

مطالعه اثر نیمودیپین بر تشنجات ناشی از پرمترین در موش سوری

میر هادی خیاط نوری^{۱*}، میثم مقدم راد^۲

۱- گروه فارماکولوژی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز-ایران.
۲- دانش آموخته دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز-ایران.

* نویسنده مسئول: mh.khayatnouri@iaut.ac.ir

دریافت مقاله: ۴ دی ۸۹، پذیرش نهایی: ۱۵ مرداد ۹۰

Effect of Nimodipine on Permethrin-induced seizure in mice

Khayat Nouri, M.H.^{1*}, Mogaddam Rad, M.²

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

²Veterinary Medicine Faculty, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz- Iran.

Abstract

Permethrin, a synthetic pyrethrum insecticide, is widely used as a pesticide in agriculture and ectoparasites in human and veterinary medicine. A number of studies have shown that permethrin has convulsant effect in a range of animal seizure models. It has been shown that permethrin is a seizure-induced agent via an effect on sodium and calcium channels and an inhibitory effect on GABAergic system. It has been shown that permethrin is a seizure-induced agent. Nimodipine is dihydropyridine calcium channel blocker widely used as a variety cardiovascular ailment. A number of studies have shown that calcium channel blockers have anticonvulsant effect on a range of animal seizure models. The aim of this study was to investigate the effect of nimodipine on permethrin-induced seizure in mice. In this experimental study, animals were pretreated by different doses of nimodipine (2.5, 5, 10, 20 and 40 mg/kg) intraperitoneally, 30 min before intraperitoneally injection of permethrin (200 mg/kg). After injection of permethrin, clonic and tonic seizure were investigated. Our results showed that nimodipine dose dependently decreased permethrin-induced seizure. Nimodipine 5 mg/kg and 40 mg/kg had least ($p < 0.05$) and greatest ($p < 0.001$) anticonvulsant effects, respectively. Our results suggest that nimodipine possess anticonvulsant activity probably via an antagonism effect on voltage-gated calcium channels.

Vet. Res. Bull. 7, Supplementary issue:85-92, 2012.

Keywords: Permethrin, Nimodipine, Seizure, Mice.

چکیده

پرمترین یک سم پیرتروئید سنتتیک با خاصیت حشره‌کشی است. این دارو در کشاورزی به عنوان حشره‌کش و در حیوانات و انسان برای از بین بردن انگل‌های خارجی استفاده می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که پرمترین دارای اثرات تشنج‌زایی در مدل‌های حیوانی مختلف است. نشان داده‌اند که این دارو، با اثر روی کانال‌های سدیمی و کلسیمی و مهار سیستم گابا آرژیک، باعث بروز تشنج می‌شود. نیمودیپین، مسدود کننده کانال‌های کلسیمی دی هیدرو پیریدینی با کاربرد وسیع برای درمان بیماری‌های قلبی - عروقی می‌باشد. مطالعات نشان داده‌اند که مسدودهای کانال‌های کلسیمی اثرات ضد تشنجی در مدل‌های مختلف حیوانی دارند. هدف از این مطالعه تعیین اثر نیمودیپین بر تشنجات ناشی از پرمترین در موش سوری می‌باشد. در این مطالعه تجربی حیوانات دوزهای مختلف نیمودیپین (۲/۵، ۵، ۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را به صورت داخل صفاقی، ۳۰ دقیقه قبل از تزریق داخل صفاقی پرمترین (۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) دریافت کردند. بعد از تزریق پرمترین، تشنجات کلونیک و تونیک مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که نیمودیپین به صورت وابسته به دوز باعث کاهش شدت تشنجات ناشی از پرمترین می‌شود، به طوری که نیمودیپین با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و ۴۰ میلی‌گرم 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 نیمودیپین پیشنهاد می‌کند که احتمالاً به دلیل اثر آنتاگونیستی بر کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ است. پژوهشنامه دامپزشکی، ۱۳۹۰، دوره ۷، شماره تکمیلی، ۹۲-۸۵. واژه‌های کلیدی: پرمترین، نیمودیپین، تشنج، موش سوری.



مقدمه

به عنوان آنتاگونیست کانالهای کلسیمی توانسته است تشنجات ایجاد شده توسط BAY K 8644 را کاهش دهد. در مطالعه مشابه بر روی موش‌های صحرایی حساس شده (prone rats - GEPR: genetically epilepsy)، نشان داده اند که BAY K 8644 با افزایش ورود کلسیم از کانال‌های کلسیمی L-type، تشنجات ناشی از صدارا تشدید کرده است (۲۵). زوپان و همکاران (۱۹۹۹) نشان داده است که نیمودپین در مقایسه بادی هیدرو پیریدینهای دیگر اثرات حفاظتی بیشتری در تشنجات ناشی از پنی سیلین در موشهای صحرایی دارد (۲۸). درمان با داروهای ضد تشنج معمول همیشه موثر و سالم نیست و از طرف دیگر بلوکه کننده‌های کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ نشان داده اند که در بعضی از مدل‌های حیوانی اثرات محافظتی داشته (۱۱) و این اثرات را حتی در انسان نیز گزارش کرده اند (۲۱). بعضی از داروهای ضد تشنج همچون فنی توئین و کاربامازپین از طریق مهار مستقیم کانالهای سدیمی و به طور غیر مستقیم با جلوگیری از جریان کلسیم از غشاء نوروها و کاهش غلظت بیش از حد کلسیم داخل سلول اثر می‌کنند. داروهای اختصاصی که برای درمان صرع ابسنس استفاده می‌شوند مثل اتوسوکسیماید و آلفا-متیل-آلفا-فیل سوکسیماید نوعی از کانال‌های کلسیم با عنوان T-type را در نوروهای تالاموس مسدود می‌کنند. این کاهش غلظت یون کلسیم از اهداف مهم در توسعه داروهای ضد تشنج و نوروپروتکتیو است (۲۵ و ۱۴). ورود کلسیم به داخل نوروها نقش مهمی در ایجاد تشنجات بازی می‌کند و مهار کننده‌های کانال‌های کلسیمی دارای اثرات مختلف درمانی از جمله در بیماریهای قلبی-عروقی، میگرن و سردردهای ناشی از تغییرات عروقی، بازسازی عصب و فرآیندهای رژنراتیو عصبی هستند (۱۱)، بنابراین به نظر می‌رسد کاربرد مهار کننده‌های کانال‌های کلسیمی برای درمان تشنج می‌تواند مفید باشد. نتایج مطالعات فوق اثرات ضد تشنجی برای مهار کننده‌های کانال‌های کلسیمی پیشنهاد می‌کند و بنابراین احتمال دارد نیمودپین تشنجات ناشی از پرمترین را کاهش دهد. با توجه به اینکه هیچگونه تحقیقی در داخل و خارج از کشور مبنی بر اثر این ترکیب بر روی تشنجات ناشی از پرمترین وجود ندارد، تحقیق در این مورد امری ضروری به نظر می‌رسد.

استفاده از حشره‌کش‌ها در کشاورزی و دامپزشکی به طور گسترده‌ای از جنگ جهانی دوم به بعد رشد کرده و در طی ۲۰ سال اخیر به بیشترین میزان ثابت خود رسیده است. در حالی که

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 نوروها، باعث به هم خوردن فعالیت الکتریکی مغز می‌شود. در بعضی از موارد نیز حملات تشنجی به دلیل ورود یونهای کلسیم به داخل سلولهای عصبی اتفاق می‌افتد و کاهش غلظت داخل سلولی کلسیم در بعضی از مدل‌های حیوانی اپی لپتیک، اثرات مهاری روی تشنجات داشته است. در طول تشنج غلظت یونهای کلسیم داخل سلولی افزایش و برعکس غلظت کلسیم خارج سلولی کاهش می‌یابد (۱۱ و ۲۵). آنتاگونیست‌های کانال‌های کلسیمی جهت درمان فشار خون بالا در دهه ۱۹۸۰ میلادی تولید شدند. استفاده از این داروها به مرور زمان برای درمان بیماریهای دیگر نیز توسعه یافت، مانند درمان آنژین صدری، تاکی کاردی فوق بطنی حمله‌ای، کاردیومیوپاتی از نوع هایپرتروفیک، فشار خون ریوی و میگرن. آنتاگونیستهای کلسیمی شامل سه کلاس عمده (فنیل آلکیل آمین‌ها، بنزو تیازپین‌ها و دی هیدرو پیریدین‌ها) می‌باشند که تفاوت این داروها در ساختار مولکولی، محل اثر و مدل فعالیت و اثرات آنها بر عملکرد قلبی-عروقی در شرایط مختلف می‌باشد. اخیراً نشان داده اند که مسدودهای کانالهای کلسیمی می‌توانند در بعضی از مدل‌های حیوانی اثرات ضد تشنجی داشته باشند. ترکیبات دی هیدرو پیریدینی همچون نیمودپین جریان یون کلسیم را از طریق کانالهای کلسیمی L-type حساس به ولتاژ مهار می‌کنند (۱۴). نشان داده شده است که نیمودپین در مدل‌های زیادی اثر محافظتی در بافت عصبی دارد (۱۸). همچنین گزارش کرده اند که نیمودپین اثرات ضد تشنجی در بعضی از مدل‌ها داشته (۱۶ و ۱۷) ولی در همه مدل‌های تشنجات حیوانی این اثرات ثابت نشده است (۱۲ و ۵). همچنین در موش‌های صحرایی اثرات ضد تشنجی مهار کننده‌های کانال‌های کلسیمی نشان داده شده ولی عامل ایجاد کننده تشنج پرمترین نبوده است. در حیوانات دریافت کننده BAY K 8644 (آگونیست دی هیدرو پیریدین) تشنجات تونیک-کلونیک عمومیت یابنده اتفاق می‌افتد، که علت این حالات را تنظیم افزایش عبور Ca^{2+} از کانالهای کلسیم وابسته به ولتاژ، از طریق گیرنده‌های پیریدینی که مسئول ایجاد و بقای تشنج است، مطرح می‌کنند (۲۴ و ۲۵). همچنین نیمودپین



مختلف مثل فعالیت بیش از حد و بروز تشنج است. این اثر رسمی حتی با مصرف مکرر اشکال موضعی پرمترین برای درمان جربها و شپش‌ها نیز گزارش شده است (۸،۹ و ۲۷). همانند سایر پیرتروئیدها، پرمترین نیز توسط آنزیم‌های مختلف در کبد متابولیزه می‌شود. مهار و کاهش فعالیت آنزیمها در اختلالات کبدی باعث افزایش خاصیت سمی پرمترین و آسیبهای غیرقابل برگشت در پستانداران می‌شود. چرا که نشان داده اند برای ایجاد سمیت عصبی و بروز تشنج به ساختمان تغییر نیافته پرمترین نیاز است (۸ و ۹). اثر پرمترین روی سیستم عصبی پستانداران بصورت اثر رفتاری مشاهده شده است. مانند بسیاری از حشره‌کش‌های دیگر، پرمترین 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 (۲۳ و ۱۹، ۸). یکی از محل‌های احتمالی اثر پیرتروئیدها علاوه بر کانالهای سدیمی، رسپتورهای GABA است و همچنین نشان داده اند که پرمترین باعث تغییر در باز جذب پایه و نفوذ GABA شده و جریان یون کلراید ناشی از GABA را در گیرنده‌های GABA کاهش می‌دهد (۳ و ۴). نشان داده اند که کانالهای کلسیمی حساس به ولتاژ (VSCCs) ممکن است محل دیگر اثر پیرتروئیدها از جمله پرمترین باشد. در کارکرد نورونها در خلال دپلاریزاسیون، در آزادسازی نوروترانسمیترها و تحریک الکتریکی در دستگاه عصبی، از اهمیت خاصی برخوردار است. اختلال در کارکرد VSCCs توسط پرمترین سبب سمیت عصبی می‌شود (۲۳). پرمترین به عنوان یک ماده تشنج‌زا، فعالیت انفجاری در نورونها را به واسطه تغییر هدایت یونی کانالهای سدیم و پتاسیم (با تغییر در روندهای مرتبط با یون کلسیم داخل سلولی) تسهیل می‌کند (۲۳ و ۲۰). بنابراین هدف از این مطالعه تعیین اثر نیمودیپین (آنتاگونیست کانال‌های کلسیمی) بر تشنجات ناشی از پرمترین می‌باشد.

مواد و روش کار

موش‌های سوری نر نژاد NMRI، با وزن بین ۲۵-۳۰ گرم، از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد

صنعت کشاورزی مصرف کننده اصلی حشره‌کشها 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 مانده حشره‌کش‌ها، روی محصولات باقی مانده و مردم در معرض مقادیر کم این مواد شیمیایی از طریق غذایشان قرار دارند. حوادث متعددی ناشی از مسمومیت حاد حشره‌کش‌ها به دنبال خوردن غذایی که عمدتاً در خلال انبار کردن یا حمل و نقل آلوده شده بودند، ایجاد شده است (۷). از جمله این حشره‌کش‌ها که دارای پتانسیل سمیت‌زایی هستند، سموم پیرتروئید می‌باشند. پیرتروئیدها گروهی از حشره‌کش‌های سنتتیک هستند و به دو کلاس (I و II) تقسیم می‌شوند. اگرچه این دو گروه تا حدی علائم مسمومیت متفاوتی در پستانداران ایجاد می‌کنند، ولی هر دو کلاس از طریق یک مکانیسم، کانالهای سدیم را تحت تاثیر قرار می‌دهند (۸ و ۹). دو نوع کانال سدیمی از نظر حساسیت نسبت به تترودوتوکسین (TTX) وجود دارد و پیرتروئیدها بطور موثری بر روی کانالهای سدیمی حساس به TTX در سیستم اعصاب مرکزی اثر می‌کنند (۲۰). پیرتروئیدها دستگاه عصبی را تحریک کرده و باعث تحریک بیش از حد و تشنج در حیوانات می‌شوند. فقط تحریک یک درصد از کانالهای سدیمی کافی است تا علائم سمیت در حیوانات ظاهر شود (۲۰). پیرتروئیدها کانال‌های سدیمی را برای مدت طولانی باز نگه داشته و باعث افزایش زمان دپلاریزاسیون می‌شوند. در حالت عادی این کانال‌ها فقط برای چند هزارم ثانیه باز می‌مانند، ولی کانال‌های سدیمی متاثر با پیرتروئیدها، بسته به نوع پیرتروئید از صدها هزارم ثانیه تا چند ثانیه باز می‌مانند (۲۰). خواص تشنج‌زایی پیرتروئیدها را با استفاده از مدل تشنجی القاء شده توسط پنتیلین تترازول (تشنجات تونیک) و کیندلینگ آمیگدالا نشان داده اند (۶). پرمترین از کلاس TM حشره‌کش‌های پیرتروئید سنتتیک می‌باشد و این ماده به عنوان آفت‌کش در کشاورزی و همچنین به عنوان ضد انگل خارجی در انسان و حیوانات استفاده می‌شود (۲۷ و ۳). از موارد مصرف مهم این ماده، کنترل شپش و جرب در انسان، با استفاده از اشکال دارویی نظیر لوسیون، کرم و شامپو است. هر چند پرمترین به علت قیمت نسبتاً ارزان و طیف وسیع فعالیت، به عنوان حشره‌کش 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



می‌شود. بطوریکه اثر معنی دار ($p < 0.05$) در مورد مدت زمان شروع تشنجات کلونیک از دوز ۵ میلی گرم بر کیلوگرم شروع می‌شود (نمودار ۱). اثر معنی دار ($p < 0.05$) در مورد مدت زمان ایجاد مرگ بعد از تزریق پرمترین از دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم شروع می‌شود (نمودار ۲). بیشترین اثر ضد تشنجی نیمودپیین بر روی درصد تلفات و شدت تشنجات با دوز ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم مشاهده شد (نمودار ۳ و جدول ۱).

بحث

با توجه به نتایج این مطالعه بحث در دو محور اثر تشنج‌زایی پرمترین و اثر ضد تشنجی نیمودپیین انجام می‌گیرد.

اثر تشنج‌زایی پرمترین:

در این مطالعه، پرمترین باعث بروز تشنجات کلونیک، تونیک و در نهایت مرگ شد. موش‌های سوری بعد از دریافت پرمترین داخل صفاقی، درجاتی از ترمور و فعالیت بیش از حد را نشان دادند که به مرور زمان این علائم شدیدتر شده و باعث مرگ شد. احتمالاً مکانیسم مسئول فعالیت تشنج‌زایی پرمترین، درگیری انتقالات عصبی به وسیله گابا است. گامون و همکاران (۱۹۸۳) نشان دادند که پیرتروئیدها، فعالیت GABA را بر روی گیرنده GABAA آنتاگونیست می‌کنند (۴). همچنین در مطالعه‌ای که توسط گیلبرت و همکاران (۱۹۹۰) انجام شده، نشان دادند که پیرتروئیدهای کلاس I باعث کاهش مقدار پنتیلین تترازول لازم برای القاء تشنجات تونیک می‌شوند (۶). همچنین نشان داده اند که حشره کش‌های پیرتروئید باعث تشدید تشنجات در مدل‌های تشنجات تونیک ناشی از پنتیلین تترازول و آمیگدالا کیندلینگ می‌شوند (۶). محققین مختلف نشان داده‌اند که پنتیلین تترازول باعث تسهیل فعالیت انفجاری نورون‌ها بواسطه تغییر هدایت یونی کانال‌های سدیم، پتاسیم و کلسیم می‌شود (۱۰). همچنین ارتباط بین حشره‌کش‌ها و کانال‌های یونی به خوبی مشخص شده است و نشان داده‌اند که پرمترین با افزایش نفوذپذیری یون‌های سدیم (۲۰ و ۱۹) و کلسیم (۲۳) در نورون‌ها باعث بروز تشنج می‌شود. علاوه بر این، محققین مختلف نشان داده‌اند که پرمترین همانند پنتیلین تترازول فعالیت انفجاری در نورون‌ها را بواسطه تغییر هدایت یونی کانال‌های سدیم و پتاسیم (با تغییر در روندهای مرتبط با یون کلسیم داخل سلولی) تسهیل می‌کند و همچنین ارتباط بین حشره‌کش‌ها و کانال‌های یونی را مطرح کرده‌اند. پس این

اسلامی تبریز خریداری شده و در اتاق با دما، نور و رطوبت ثابت نگهداری شدند. حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. تمام آزمایشات بین ساعت ۱۶-۱۰ انجام شد. پرمترین و نیمودپیین از شرکت سیگما خریداری شدند. پرمترین و نیمودپیین هر دو در محلول ۵ درصد توئین ۸۰ حل گردیدند. حیوانات به صورت تصادفی در گروه‌های درمانی قرار داده شدند (برای هر گروه $n=10$). نیمودپیین و توئین ۸۰ به صورت داخل صفاقی با حجم ثابت و بر اساس وزن هر حیوان تجویز شدند. برای حذف اثر حجم تزریق بر تشنجات، تمام داروها و توئین ۸۰، در ۱۰ میلی لیتر بر کیلوگرم تنظیم شدند. در ابتدا تشنجات در حیوانات دریافت کننده پرمترین مورد ارزیابی قرار گرفت و سپس بررسی اثر توئین ۸۰ بر تشنجات ناشی از پرمترین با تزریق ماده فوق، ۳۰ دقیقه قبل از تعیین آستانه انجام گرفت. حیوانات در ادامه آزمایش، دوزهای مختلف نیمودپیین (۵، ۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم) را ۳۰ دقیقه قبل از تزریق داخل صفاقی پرمترین دریافت کردند. جهت ایجاد تشنجات، موش‌ها محلول پرمترین را با دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی دریافت کردند، سپس رفتار حیوان به مدت ۱۲۰ دقیقه توسط دوربین فیلم برداری ثبت گردید. از روی فیلم‌ها ۴ رفتار زیر ثبت شد: مدت زمان شروع تشنجات کلونیک بعد از تزریق پرمترین (بر حسب ثانیه)، مدت زمان ایجاد مرگ بعد از تزریق پرمترین (بر حسب ثانیه)، تلفات ایجاد شده بعد از تزریق پرمترین (بر حسب درصد) و نوع تشنجات ایجاد شده بعد از تزریق پرمترین (بر حسب درصد) از طریق نمره دادن با چشم. بعد از انجام آزمایشات داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار از میانگین (Mean \pm SEM) 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.

نتایج

بررسی اثر توئین ۸۰ به عنوان حلال داروها، بر تشنجات ناشی از پرمترین 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 نیمودپیین (۵، ۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم) بر تشنجات ناشی از پرمترین نشان داد که این دارو به صورت وابسته به دوز باعث کاهش تشنجات ناشی از پرمترین



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

جمع	درصد نوع تشنجات			
	شدید	متوسط	ضعیف	گروه
۱۰۰	۱۰۰	۰	۰	پرمترین
۱۰۰	۸۰	۲۰	۰	نیمودیپین ۲/۵ + پرمترین
۱۰۰	۵۰	۵۰	۰	نیمودیپین ۵ + پرمترین
۱۰۰	۲۰	۶۰	۲۰	نیمودیپین ۱۰ + پرمترین
۱۰۰	۱۰	۵۰	۴۰	نیمودیپین ۲۰ + پرمترین
۱۰۰	۱۰	۴۰	۵۰	نیمودیپین ۴۰ + پرمترین

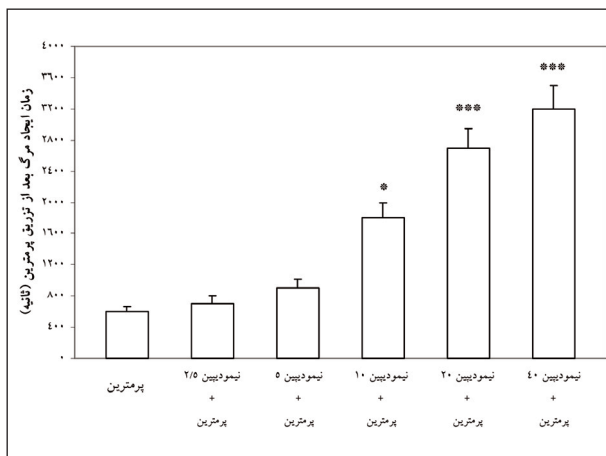
امکان وجود دارد که پرمترین با اثر بر کانالهای یونی سدیم و پتاسیم، باعث تشنجات کلونیک و تونیک می شود. ارتباط یون کلسیم و کانالهای سدیمی از دیگر دلایل فعالیت تشنج زایی پرمترین است. کلسیم نقش مهمی در عملکرد سیستم اعصاب مرکزی، بخصوص در روند آزادسازی ناقل های عصبی دارد. یون کلسیم در تنظیم روندهای بیولوژیک از طریق تداخل با پروتئین های اتصال با تمایل بالا به کلسیم نقش دارد. یکی از این پروتئین ها کالمودولین (CaM) می باشد که پروتئین اصلی گیرنده کلسیم در مغز و سایر بافت ها است. فعالیت بسیاری از پروتئین های کانال ها و چندین سیستم آنزیمی بوسیله CaM تنظیم می شود. چندین مطالعه پیشنهاد می کند که کانال های سدیمی وابسته به ولتاژ (VGSCs) ممکن است به وسیله CaM در سلول های عضلانی و نورونی تعدیل شوند. از سوی دیگر پرمترین با کانال های کلسیمی وابسته به ولتاژ تداخل داشته و می تواند خواص VGSCs را تنظیم کند. از طرف دیگر آنزیم های وابسته به کلسیم - کالمودولین بعنوان یک تنظیم کننده برای سنتز و آزادسازی ناقل هادر مغز مطرح هستند. بنظر می رسد توانایی پیرترئوئیدها در افزایش سطوح Ca^{2+} داخل سلولی، از طریق جریان آن از کانال Ca^{2+} وابسته به ولتاژ و نیز آزادسازی از مخازن داخلی باشد (۲۳، ۲۰، ۴، ۳). البته مکانیسم های دخیل در خواص تشنج زایی پرمترین نیاز به بررسی های بیشتری نیاز دارد.

اثر ضد تشنجی نیمودیپین:

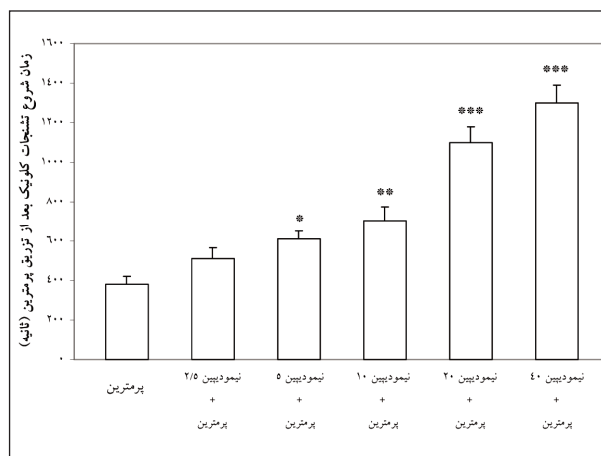
در این مطالعه، نیمودیپین تشنجات کلونیک و تونیک ناشی از پرمترین را به صورت وابسته به دوز کاهش داد. این نتایج با نتایج محققین مختلف که نشان دادند پیش درمانی با آنتاگونیست های کانال های کلسیمی، فعالیت تشنج زایی مواد

مختلف را کم می کند در توافق است. چنانچه نیمودیپین در پیشگیری از تشنجات تونیک ناشی از پنتیلن تترازول (۱۱)، آمینوفیلین (۱) و پیلوکارپین (۱۶) اثر حفاظتی داشته است، ولی بر خلاف مدل های فوق در همه تستها اثر ضد تشنجی مشاهده نشده است. مثلاً در تشنجات ناشی از کاینیک اسید، تجویز نیمودیپین قبل از این ماده نتوانست تشنجات را کاهش دهد (۱۸). در مطالعه دیگر نشان دادند که نیمودیپین با مقادیر بالای ۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم می تواند تشنجات تونیک ناشی از مواد شیمیایی مختلف از جمله پنتیلن تترازول را در موش های سوری و صحرایی مهار کند (۲۶ و ۵)، ولی بعداً نشان دادند که دوزهای بالای مهار کننده های کانال های کلسیمی باعث اختلالات سیستمیک و قلبی - عروقی مثل کاهش شدید فشار خون، کاهش حرکات، عدم تعادل، تسکین و سردرد می شود (۲۵ و ۱۴). در بیمارانی که دچار صرع مقاوم به درمان بودند، گزارش کرده اند که نیمودیپین در یک مطالعه کنترل نشده، تعداد دفعات تشنج را کاهش داده است (۲)، اما در مطالعه دیگر که به صورت دو سو به ناآگاه کنترل شده بود، هیچگونه اثر ضد تشنجی توسط نیمودیپین مشاهده نشد (۱۵). از مشکلات دیگر تجویز این دارو، تجویز طولانی مدت دارو با فواصل تجویز کم (۳ تا ۴ بار در روز به مدت چند هفته) و اثرات جانبی شامل سردرد و کاهش فشار خون، که در انسان بارزتر از مدل های حیوانی بود. با وجود این تجویز نیمودیپین بعد از ۲۴ و ۷۲ ساعت درصد امواج آلفا و تتارا افزایش و برعکس درصد امواج دلتا را در الکتروانسفالوگرام (EEG) کاهش می داد (۱۵ و ۱۴). در مطالعات دیگر نشان داده اند که اثرات ضد تشنجی مسدود کننده های کانال های کلسیم بخصوص نیمودیپین همراه با داروهای ضد تشنج دیگر، افزایش می یابد. به طور مثال در موش های سوری و صحرایی تجویز همزمان نیمودیپین با داروهای دیگر می تواند تشنجات تونیک ناشی از پنتیلن تترازول، تشنجات ناشی از صدا و الکترو شوک را تخفیف دهد (۱۸ و ۱۲، ۵). مهار کننده های کانال های کلسیم دی هیدروپیریدینی در تشنجات تجربی که توسط ایسکمی، بی کوکولین، شوک کورتیکال الکتریکی، نیتروس اکساید و سندرم ترک ناشی از الکل ایجاد می شود، اثر ضد تشنجی داشته اند (۱۳). در مطالعه دیگر مسدود کننده های کانال های کلسیمی مثل وراپامیل، فلوناریزین و نیفدیپین از تشنجات ناشی از پنی سیلین جلوگیری کرده و دامنه و نوسانات الکتروانسفالوگرام را تغییر داده است (۱۳). مهار کننده های کانال های کلسیمی بر

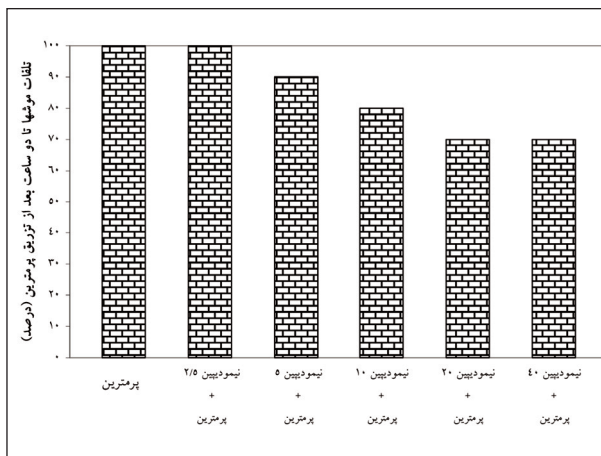




نمودار ۲- اثر دوزهای مختلف نیمودیبین بر مدت زمان ایجاد مگ بعد از تزریق پرمترین (ثانیه). هر نمودار به صورت SEMmean ارائه شده است. $p < 0.05$ و $p < 0.001$ در مقایسه با گروه پرمترین هستند.



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



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

افزایش Ca^{2+} داخل سلولی در بروز برخی از انواع تشنجات نقش دارد (۱۱)، همچنین مشخص شده است که کاهش کلسیم خارج سلولی همراه با کاهش جریان کلسیم از غشاء نورونها تا چند ثانیه از تخلیه‌های نورونی که باعث ایجاد تشنج می‌شود، جلوگیری کرده و آستانه تحریک را افزایش می‌دهد (۱۷). از طرف دیگر بعضی از داروهای ضد تشنج مثل فنی توئین و کاربامازپین با اثر مستقیم یا غیرمستقیم بر روی کانالهای سدیمی نورونها عمل می‌کنند و به طور مستقیم یا غیرمستقیم جریان یونهای کلسیمی را از غشاء نورونها مهار می‌کنند (۱۴ و ۲۵). بنابراین این احتمال وجود دارد که آنتاگونیست‌های کانال‌های کلسیمی دی هیدرو پیریدینی با مکانیسم مشابه عمل کنند. همچنین نشان داده‌اند که نیمودیبین علاوه بر مهار کانال‌های کلسیمی ممکن است کانال‌های سدیمی و کانال‌های کلراید و پتاسیم وابسته به کلسیم و گلوتامات را مهار کند (۲۵).

نتیجه‌گیری

به طور خلاصه، این مطالعه نشان داد که نیمودیبین (آنتاگونیست کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ نوع L) باعث کاهش تشنجات کلونیک و تونیک ناشی از پرمترین در موش سوری می‌شود و احتمالاً مکانیسم اصلی ضد تشنجی مربوط به بلوک کانال‌های کلسیم و کاهش جریان کلسیم به داخل نورونها است. البته اینکه این مطلب را بتوان به انسان تعمیم داد جای سوال است و اثر ضد تشنجی آنتاگونیست‌های کانال‌های کلسیمی دی هیدرو پیریدینی در انسان نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد.

تشنجات القا شده با N-متیل-D,L-آسپاراتات (NMDLA) و آگونیست کانال‌های کلسیمی دی هیدرو پیریدینی K 8644 BAY، موثر بوده‌اند (۲۵ و ۲۶). در مطالعه دیگر بر روی موشهای صحرائی نشان داده‌اند که نیمودیبین در مدل حیوانی تشنجات، تخلیه‌های عصبی ناشی از BAY K 8644 را کاهش داده و باعث کاهش spike-wave در EEG می‌شود (۲۵). همچنین نشان داده‌اند که این دارو در صدمات مغزی ناشی از ایسکمی اثرات حفاظتی دارد (۱۳). این مطالعات پیشنهاد می‌کنند که اثرات حفاظتی آنتاگونیست‌های کانال‌های کلسیمی احتمالاً به دلیل بلوک کردن کانال‌های کلسیم از نوع L در طول تشنج است. این داروها با مهار کردن کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ در تشنجات، از افزایش کلسیم داخل سلولی جلوگیری می‌کنند. به خوبی مشخص شده است که



Reference

1. Chakrabarti, A., Kaur Saini, H., Garg, SK. (1998) Dose-finding study with nimodipine: a selective central nervous system calcium channel blockers on aminophylline induced seizure model in rats. *Brian Res Bull*, **45**:495-499.
2. De Falco, F.A., Bartiromo, U., Majello, L., Di Geronimo, G., Mundo, P. (1992) Calcium antagonist nimodipine in intractable epilepsy. *Epilepsia*, **33**:343-345.
3. Eshleman, A.J., Murray, T.F. (1991) Pyrethroid insecticides indirectly inhibit GABA-dependent ^{36}Cl -influx in synaptoneurosomes from the trout brain. *Neuropharmacology*, **30**(12):1333-1341.
4. Gammon, D., Casida, J.E. (1983) Pyrethroids of the most potent class antagonize GABA action at the crayfish neuromuscular junction. *Neurosci Lett*, **40**(2):163-168.
5. Gasiór, M., Kaminski, R., Burdniak, T., Kleinrok, Z., Czuczwar, S.J. (1996) Influence of nicardipine, nimodipine and flunarizine on the anticonvulsant efficacy of antiepileptics against pentylenetetrazol in mice. *J Neural Transm Gen Sect*, **103**:819-831.
6. Gilbert, M.E., Acheson, S.K., Mack, C.M., Crofton, K.M. (1990) An examination of the proconvulsant actions of pyrethroid insecticides using pentylenetetrazole and Amigdala Kindling seizure models. *Neurotoxicology*, **11**:73-86.
7. Goodman, L.S., Limbird, L.E., Hardman, J.G., Gilman, A.G. (2001) Insecticides. In: Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th Edition, Mc Graw-Hill, New York, USA.
8. Gotoh, Y., Kawakami, M., Matsumoto, N., Okada, Y. (1998) Permethrin emulsion ingestion: clinical manifestations and clearance of isomers. *J Toxicol Clin Toxicol*, **36**(1-2):57-61.
9. Heder, A.F., Karen, I., Hirsch, E., Bauer, D., Kahl, G.F., Desel, H. (2001) Induction of cytochrome P450 2B1 by Pyrethroids in primary rat hepatocyte cultures. *Biochemical Pharmacology*, **62**:71-79.
10. Huang, R.Q., Bell-Horner, C.L., Dibas, M.I., Covey, D.F., Drewe, J.A., Dillon, G.H. (2001) Pentylenetetrazole-induced inhibition of recombinant gamma-aminobutyric acid type A (GABAA) receptors: mechanism and site of action. *J Pharmacol EXP Ther*, **298**:986-995.
11. Khanna, N., Bhalla, S., Verma, V., Sharma, K.K. (2000) Modulatory effects of nifedipine and nimodipine in experimental convulsions. *Indian Journal of pharmacology*, **32**:347-352.
12. Khosla, P., Pandhi, P. (2000) Anticonvulsant effect of nimodipine alone and in combination with diazepam and phenytoin in a mouse model of status epilepticus. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, **22**:731-736.
13. Kriz, J., upan, G., Simoni?, A. (2003) Differential effects of dihydropyridine calcium channel blockers in kainic acid-induced experimental seizures in rats. *Epilepsy Research*, **52**:215-225.
14. Kulak, W., Sobaniec, W., Wojtal, K., Czuczwar, S.J. (2004) Calcium modulation in epilepsy. *Pol J Pharmacol*, **56**:29-41.
15. Larkin, J.G., McKee, P.J., Blacklaw, J., Thompson, G.G., Morgan, I.C., Brodie, M.J. (1991) Nimodipine in refractory epilepsy: a placebo-controlled, add-on study. *Epilepsy Res*, **9**:71-77.
16. Marinho, M.M., de Bruin, V.M., de Sousa, F.C., Aguiar, L.M., de Pinho, R.S., Viana, G.S. (1997) Inhibitory action of a calcium channel blocker (nimodipine) on seizure and brain damage induced by pilocarpine and lithium-pilocarpine in rats. *Neurosci Lett*, **235**:13-16.
17. Mc Namara, J.O. (1992) The neurobiological basis of epilepsy. *Trends Neurosci*, **15**:357-359.
18. Mikati, M.A., Holmes, G.L., Werner, S., Bakker, N., Carmant, L., Liu, Z., Stafstrom, C.E. (2004) Effects of nimodipine on the behavioral sequelae of experimental status epilepticus in prepubescent rats. *Epilepsy & Behavior*, **5**:168-174.
19. Mohamed, B., Abou-Donia Kenneth, R.W. (1996) Neurotoxicity resulting from co exposure to pyridostigmine bromide, Deet and permethrin: implications of Gulf war chemical exposures. *Journal of toxicity and Environmental health*, **48**:35-56.
20. Narahashi, T., Frey, J.M., Ginsburg, K.S., Roy, M.L. (1992) Sodium and GABA-activated channels as the targets of pyrethroids and cyclodines. *Toxicology Letters*, **64/65**:429-436.
21. Overweg, J., Binnie, C.D., Meijer, J.N., Meinardi, H., Nuijlen, S.S., Wanguier, A. (1984) Double-blind



- placebo-controlled trial of flunarizine as add-on therapy in epilepsy. *Epilepsia*, **25**:217-222.
22. Palmer, G.C., Stagnitto, M.L., Ray, R.K., Knowels, M.A., Harvey, R., Garske, G.E. (1993) Anticonvulsant properties of calcium channel blockers in mice: NMDLA and BAY K 8644-induced convulsions are potently blocked by the dihydropyridines. *Epilepsia*, **34**:372-380.
23. Shafer, T.J., Meyer, D.A. (2004) Effects of Pyrethroids on voltage-sensitive calcium channels: a critical evaluation of strengths, weaknesses, data needs, and relationship to assessment of cumulative Neurotoxicity. *Toxicological and Applied Pharmacology*, **196(2)**:303-318.
24. Shelton, R.C., Grebb, J.A., Freed, W.J. (1987) Induction of seizures in mice by intracerebroventricular administration of the calcium channel agonist BAY K 8644. *Brain Res*, **402**:399-402.
25. Van Luijtelaar, E.L.J.M., Ales, N., Coenen, A.M.L. (1995) Role of L-type calcium channel modulation in nonconvulsive epilepsy in rats. *Epilepsia*, **36(1)**:86-92.
26. Wurlpel, J.N., Iyer, S. (1994) Calcium channel blockers verapamil and nimodipine inhibit kindling in adult and immature rats. *Epilepsia*, **35**:443-449.
27. Yang, P.Y., Lin, J.L., Hall, A.H., Tsao, T.C., Chern, M.S. (2002) Acute ingestion poisoning with insecticide formulations containing the pyrethroid permethrin, xylene, and surfactant: a review of 48 cases. *J Toxicol Clin Toxicol*, **40(2)**:107-113.
28. upan, G., Erakovic, V., Simoncic, A., Kriz, J., Varljen, J. (1999) The influence of nimodipine, nicardipine and amlodipine on the brain free fatty acid level in rats with penicillin-induced seizures. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat*, **23**:951-961.

