جوندگان بکار برده می‌شوند که علت تکرار

پذیری بسیار بالا و فراهم کردن زمینه‌ای برای مقایسه ترکیبات مختلف شیمیایی ضد تشنج تحت شرایط استاندارد است. این ماده تشنج‌زا به طور رقابتی گیرنده GABA<sub>A</sub> را احتمالاً از طرق تداخل آلوستیک با این گیرنده آنتاگونیزه کرده و جریان یون کلراید ایجاد شده بوسیله GABA را مهار می‌کند (۸).

هدف از این مطالعه بررسی اثر لیندان بر آستانه تشنجات ناشی از PTZ و تأثیر آیورمکتین، کلونازپام و کاربامازپین بر این اثر و مقایسه اثرات این داروها با یکدیگر و ارزیابی مکانیسم یا مکانیسم‌های دخیل در این اثرات لیندان می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

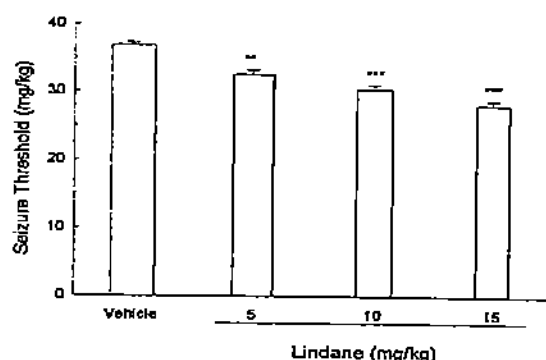
موش‌های نر نژاد NMRI، با سن ۸-۶ هفته، از مؤسسه واکسن و سرم سازی رازی خریداری شده، و در اتاق با دما، نور و رطوبت ثابت نگهداری شدند. حیوانات دسترسی آزادانه به آب و غذا داشتند.

لیندان، آیورمکتین، کلونازپام، کاربامازپین و پتیلین تترازول از شرکت Sigma- Aldrich خریداری شدند. لیندان در محلول ۵٪ توئین ۸۰، کلونازپام در محلول ۵٪ پروپیلن گلیکول و پتیلین تترازول در نرمال سالین ۰/۹٪ حل گردیدند. آیورمکتین در محلول ۱۰٪ دی متیل سولفوکساید و کاربامازپین در محلولی حاوی ۵٪ توئین ۸۰، ۲۰٪ پروپیلن گلیکول و ۷۵٪ نرمال سالین سوسپانسیون شدند.

حیوانات بصورت تصادفی در گروه‌های درمانی قرار داده شدند (برای هر گروه  $n \geq 8$ ). لیندان، آیورمکتین، کلونازپام، کاربامازپین و حامل‌ها بصورت صفاقی با حجم ثابت و بر اساس وزن هر حیوان (۱۰ ml/kg) تجویز شدند. ابتدا آستانه تشنجات در حیوانات دریافت کننده نرمال سالین مورد ارزیابی قرار گرفت و سپس بررسی اثر حامل‌ها بر آستانه تشنجات ناشی از PTZ با تزریق حامل لیندان ۳۰ دقیقه قبل از تعیین آستانه و تزریق حامل سه داروی دیگر ۴۵ دقیقه قبل از تعیین آستانه تشنجات انجام گرفت.

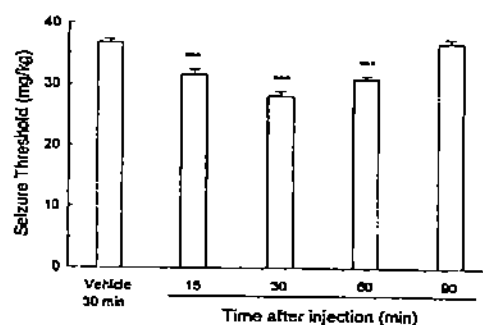
حیوانات در ادامه آزمایش، دوزهای مختلف لیندان (۱۵، ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ mg/kg) یا حامل را ۳۰ دقیقه قبل از تعیین آستانه تشنجات ناشی از PTZ دریافت کردند. در آزمایش

این دوز حذف شده و سه دوز دیگر لیندان شامل دوزهای ۵، ۱۰ و ۱۵ mg/kg به حیوانات تزریق و اثر آنها بر آستانه تشنجات ناشی از PTZ بررسی شد. نتایج نشان داد که لیندان بصورت وابسته به دوز باعث کاهش آستانه تشنجات ناشی از PTZ می‌شود (نمودار ۱).



نمودار شماره ۱- اثر دوزهای مختلف لیندان بر آستانه تشنجات ناشی از PTZ در موش‌های سوری. هر نمودار بصورت  $\text{mean} \pm \text{SEM}$  ارائه شده است.  $P < 0.01$  و  $P < 0.001$  در مقایسه با گروه حامل هستند.

تزریق دوز ۱۵ mg/kg بعنوان دوزی که بیشترین کاهش در آستانه را ایجاد کرد، در زمان‌های ۶۰، ۱۵، ۳۰ و ۹۰ دقیقه قبل از تزریق PTZ وریدی، نشان داد که حداکثر کاهش آستانه بعد از ۳۰ دقیقه از زمان تزریق لیندان حاصل می‌شود. از این رو در مراحل بعدی آزمایش از دوز ۱۵ mg/kg بعد از گذشت زمان ۳۰ دقیقه استفاده گردید (نمودار ۲).



نمودار شماره ۲- اثر لیندان بر آستانه تشنجات ناشی از PTZ در زمان‌های مختلف در موش‌های سوری. هر نمودار بصورت  $\text{mean} \pm \text{SEM}$  ارائه شده است.  $P < 0.001$  در مقایسه با گروه حامل است.

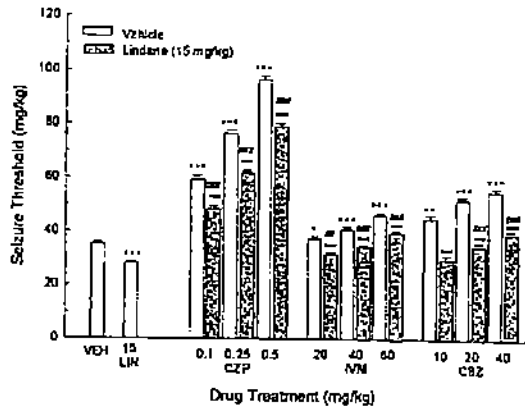
بعد، دوزی از لیندان که دارای بیشترین کاهش در آستانه تشنج (بدون ایجاد تشنج یا مرگ) بود، در زمان‌های ۶۰، ۱۵، ۳۰ و ۹۰ دقیقه قبل از تعیین آستانه تشنج تزریق شد تا زمان حداکثر فعالیت تشنج‌زایی بدست آید.

در ادامه، حیوانات دوزهای مختلف آیورمکتین (۲۰، ۴۰ و ۶۰ mg/kg)، کلونازپام (۱/۰، ۲۵/۱ و ۰/۵ mg/kg)، کاربامازپین (۱۰، ۲۰ و ۴۰ mg/kg) یا حامل ۱۵ دقیقه قبل از لیندان (۱۵ mg/kg) یا حامل تجویز شده و ۳۰ دقیقه بعد آستانه تشنجات ناشی از PTZ بدست آمد.

جهت تعیین آستانه تشنجات، موش قبل از انجام آزمایش در داخل مقید کننده قرار داده شده و محلول PTZ (mg/ml) (۵ بوسیله یک لوله پلی اتیلنی که از یک سو به سرنگ انسولین حاوی محلول PTZ و از سوی دیگر به سر سوزن ۳۰g دندانپزشکی متصل بود، با سرعت ثابت ۰/۵ ml/min به داخل یکی از وریدهای کناری دم موش‌های خارج شده از داخل مقید کننده انفوزیون می‌شد. انفوزیون تا زمان بوز تشنجات کلونیک اندام فوقانی و به دنبال آن تشنجات کلونیک کامل بدن حیوان ادامه می‌یافت. حداقل دوز PTZ (میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش) لازم جهت ایجاد تشنج کلونیک بعنوان شاخص آستانه تشنجات کلونیک در نظر گرفته می‌شد (۹). جهت آنالیز داده‌ها از آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و به دنبال آن تست‌های مقایسه چندگانه tukey استفاده گردید. مقدار  $p < 0.05$  برای تعیین سطح significant بین گروه‌ها در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

آستانه تشنج بدست آمده در موش‌های سوری دریافت کننده نرمال‌سالین صفاقی بعنوان گروه کنترل، برابر با ۲۵/۲۹ ± ۰/۵۶ mg/kg 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. از چهار دوز تجویز شده لیندان ۲۰ mg/kg باعث بروز تشنج و مرگ در موش‌های مورد آزمایش گردید. از این رو



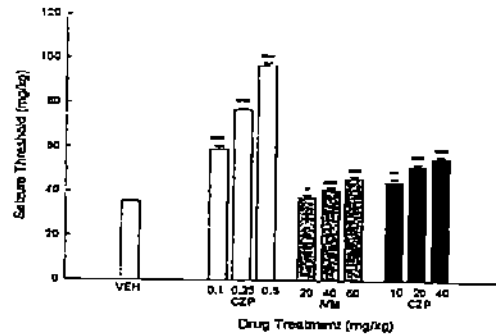
نردار شماره ۴- تأثیر تجویز همزمان دوزهای مختلف کلونازپام (CZP)، آیورمکتین (IVM) و کاربامازپین (CBZ) بر اثر لیندان (LIN) روی تشنجات ناشی از PTZ در موش‌های سوری. هر نمودار بصورت  $\text{mean} \pm \text{SEM}$  ارائه شده است.  $^{**}P < 0.01$ ,  $^{*}P < 0.05$  و  $^{***}P < 0.001$  در مقایسه با گروه حامل (VEH) هستند.  $^{***}P < 0.001$  در مقایسه با بین گروه‌های دریافت کننده داروی لیندان و داروی دیگر با گروه‌های دریافت کننده حامل و داروی دیگر هستند.  $^{##}P < 0.01$  و  $^{###}P < 0.001$  در مقایسه با گروه حامل هستند.

بطوریکه دوز ۴۰ mg/kg و ۶۰ آیورمکتین دارای  $p < 0.001$  و دوز ۴۰ mg/kg دارای  $p < 0.001$  بودند ولی دوز ۱۰ mg/kg نسبت به لیندان به تنهایی تفاوت قابل ملاحظه‌ای نشان نداد. اما تجویز همزمان هر دو دارو با لیندان باعث کاهش آستانه تشنجات بصورت وابسته به دوز نسبت به زمانی شد که هر دارو به تنهایی بکار برده شد (نمودار ۴).

## بحث

در این مطالعه اثر لیندان بر آستانه تشنجات ناشی از PTZ بررسی و اثرات آیورمکتین، کلونازپام و کاربامازپین بر اثر لیندان روی تشنجات PTZ مورد ارزیابی قرار گرفت. گیرنده  $\text{GABA}_A$ ، گیرنده ناقل عصبی مهارتی برجسته در سیستم اعصاب مرکزی مهره‌داران است. هنگام فعال بودن این گیرنده، کانال کلراید گیرنده باز شده، منجر به جریان  $\text{Cl}^-$  و هایپرپلاریزیشن عصبی می‌گردد (۸). این گیرنده دارای چندین

آیورمکتین، کلونازپام، و کاربامازپین هر سه باعث افزایش وابسته تشنجات ناشی از PTZ شدند. این افزایش در مورد کلونازپام از همه بارزتر بود، بطوریکه هر سه دوز بکار برده شده این دارو سبب افزایش آستانه تشنجات با  $p < 0.001$  شد. میزان افزایش آستانه در مورد کاربامازپین و آیورمکتین نزدیک به هم بود، اما در مورد کاربامازپین این افزایش در آستانه بارزتر می‌نمود (نمودار ۳).



نمودار شماره ۳- اثر دوزهای مختلف کلونازپام (CZP)، آیورمکتین (IVM) و کاربامازپین (CBZ) بر آستانه تشنجات ناشی از PTZ در موش‌های سوری. هر نمودار بصورت  $\text{mean} \pm \text{SEM}$  ارائه شده است.  $^{*}P < 0.05$ ,  $^{**}P < 0.01$  و  $^{***}P < 0.001$  در مقایسه با گروه حامل (VEH) هستند.

تجویز همزمان داروهای مذکور و لیندان باعث کاهش آستانه تشنجات ناشی از PTZ نسبت به زمانی شد که هر یک از این عوامل به تنهایی تزریق شدند. اما تجویز همزمان باعث افزایش آستانه تشنج نسبت به زمانی شد که لیندان به تنهایی بکار برده شده بود. تغییرات آستانه در هر دو مورد بصورت وابسته به دوز بود. تأثیر کلونازپام بر اثر لیندان روی آستانه تشنجات از دو داروی دیگر برجسته‌تر بود، بطوریکه با تجویز همزمان کلونازپام و لیندان، با وجود کاهش آستانه نسبت به زمانی که کلونازپام به تنهایی تزریق شده بود، اما باز هم آستانه تشنج در هنگام تجویز همزمان دارای  $p < 0.001$  نسبت به زمانی بود که لیندان به تنهایی بکار رفته بود. اما مقایسه کاربامازپین و آیورمکتین نشان می‌دهد با وجود اینکه کاربامازپین آستانه تشنجات ناشی از PTZ را بیشتر از آیورمکتین بالا برده بود، اما آیورمکتین اثر محافظتی بیشتری بر علیه اثر لیندان روی آستانه تشنج داشت.

ناشی از آنتاگونیست گیرنده GABA، PTZ، مهار کرد. این نتیجه نیز با توجه به گفته‌های فوق بدیهی است زیرا لیندان و PTZ هر دو آنتاگونیست گیرنده GABA<sub>A</sub> و کلونازپام آگونیست این گیرنده هستند. این نتیجه که کلونازپام باعث مهار اثرات تشنج زایی لیندان می‌گردد در توافق با مطالعات قبلی است که کاربرد عواملی که فعالیت GABA را تقویت می‌نمایند، مثل دیازپام، کلونازپام یا فنوباریتال، از ایجاد تشنج بوسیله لیندان پیشگیری می‌کنند (۱۳). این یافته‌ها نشان می‌دهد که این حشره‌کش احتمالاً با تداخل با گیرنده GABA<sub>A</sub> بصورت منفی باعث تعدیل عملکرد این گیرنده می‌شود.

برای بررسی بیشتر تداخلات درگیر در این تعدیل، از یک آگونیست ضعیف‌تر گیرنده GABA<sub>A</sub> نسبت به کلونازپام یعنی آیورمکتین (۷) نیز استفاده شد. احتمال داده می‌شود که اثر ضد تشنجی آیورمکتین از طریق گیرنده GABA<sub>A</sub> واسطه‌گری شود، زیرا میل ترکیبی آیورمکتین با گیرنده GABA<sub>A</sub> در ارتباط نزدیک با قدرت ضد تشنجی آن است (۷). در این مطالعه، آیورمکتین آستانه تشنجات ناشی از PTZ را افزایش داد اما این افزایش بسیار کمتر از افزایش در آستانه تشنج هنگام تزریق کلونازپام بود، زیرا پتانسیل درمانی آیورمکتین بعنوان ضد تشنج در موش‌ها ممکن است پایین باشد (۷). تجویز همزمان لیندان و آیورمکتین نیز سبب شد که آستانه تشنج لیندان روی PTZ افزایش یابد، اما نه به اندازه اثرات کلونازپام روی لیندان. این امر نیز می‌تواند تأییدی باشد بر اینکه لیندان اثرات تشنجی خود را از طریق درگیری با گیرنده GABA<sub>A</sub> می‌گذارد، زیرا از یک سو استفاده از آیورمکتین بعنوان آگونیست گیرنده GABA<sub>A</sub> باعث مهار اثرات تشنجی لیندان بصورت وابسته به دوز شد و از سوی دیگر این مهار با توجه به ضعیف‌تر بودن آیورمکتین نسبت به کلونازپام، از مهار ایجاد شده بوسیله کلونازپام کمتر بود. اما اینکه این مطلب را بتوان به انسان نیز تعمیم داد جای سوال دارد. یعنی آیا می‌توان گفت که آیورمکتین در انسان نیز باعث بروز اثرات ضد تشنجی از طریق اثرات آگونیستی روی گیرنده GABA<sub>A</sub> انسان باشد. بعد از گزارش‌های روایتی که آیورمکتین تشنجات Grand mal را در جمعیت‌های

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<sup>-</sup> ناشی از GABA شناخته شده‌اند (۱۰). در مقابل داروهای نظیر پیکروتوکسین (PTX)، TBPS، و چندین گروه از حشره‌کش‌ها به سرکوب کردن جریان Cl<sup>-</sup> واسطه‌گری شده بوسیله GABA معروف هستند (۱۱).

بخوبی مشخص شده است که PTZ با عمل روی جایگاه PTX کمپلکس گیرنده GABA<sub>A</sub> عمل می‌کند (۸). این عامل وسیعاً برای ایجاد مدل‌های حیوانی تشنجات ناشی از مواد شیمیایی بکار برده می‌شود که علت قابلیت زیاد تکرارپذیری این مدل و نیز فراهم کردن زمینه‌ای برای مقایسه ماهیت ضد تشنجی مواد شیمیایی مختلف تحت شرایط استاندارد است.

در این مطالعه، لیندان آستانه تشنجات ناشی از PTZ را بصورت وابسته به دوز کاهش داد. از آنجا که PTZ با اتصال به جایگاه PTX گیرنده GABA<sub>A</sub> اثر مهار روی این گیرنده اعمال می‌نماید، کاهش آستانه تشنجات ناشی از PTZ بوسیله لیندان نشان می‌دهد که لیندان و PTZ ممکن است اثرات تشنج‌زایی یکسانی روی این جایگاه داشته باشند، بطوریکه از این حقیقت انتظار می‌رود که هر دو این مواد بلاک گیرنده GABA<sub>A</sub> را نشان دهند. این نتیجه با نتایج بدست آمده توسط Portig و Stein (۳) که دریافتند پیش درمان با لیندان تشنجات تونیک ایجاد شده بوسیله PTZ را تسهیل می‌کند و نیز با نتایج مطالعه Gianutsos و Fishman (۲) که نشان دادند لیندان شدت فعالیت تشنجی ناشی از PTZ و PTX را افزایش می‌دهد در توافق است.

در مطالعه پیش رو، کلونازپام بعنوان یک تعدیل‌کننده مثبت کمپلکس گیرنده GABA<sub>A</sub> (۱۲) اثر ضد تشنجی روی تشنجات PTZ نشان داد. این امر از این مسأله سرچشمه می‌گیرد که کلونازپام با اتصال به جایگاه اتصال خود روی گیرنده GABA<sub>A</sub> اثرات تشنجی PTZ را که از طریق مهار فعالیت این گیرنده با بلاک جایگاه PTX اعمال می‌شود، آنتاگونیزه کرده و سبب افزایش آستانه تشنج می‌شود. همچنین کلونازپام اثرات تشنجی لیندان را با افزایش آستانه تشنجات

به نظر می‌رسد که این کار بوسیله آهسته کردن سرعت ریکواری کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ از حالت غیرفعال واسطه‌گری شود (۱۴). همچنین نشان داده شده است که PTZ فعالیت انفجار در نورون‌های Euhadra را بواسطه تغییر هدایت یونی کانال‌های سدیم و پتاسیم با تغییر در روندهای مرتبط با یون کلسیم داخل سلولی ایجاد می‌کند (۸). بنابراین کاربامازپین با مهار کانال سدیمی باعث مهار اثر PTZ شده و آستانه تشنج ناشی از آن را بالا می‌برد. تجویز همزمان کاربامازپین و لیندان سبب کاهش آستانه تشنج ناشی از PTZ بصورت وابسته به دوز نسبت به زمانی که کاربامازپین به تنهایی تجویز شد گردید. همچنین کاربامازپین جلوی اثرات تشنجی لیندان را نیز مانند دو داروی قبل گرفت، ولی این اثر مهاری کاربامازپین از دو داروی کلونازپام و آیورمکتین کمتر بود، با وجود اینکه افزایش آستانه تشنج‌های PTZ بوسیله کاربامازپین بالاتر از آیورمکتین بود. برای این امر چند دلیل می‌توان عنوان کرد، ولی اثبات هر یک از این موارد که در ادامه گفته می‌شود، نیاز به مطالعه بیشتر نقش کانال‌های سدیمی در بروز تشنج‌های ناشی از لیندان دارد.

دلیل اول اینکه کاربامازپین در دوزهای درمانی برای انسان باعث مهار کانال‌های سدیمی می‌شوند و ممکن است در دوزهای بالاتر بطور غیراختصاصی عمل کند. یکی از این جایگاه‌های عمل غیراختصاصی گیرنده GABA<sub>A</sub> است (۱۴). بنابراین، می‌توان اینگونه نتیجه‌گیری کرد که کاربامازپین در دوزهای بکار برده شده در این آزمایش باعث ارتقا جریان کلراید ناشی از GABA شده و با اثرات مهاری لیندان که این روند را مهار می‌کند، مقابله می‌نماید. البته این مکانیسم با توجه به اثر مهاری کمتر کاربامازپین نسبت به دو داروی دیگر که هر دو آگونیست شناخته شده گیرنده GABA هستند، ممکن است چندان مطمئن نباشد.

دلیل دوم اینکه در یک مطالعه مشخص شده است که کاربامازپین می‌تواند گیرنده‌های nmda را بلاک کند (۱۴). از سوی دیگر نشان داده شده است که آنتاگونیست‌های گیرنده nmda توانایی محافظت از موش‌های سوری در مقابل تشنج‌های ناشی از لیندان را دارند (۱۵). بنابراین، شاید بتوان

آفریقایی کاهش می‌دهد، Kipp و همکارانش ۹۱ فرد مصروع را از بین جمعیت دریافت‌کننده درمان آیورمکتین انتخاب کردند. تشنج‌های 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  $150 \mu\text{g}/\text{kg}$  برای یک سال خوراکی داده می‌شود. در این دوز آیورمکتین میکروفیلرهای پوست و چشم را در اکثر افراد سرکوب کرده و از گسترش اونکوسرکیازیس جلوگیری می‌کند. از ۹۱ بیمار، گزارش شد که ۳۴ بیمار کاهشی در دفعات تشنج داشته و ۱۳ نفر هیچ تشنجی در طی درمان با آیورمکتین 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 هستند. 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 مصروع‌ها در هر روستا نیز بطور 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 تشنج‌ها شد. به علاوه، نیمه عمر آیورمکتین ۱/۸ روز است، در حالیکه تشنج‌ها برای یک دوره ۱۲-۶ ماهه که در آن انگل‌ها تحت کنترل بودند کاهش یافت. بنابر این، بسیار غیرمحمول است که کاهش در تشنج‌ها به علت اثر روی سیستم اعصاب مرکزی ناشی از آیورمکتین باشد و بلکه احتمال دارد که کاهش تشنج‌ها با کاهش در انگل‌ها در ارتباط باشد. بنابراین کاربرد این دارو جهت درمان تشنج ایجاد شده بوسیله لیندان در انسان نیازمند مطالعه بیشتر در این زمینه می‌باشد (۷).

مورد دیگر که در این مطالعه به آن پرداخته شد بررسی اثر کاربامازپین بر آستانه تشنج‌های ptz و اثر آن روی اثر تشنج‌زایی لیندان و مقایسه آن با اثرات کلونازپام و آیورمکتین و بررسی احتمال درگیری کانال‌های سدیمی در تشنج‌زایی لیندان بود. کاربامازپین Firing مکرر پتانسیل غشا ناشی از دپلاریزاسیون تثبیت شده در مدل *in vitro* را محدود می‌کند.

بوسیله CaM در سلول‌های عضلانی و نورونی تعدیل شوند (۱۷). از سوی دیگر لیندان با کانال‌های کلیمی وابسته به ولتاژ تداخل داشته و باعث فعال شدن CaM می‌شود (۱۸). پس کالمودولین می‌تواند خواص VGSCs را تنظیم کند، بنابراین این بلاک کانال‌های سدیمی بوسیله کاربامازپین می‌تواند باعث کاهش اثرات تشنجی لیندان از طریق مهار تعدیلی CaM روی کانال‌های سدیمی و فعال شدن آنها شود. بطور خلاصه، این مطالعه اثبات کرده که کاهش آستانه تشنجات ناشی از PTZ بوسیله لیندان، توسط آگونیست ضعیف گیرنده  $GABA_A$ ، آپورمکتین، تعدیل کننده آلوستریک مثبت کمپلکس گیرنده  $GABA_A$ ، کلونازپام، یا بلاکر کانال سدیم، کاربامازپین، مهار می‌شود. این اثرات نشان می‌دهد که سیستم ناقل عصبی GABA ارژیک بگوان مکانیسم اصلی و نیز کانال‌های سدیمی با عملکرد غیرمستقیم یا مستقیم سمیت عصبی لیندان نقش دارند. البته نقش کانال‌های سدیمی در تشنج‌زایی لیندان نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد. همچنین اثرات مهاری بر اثرات تشنجی لیندان در مورد کلونازپام برجسته‌تر از دو داروی دیگر بوده و اثرات مهاری آپورمکتین نیز از کاربامازپین بیشتر است.

گفت با مهار گیرنده nmda توسط کاربامازپین، اثرات تشنج‌زایی لیندان کاهش می‌یابد.

علت دیگری که می‌توان برای مهار اثرات تشنجی لیندان بوسیله کاربامازپین بیان داشت، نقش لیندان در مهار پمپ سدیم / پتاسیم است (۱۶). بنابراین کاربامازپین با مهار کانال‌های سدیمی، باعث کاهش ورود یون سدیم به داخل سلول عصبی شده و تأثیر لیندان بر مهار پمپ سدیم - پتاسیم و در نتیجه ممانعت از خروج یون سدیم از داخل سلول بوسیله لیندان را کاهش می‌دهد.

دلیل دیگری را که می‌توان برای بررسی علت مهار فعالیت تشنج‌زایی لیندان توسط کاربامازپین بیان داشت ارتباط یون کلسیم و کانال‌های سدیمی است. کلسیم نقش مهمی در عملکرد سیستم اعصاب مرکزی، بخصوص در روند آزادسازی ناقل‌های عصبی ایفا می‌کند. تنظیم روندهای بیولوژیک بوسیله یون کلسیم شامل تداخل با پروتئین‌های اتصالی با تمایل بالا به کلسیم است. یکی از این پروتئین کالمودولین (CaM) می‌باشد، که پروتئین اصلی گیرنده  $Ca^{2+}$  در مغز و سایر بافت است. فعالیت بسیاری از پروتئین‌های کانالی بوسیله CaM تنظیم می‌شود. چندین مورد از شواهد پیشنهاد می‌کنند که کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ (VGSCs) ممکن است

## منابع

1. Brown S, Becher J, Brady W. Treatment of ectoparasitic infections: review of English-language literature, 1982-1992. *Clin Infect Dis Suppl* 1995; 20: 104-109.
2. Fishman BE, Gianutsos G. Differential effects of gamma- hexachlor- ocyclohexane (lindane) on pharmacologically- induced seizure. *Arch Toxicol* 1987; 59: 397-401.
3. Stein K, Portig J, Noack B. Neuropharmacological effects of hexachlorocyclohexane. III. An account of the convulsant activity of the  $\gamma$ -isomer in rats. *Neuropharmacology* 1981; 20: 1017-1024.
4. Pomes A, Frandsen A, Sunol C, Rodriguez-Farre E, Schousboe A. Lindane cytotoxicity in cultured neocortical neurons is ameliorated by GABA and flunitrazepam. *J Neurosci Res* 1994; 39: 663-668.
5. Tokutomi N, Ozoe Y, Katayama N, Akaike N. Effects of lindane ( $\gamma$ -BHC) and related convulsants on GABA<sub>A</sub> Receptor-operated chloride channels in frog dorsal root ganglion Neurons. *Brain Res* 1994; 643: 66-73.
6. Fishman BE, Gianutsos G. CNS biochemical and pharmacological effects of the isomers of hexachlorocyclohexane (lindane) in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988; 93: 146-153.
7. Dawson GR, Wafford KA, Smith A, Marshall GR, Bayley PJ, Schaeffer JM, Meinke PT, McKernan RM. Anticonvulsant and adverse effects of avermectin analogs in mice are mediated through the gamma- aminobutyric acid (A) receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295: 1051-1060.
8. Huang RQ, Bell-Horner CL, Dibas MI, Covey DF, Drewe JA, Dillon GH. Pentylenerazole-induced inhibition of recombinant gamma-aminobutyric acid type A (GABA(A)) receptors: mechanism and site of action. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298: 986-995.
9. Homayoun H, Khavandgar S, Dehpour AR. The role of  $\alpha_2$ -adrenoceptors in the modulatory effects of morphine on seizure susceptibility in mice. *Epilepsia* 2002; 43: 797-804.
10. Hevers W, Luddens H. The diversity of GABA<sub>A</sub> receptors: pharmacological and electrophysiological properties of GABA<sub>A</sub> channel subtypes. *Mol Neurobiol* 1998; 18: 163-190.
11. Bloomquist JR. Ion channels as targets for insecticides. *Annu Rev Entomol* 1996; 41: 163-190.
12. Macdonald RL, Olsen RW. GABA<sub>A</sub> receptor channels. *Annu Rev Neurosci* 1994; 17: 569-602.
13. Griffith JA, Woolley DE. Central and peripheral benzodiazepines and kinetics of lindane induced toxicity. *Pharmacol Biochem Behav* 1989; 32: 367-376.
14. Granger P, Biton B, Faure C, Vige X, Depoortere H, Graham D, Langer SZ, Scatton B, Avenet P. Modulation of the gamma-aminobutyric acid type A receptor by the antiepileptic drugs carbamazepine and phenytoin. *Mol Pharmacol* 1995; 47: 1189-1196.
15. Blaszczak P, Turski WA. Excitatory amino acid antagonists alleviate convulsive and toxic properties of lindane in mice. *Pharmacol Toxicol* 1998; 82: 137-141.
16. Magour S, Maser H, Steffen I. Effect of lindane on synaptosomal Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase in relation to its subcellular distribution in the brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 1984; 54: 299-303.
17. Saimi Y, Ling KY. Paramecium Na<sup>+</sup> channels activated by Ca<sup>2+</sup>-calmodulin: calmodulin is the Ca<sup>2+</sup> sensor in the channel gating mechanism. *J Membr Biol* 1995; 144: 257-265.
18. Tusell JM, Barron S, Serratos J. Anticonvulsant activity of calmodulin antagonist W-7 in convulsion induced by lindane and BayK-8644: effects in c-fos expression. *Neurotoxicol* 1994; 15: 751-756.