

## اثر ابیدوکسایم در مهار یا بازگرداندن تغییرات ناشی از پاراکسون بر تکانه‌های عضلانی ناشی از تحریک الکتریکی عصب عضله دوسر گردن جوجه

ناصر خدایی<sup>۱\*</sup>، M.Sc.، غلامرضا پورحیدری<sup>۲\*\*</sup>، Ph.D.، علیرضا شهریاری<sup>۳\*</sup>، M.Sc.، منیژه رضانی<sup>۴</sup>، B.Sc.، علی نوروززاده<sup>۵\*</sup>، M.Sc. و علی خوش‌باطن<sup>۶\*</sup>، Ph.D.

آدرس مکاتبه: \* دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا... «ع» - دانشکده پزشکی - گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک و مرکز تحقیقات

آسیب‌های شیمیایی - تهران - ایران

\*\* دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا... «ع» - دانشکده پزشکی - گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی و مرکز تحقیقات آسیب‌های

شیمیایی - تهران - ایران

تاریخ اعلام وصول: ۱۳۸۳/۵/۱۹ تاریخ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۳/۷/۵ تاریخ اعلام قبولی مقاله: ۱۳۸۳/۸/۱۳

### خلاصه

**مقدمه:** عوامل اعصاب دسته‌ای از ترکیبات ارگانوفسفره می‌باشند که به دلیل خواص فیزیوشیمیایی و سمیت‌شان برای استفاده نظامی طراحی شده‌اند. علاوه بر مسمومیت‌های جنگی و تروریستی ناشی از عوامل اعصاب، آلودگی حاصل از ترکیبات ارگانوفسفره یک مشکل جدی بهداشتی می‌باشد، به طوری که سالانه بیش از ۳ میلیون مسمومیت و ۲۰۰ هزار مرگ در جهان گزارش می‌شود. علائم نیکوتینی ناشی از اثر افزایشی تحریکی ترکیبات ارگانوفسفات‌ها و کاربامات‌ها در عضلات مخطط، به شکل فاسیکولاسیون و بلوک انتقال تحریک عصبی در محل اتصال عصب - عضله می‌باشد که در نهایت می‌تواند به فلج عضلات، به خصوص فلج عضلات تنفسی و مرگ منجر شود. تنها داروی شناخته شده موجود برای این علائم و در واقع برای جلوگیری از فلج عضلات مخطط (به خصوص تنفسی)، استفاده از احیاکننده‌های کولین‌استرازی می‌باشد. لذا، بررسی و مطالعه اثرات آنتی‌کولین‌استرازی‌های ارگانوفسفره بر عملکرد عضلات مخطط و نیز اثرات آنتی‌دوتی اکسایم‌ها در برگرداندن این اثرات ضروری به نظر می‌رسد تا در کنار مطالعات آنزیماتیک بتواند اطلاعات بیشتری را در اختیار قرار دهد.

**مواد و روش کار:** در مطالعه حاضر، اثر غلظت‌های مختلف پاراکسون بر روی عملکرد عضله مخطط و همچنین مهار یا برگرداندن این اثرات به وسیله ابیدوکسایم بررسی شد. به این منظور با استفاده از تحریک الکتریکی با فرکانس ۰/۱ هرتز و مدت زمان ۰/۲ میلی‌ثانیه و با ولتاژی بالاتر از ولتاژ مورد نیاز برای حداکثر پاسخ، تکانه‌های عضلانی منفرد در عضله دو سرگردن جوجه ایجاد گردید و به صورت ایزوتونیک به وسیله دستگاه فیزیوگراف (نارکو) و نرم‌افزار

۱- کارشناس ارشد دانشگاه علوم پزشکی ارتش

۲- استادیار دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا... «ع»

۳- کارشناس ارشد دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا... «ع»

۴- کارشناس دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا... «ع»

۵- مربی دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا... «ع»

۶- استاد دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا... «ع»

طراحی شده ثبت گردید.

**نتایج:** نتایج نشان می‌دهد که ابیدوکسایم تنها در غلظت ۳۰۰ میکرومول (در هر سه شکل تجویز شده) تقریباً به‌طور کامل موجب مهار یا بازگرداندن اثر پاراکسون می‌شود. در حالی که در غلظت‌های ۱۰، ۳۰ و ۱۰۰ میکرومول تنها حدود ۳۰ تا ۸۰ درصد از این اثرات را مهار یا برمی‌گرداند.

**بحث:** در مجموع آزمایشات نشان می‌دهد که مطالعه اثرات ارگانوفسفره‌ها و آنتی‌دوت‌های آنها (اکسایم‌ها) با استفاده از روش به‌کار گرفته شده به خوبی قابل انجام است و ابیدوکسایم صرف نظر از زمان تجویز آن توانایی نسبتاً قابل توجهی در بازگرداندن یا مهار اثرات پاراکسون از خود بروز داد. البته انجام آزمایشات مقایسه‌ای بین اکسایم‌های مختلف توانایی آنتی‌دوتی آنها را بهتر نشان خواهد.

**واژه‌های کلیدی:** پاراکسون، ابیدوکسایم، عضله مخطط

## مقدمه

عوامل اعصاب دسته‌ای از ترکیبات ارگانوفسفره می‌باشند که به‌دلیل خواص فیزیوشیمیایی و سمیت‌شان برای استفاده نظامی طراحی شده‌اند. از این ترکیبات شیمیایی در موارد متعددی در حملات تروریستی و جنگی (به‌خصوص در جنگ عراق علیه ایران) استفاده شده است [۱، ۲]. به‌طور کلی ترکیبات ارگانوفسفره بیشترین کاربرد را به‌عنوان حشره‌کش و آفت‌زدا در کشاورزی دارند. علاوه بر مسمومیت‌های جنگی و تروریستی ناشی از عوامل اعصاب، آلودگی حاصل از ترکیبات ارگانوفسفره یک مشکل بهداشتی جدی می‌باشد، به‌طوری که سالیانه بیش از ۳ میلیون مسمومیت و ۲۰۰ هزار مرگ در جهان گزارش می‌شود. مسمومیت، بیشتر در کشاورزان، کارگران کارخانه سازنده این مواد و بچه‌های کوچک شایع است [۳، ۴، ۵، ۶]. بیش از ۲۰۰ نوع ارگانوفسفات و ۲۵ نوع کاربامات مهارکننده آنزیم استیل‌کولین‌استراز تا به‌حال ساخته شده و تعداد آنها در حال افزایش می‌باشد. در میان ترکیبات ارگانوفسفره، ارگانوفسفره‌های حشره‌کش تنوع زیادی دارند و در خواص گوناگونی مثل محلول بودن در چربی، نیمه عمر، تبدیل شدن به متابولیت فعال، باند شدن به آنتی‌دوت و ایجاد نوروپاتی تأخیری با همدیگر متفاوتند. معیار تقسیم‌بندی این ترکیبات بیشتر بر پایه علائم و شدت مسمومیت می‌باشد [۴، ۷]. با توجه به گستردگی کاربردهای رایج ترکیبات ارگانوفسفره و از طرفی احتمال به‌کارگیری مجدد عوامل اعصاب در حملات تروریستی، آلودگی و مسمومیت با این ترکیبات هم‌چنان خطری بالقوه برای امنیت و سلامت انسان‌ها

می‌باشد. بسیاری از یافته‌های موجود در رابطه با اثرات ترکیبات ارگانوفسفره، از تحقیقات بر مسمومیت‌های غیر جنگی ناشی از سموم آفت‌کش و یا به‌دنبال کار بر روی همین سموم در مدل‌های حیوانی به‌دست آمده است. از جمله ترکیبات ارگانوفسفره پرمصرف در مطالعات حیوانی و آزمایشگاهی پاراکسون می‌باشد. پاراکسون یک متابولیت فعال پاراتیون است که بیشتر به‌وسیله سیتوکرم P450 میکروزوم کبدی از تبدیل  $p=s \rightarrow p=0$  حاصل می‌شود [۸].

به‌طور کلی هدف مولکولی ارگانوفسفات‌ها و همچنین کاربامات‌ها (که به ترکیبات آنتی‌کولین‌استراز می‌معروف هستند)، آنزیم استیل‌کولین‌استراز می‌باشد که پس از ترکیب با آن و مهار فعالیت آنزیم، باعث افزایش استیل‌کولین در نورون و سیناپس‌های کولینرژیک می‌شود. افزایش ACh باعث تحریک شدید رسپتورهای موسکارینی و نیکوتینی استیل‌کولین در CNS و محیط شده و ایجاد علائم و نشانه‌های مسمومیت می‌کند. پاراکسون مانند دیگر ترکیبات ارگانوفسفره، آنزیم‌استیل‌کولین‌استراز را به‌صورت غیرقابل برگشت مهار می‌کند و ایجاد علائم موسکارینی و نیکوتینی می‌نماید. همچنین در مطالعات حیوانی پاراکسون موجب میوپاتی پیشرونده شده است. میوپاتی در عضلات مخطط قرمز رنگ و تونیک مثل دیافراگم که انقباض آهسته دارند به واسطه فعالیت بیشتری که نسبت به بقیه عضلات دارند شدیدتر می‌باشد. بیشترین اثر آنتی‌کولین‌استراز پاراکسون در عضلات مخطط در عرض ۳۰ دقیقه بعد از تماس ایجاد می‌شود ولی میوپاتی در طول ۲۴ ساعت

دارای کلیرانسی برابر کراتینین می‌باشد. یعنی، فقط فیلتر می‌شود. دفع ایدوکسایم بیشتر به صورت ساختمان اولیه آن بوده و مقدار کمی به صورت متابولیت دفع می‌شود [۱۸، ۱۹، ۲۰، ۲۱].

در مجموع یکی از معضلات جدی در درمان مسمومیت با ارگانوفسفره‌ها، عدم وجود آنتی‌دوت اختصاصی برای برطرف کردن اثرات نیکوتینی ناشی از استیل کولین انباشته شده می‌باشد [۱۶]. در مطالعه حاضر تلاش بر این بود تا با یک مدل بافتی (In vitro) مناسب به مطالعه سم‌شناسی اثر ترکیبات ارگانوفسفره بر روی انتقال عصبی - عضلانی و عملکرد عضله مخطط و همچنین به بررسی خواص آنتی‌دوتی بعضی اکسایم‌های در دسترس در بازگرداندن و یا مهار اثر ارگانوفسفره بپردازیم. به این منظور پاراکسون به‌عنوان یک ترکیب ارگانوفسفره آفت‌کش در دسترس و در عین حال پر مصرف انتخاب شد و اثراتش بر روی انقباض‌های منفرد ناشی از تحریک الکتریکی مورد بررسی قرار گرفت و به دنبال آن توانایی ایدوکسایم در مهار یا بازگرداندن تغییرات ناشی از پاراکسون مورد آزمایش قرار گرفت.

### مواد و روش کار

برای بررسی الکتروفیزیولوژی انتقال عصبی - عضلانی از عضله دو سرگردن جوجه استفاده شد. جوجه‌های مورد استفاده در این مطالعه حدود ۱۲-۴ روز سن و ۳۷-۴۷ گرم وزن داشتند که تحت شرایط فیزیولوژیک تغذیه و نگهداری شدند. ابتدا به وسیله یک دوز کشنده از اتر و سپس قطع وریدهای اصلی، جوجه را کشته و بلافاصله عضله مورد نظر به همراه عصب مرتبط با آن جدا و در داخل حمام بافتی با حجم ۵۰ میلی لیتر محتوی محلول کربس (بر حسب میلی مول NaCl, 118.4; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1.2; glucose, 11.1; NaHCO<sub>3</sub>, 25; CaCl<sub>2</sub>, 2.5; MgSO<sub>4</sub>, 1.4 and KCl, 4.7) قرار داده شد. بافت جدا شده در محلول، با مخلوط ۹۵ درصد O<sub>2</sub> و ۵ درصد CO<sub>2</sub> به طور مداوم هوا دهی‌گردید. دمای محیط حمام بافتی ۳۲ °C و PH در ۷/۲ تا ۷/۳ تنظیم شد.

عصب عضله با پالس‌های مربعی سوپراماکزیمال (ولتاژی بالاتر از ولتاژ مورد نیاز برای حداکثر پاسخ) و با فرکانس ۰/۱ هرتز و مدت زمان پالس ۰/۲ میلی ثانیه برای ایجاد تکانه‌های انقباضی منفرد

بعد شکل می‌گیرد [۹، ۱۰]. میوپاتی بیشتر در اثر دوز حاد پاراکسون ایجاد می‌شود هر چند که در تماس مزمن پاراکسون با عضله نیز دیده شده است [۱۱]. اثر پاراکسون به دو روش خنثی می‌شود، یکی مسیر غیر کاتالیتیک که توسط کربوکسی‌استرازها و کولین‌استرازها انجام می‌گیرد و دیگری مسیر کاتالیتیک که توسط استراز نوع A یعنی پاراکسوناز انجام می‌گیرد [۱۲].

علائم نیکوتینی در عضلات مخطط به شکل فاسیکولاسیون و بلوک انتقال تحریک عصبی در محل اتصال عصب - عضله می‌باشد که در نهایت می‌تواند به فلج عضلات، به خصوص فلج عضلات تنفسی و مرگ منجر شود [۶، ۸، ۱۳، ۱۴، ۱۵]. این علائم مانند علائم موسکارینی، آنتی‌دوت اختصاصی مثل آتروپین ندارند و تنها دارو درمانی شناخته شده موجود برای این علائم در واقع برای جلوگیری از فلج عضلات مخطط (به خصوص تنفسی)، استفاده از احیاکننده‌های کولین‌استرازی می‌باشد. البته احیاکننده‌های آنزیمی، تنها در صورتی می‌توانند مؤثر واقع شوند که پیوند آنزیم و سم وارد شکل کاملاً پایدار خود و یا اصطلاحاً دچار پیری (aging) نشده باشد [۴، ۵، ۷، ۸].

اکسایم‌ها با دفسفریله کردن آنزیم مهار شده باعث فعال شدن مجدد آنزیم می‌شوند. اکسایم‌های مختلفی در مسمومیت با انواع عوامل ارگانوفسفره تجویز می‌شوند. ایدوکسایم و پرالیدوکسایم از جمله مهم‌ترین اکسایم‌های مورد استفاده می‌باشند [۱۶، ۱۷].

انتخاب اکسایم مناسب و دیگر آنتی‌دوت‌های همراه آن یکی از استراتژی‌های درمانی در مسمومیت‌های حاصل از انواع مختلف ترکیبات ارگانوفسفره می‌باشد. استفاده از ایدوکسایم یا توکسوگونین در اروپا و کشورهای جهان سوم به‌عنوان یکی از اکسایم‌های استاندارد در درمان مسمومیت حاصل از ارگانوفسفره‌ها به همراه آتروپین مرسوم می‌باشد. ایدوکسایم نسبت به پرالیدوکسایم جذب کمتری از دستگاه گوارش دارد و پس از جذب نیز حجم توزیع کمتری دارد. بیشتر از سد خونی - مغز می‌گذرد و تنها ۳-۲ درصد دوز تجویز شده آن در ادرار یافت می‌شود. تفاوت بارز ایدوکسایم و پرالیدوکسایم در روش دفع آنهاست. کلیرانس کلیوی پرالیدوکسایم تقریباً برابر با پارا- آمینوهیپوریک اسید است. یعنی، به‌طور فعال توسط توپول‌های کلیوی به داخل ادرار ترشح می‌شود و ایدوکسایم

pre-treatment به کار برده شد و تغییرات حاصل از اندازه تکانه‌های عضلانی ایجاد شده توسط تحریک الکتریکی ثبت و با هم مقایسه گردیدند.

### اثر غلظت‌های مختلف ابیدوکسایم بر پاسخ عضله به تحریک الکتریکی عصب

غلظت‌های مختلف ابیدوکسایم هر کدام به تنهایی و در هر غلظت حداقل ۶ مورد به محیط بافت اضافه شده و یک ساعت کامل مورد آزمایش قرار گرفتند تا اثرات احتمالی آنها بر روی تکانه‌های عضلانی حاصله بررسی شود. غلظت‌های ۱۰ و ۳۰ میکرومول ابیدوکسایم به تنهایی تأثیری بر اندازه تکانه‌ها نسبت به کنترل در طول یک ساعت ثبت نداشتند. ولی غلظت‌های ۱۰۰ و ۳۰۰ میکرومول کاهش خفیفی بر روی اندازه تکانه‌ها نسبت به کنترل داشتند. مقدار کاهش در غلظت ۱۰۰ میکرومول در حدود ۳ درصد و در مورد غلظت ۳۰۰ میکرومول اندکی بیشتر و در حدود ۷ درصد بود. هر دو کاهش معمولاً در دقایق ۵ و ۱۰ ایجاد شده و تا انتهای آزمایش ثابت می‌ماندند (شکل ۱).

### اثر Pre-treatment غلظت‌های مختلف ابیدوکسایم بر افزایش ارتفاع تکانه‌های عضلانی ناشی از پاراکسون

غلظت‌های ۱۰، ۳۰، ۱۰۰، ۳۰۰ میکرومول ابیدوکسایم هر کدام به تنهایی ۵ دقیقه قبل از پاراکسون (۰/۱ میکرومول) به محیط بافت اضافه شدند و اندازه تکانه‌ها هر ۵ دقیقه تا ۶۰ دقیقه ثبت گردید. در حضور کلراید ابیدوکسایم با غلظت ۱۰ میکرومول، پاراکسون با غلظت ۰/۱ میکرومول توانست ارتفاع تکانه‌ها را تا انتهای آزمایش حداکثر ۶۴ درصد نسبت به کنترل افزایش دهد. در معرض ابیدوکسایم ۳۰ میکرومول حداکثر افزایش تکانه‌ها نسبت به کنترل تا انتهای آزمایش در حدود ۵۵ درصد بود. پاراکسون در حضور کلراید ابیدوکسایم با غلظت ۱۰۰ میکرومول اندازه تکانه‌ها را توانست ۲۵ درصد نسبت به اندازه کنترل افزایش دهد. ولی اثر افزایشی پاراکسون در زمانی که ابیدوکسایم کلراید با غلظت ۳۰۰ میکرومول به کار گرفته شد به صفر رسید (شکل ۲).

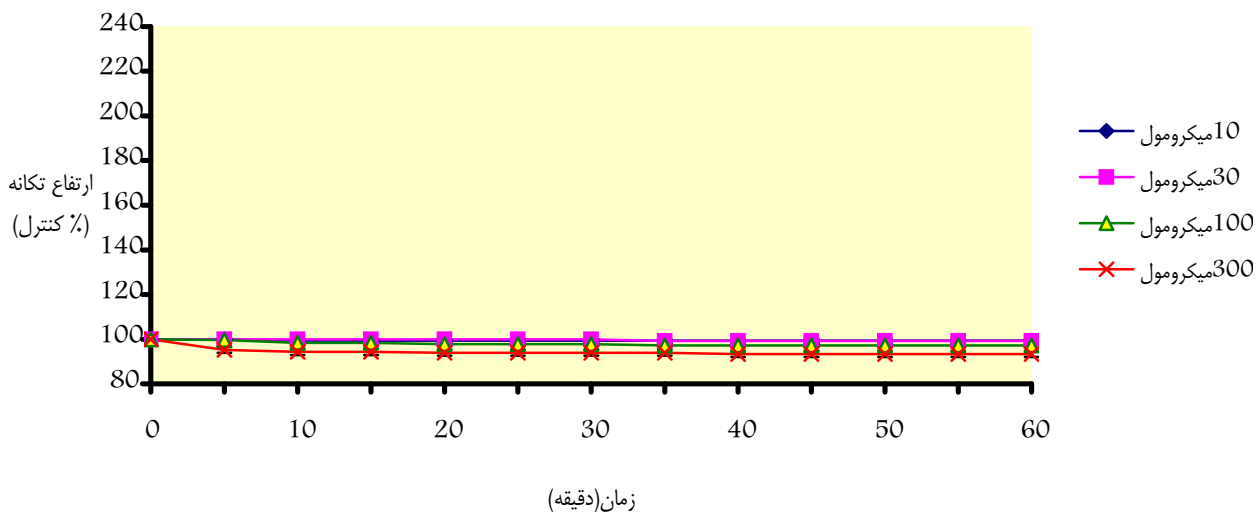
تحریک گردید. پاسخ‌های انقباضی به صورت ایزوتونیک از طریق یک ترانسدوسر و فیزیوگراف (نارکو) و در ادامه با یک نرم افزار طراحی شده ثبت و ذخیره گردید. پس از قرار گرفتن بافت در شرایط آزمایش برای رسیدن به شرایط یکنواخت و یکسان شدن ارتفاع تکانه‌ها و در واقع پایدار شدن وضعیت عضله ۳۰-۱۵ دقیقه ثبت از تکانه‌های انقباضی انجام شد. سپس ارتفاع تکانه‌ها در دقیقه آخر به عنوان کنترل برای ادامه آزمایش در نظر گرفته شد [۲۲].

براساس آزمایشات قبلی [۲۳] پاراکسون در ۰/۱ میکرومولار بهترین پاسخ عضلانی را برای بررسی اثرات آنتی‌دوتی اکسایم‌ها از خود نشان داد که در ادامه آزمایشات از این غلظت استفاده شد. ابیدوکسایم (Obidoxime) با غلظت‌های مختلف (۱۰، ۳۰، ۱۰۰ و ۳۰۰ میکرومولار)، به صورت ۵ دقیقه قبل (Pre-treatment)، همزمان (Simultaneously) و ۲۰ دقیقه بعد از پاراکسون (Post-treatment) و به تنهایی مورد آزمایش قرار گرفت و تکانه‌های عضلانی به عنوان پاسخ در مدت ۶۰ دقیقه ثبت گردید.

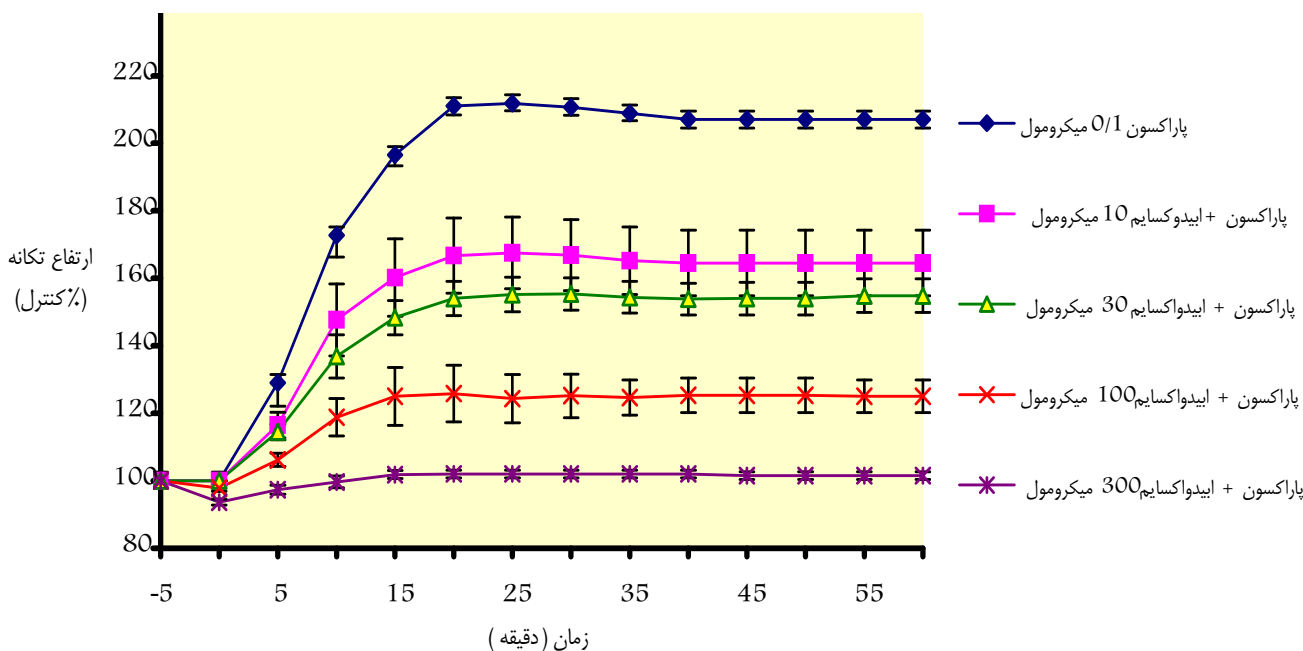
داده‌ها که عبارت بودند از درصد ارتفاع تکانه‌ها نسبت به کنترل با روش آنالیز واریانس دو طرفه که در آن نوع مداخله مانند غلظت‌های مختلف داروها به عنوان متغیر بین آزمایش (between subjects variable) و زمان ۵، ۱۰، ۱۵ تا ۶۰ دقیقه به عنوان متغیر درون آزمایش (within subjects variable) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. زمانی که آنالیز واریانس دو طرفه تداخل معنی دار بین زمان و نوع را نشان داد، برای هر زمان مشخص یک آنالیز واریانس یک طرفه و در موارد لزوم یک تست بعدی (post hoc) که آزمون (Student Newman keuls) بود انجام شد. تمامی آزمون‌های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS (۱۱/۵) انجام و همواره مقدار p کمتر از ۰/۰۵ به عنوان تفاوت معنی دار تلقی گردید. تعداد نمونه‌ها در هر مورد ۶ بافت بوده و کلیه داده‌ها به صورت میانگین و خطای استاندارد ارائه شده است.

### نتایج

ابیدوکسایم کلراید با ۴ غلظت ۳۰۰، ۱۰۰، ۳۰ و ۱۰ میکرومول به تنهایی و همچنین همراه با پاراکسون با غلظت ۰/۱ میکرومول در سه حالت synchronous، post-treatment (همزمان)،



شکل ۱: اثر غلظت‌های مختلف ابیدوکسایم بر ارتفاع تکانه‌های عضلانی ناشی از تحریک الکتریکی عصب نقاط نشانگر میانگین ۶ آزمایش است که به همراه خطای استاندارد نمایش داده شده است.



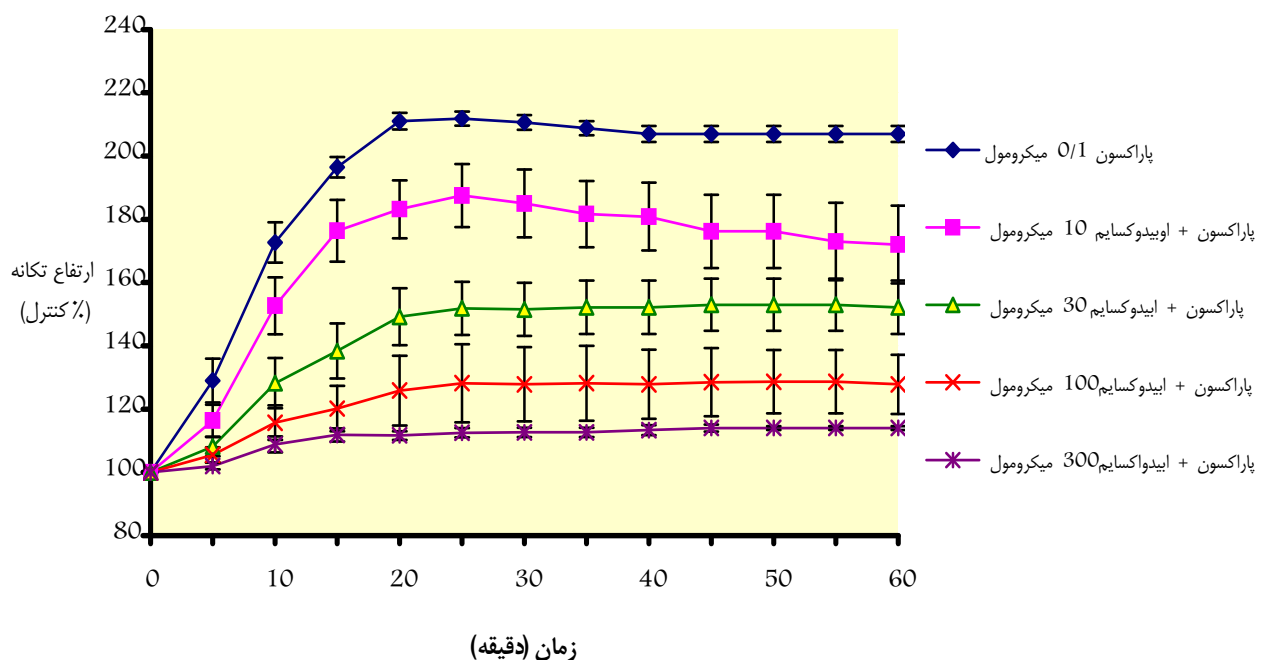
شکل ۲: اثر غلظت‌های مختلف ابیدوکسایم در مهار اثر افزایشی پاراکسون (۰/۱ میکرومولار) بر روی ارتفاع تکانه‌های عضلانی ناشی از تحریک الکتریکی عصب هنگامی که ۵ دقیقه قبل از به کارگیری پاراکسون به محیط اضافه می‌گردد. نقاط نشانگر میانگین ۶ آزمایش است که به همراه خطای استاندارد نمایش داده شده است.

### اثر Post-treatment غلظت‌های مختلف اییدوکسایم بر افزایش ارتفاع تکانه‌های عضلانی ناشی از پاراکسون

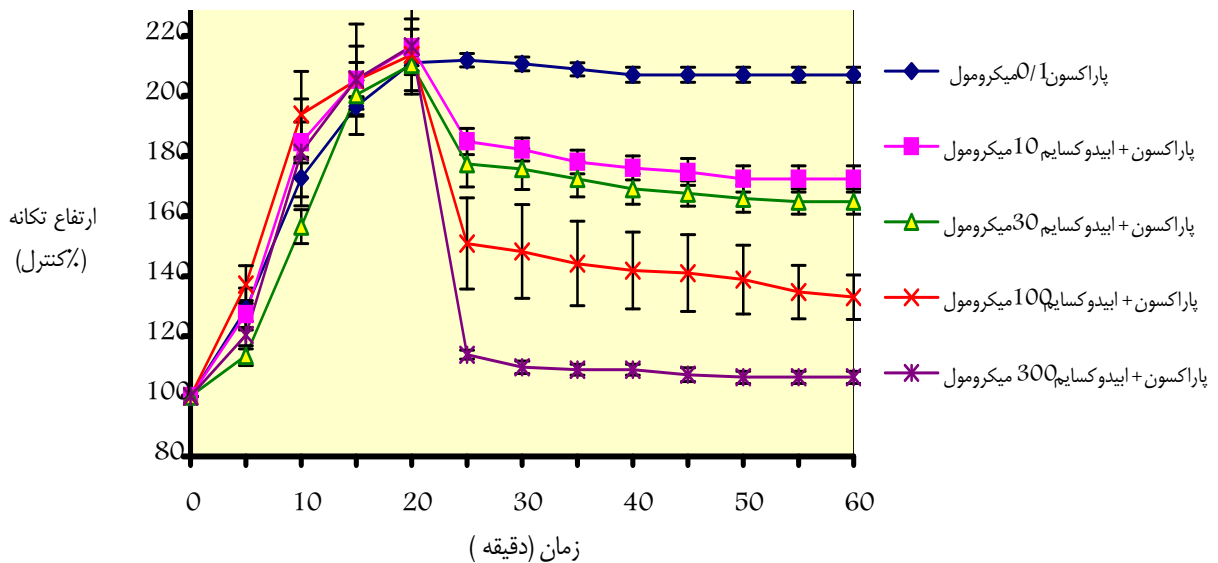
در این سری آزمایشات، اییدوکسایم در غلظت‌های ۱۰، ۳۰، ۱۰۰ و ۳۰۰ میکرومولار توانست افزایش پاسخ به پاراکسون را به صورت وابسته به غلظت کاهش دهد، به طوری که در غلظت ۳۰۰ میکرومولار تقریباً به طور کامل این اثر را برگرداند و در غلظت‌های ۱۰، ۳۰ و ۱۰۰ به ترتیب حدود ۳۰، ۳۵ و ۶۵ درصد از این اثر را مهار نمود (شکل ۴). همان طور که از شکل ۳ برمی آید، عمده اثر غلظت‌های مختلف اییدوکسایم که ۲۰ دقیقه پس از پاراکسون به محیط اضافه گردید، در ظرف ۵ دقیقه (یعنی تا دقیقه ۲۵ آزمایش) مشاهده شد و پس از آن اثرات فقط اندکی بیشتر شده و یا تقریباً بدون تغییر باقی ماند.

### اثر Simultaneously غلظت‌های مختلف اییدوکسایم بر افزایش ارتفاع تکانه‌های عضلانی ناشی از پاراکسون

در سری آزمایشاتی که اییدوکسایم به صورت همزمان با پاراکسون تجویز گردید، اییدوکسایم در تمام غلظت‌های ۱۰، ۳۰، ۱۰۰ و ۳۰۰ موجب مهار حداکثر پاسخ به پاراکسون شد و در مجموع به صورت وابسته به دوز حدود ۱۵ تا ۱۰۰ درصد موجب مهار اثر پاراکسون گردید. غلظت ۳۰۰ میکرومولار اییدوکسایم به طور کامل مانع از بروز اثر پاراکسون نگردید و حدود ۹ درصد از اثر پاراکسون باقی ماند. در غلظت‌های ۱۰، ۳۰ و ۱۰۰ میزان مهار به ترتیب حدوداً ۳۵ درصد، ۷۰ درصد و ۷۰ درصد می باشد (شکل ۳).



شکل ۳: اثر غلظت‌های مختلف اییدوکسایم در مهار اثر افزایشی پاراکسون (۰/۱ میکرومولار) بر روی ارتفاع تکانه‌های عضلانی ناشی از تحریک الکتریکی عصب هنگامی که به طور همزمان با پاراکسون به محیط اضافه می‌گردد. نقاط نشانگر میانگین ۶ آزمایش است که به همراه خطای استاندارد نمایش داده شده است.



**شکل ۴:** اثر غلظت‌های مختلف ایدوکسایم در برگرداندن اثر افزایشی پاراکسون (۰/۱ میکرومولار) بر روی ارتفاع تکانه‌های عضلانی ناشی از تحریک الکتریکی عصب هنگامی که ۲۰ دقیقه بعد از به کارگیری پاراکسون به محیط اضافه می‌گردد. نقاط نشانگر میانگین ۶ آزمایش است که به همراه خطای استاندارد نمایش داده شده است.

مسمومیت ارگانوفسفره علاوه بر آزمایشات آنزیماتیک به شناخت دقیقی از عملکرد عضله و پاسخ آن به سموم نیاز می‌باشد. این شناخت در کنار بررسی‌های آنزیماتیک، ما را در رسیدن به روش‌های درمانی مناسب‌تر و دست یافتن به آنتی‌دوت‌های مؤثرتر کمک خواهد نمود.

بر این اساس، Set up معرفی شده در روش کار را که قبلاً در مورد ارزیابی پاسخ‌های عملکردی عضله به سموم ارگانوفسفره به کار بردیم [۲۴]، این بار برای بررسی توانایی یکی از آنتی‌دوت‌های سموم استفاده نمودیم. از بافت عضله دو سر گردن جوجه با توجه به ویژگی‌های آن در سم‌شناسی سموم بیولوژیک مختلف (مؤثر بر انتقال عصبی - عضلانی) بسیار استفاده شده است [۲۷، ۲۸، ۲۹، ۳۰]. نتایج به دست آمده از این تحقیق نیز نشان داد که پاسخ‌های عضلانی به دنبال اثر غلظت‌های مختلف پاراکسون و برگرداندن این اثرات به وسیله خواص آنتی‌دوتی ایدوکسایم تکرار پذیر، معنی‌دار و قابل اعتماد است. به این ترتیب بررسی انتقال عصبی - عضلانی در این بافت می‌تواند مدل بسیار خوبی برای بررسی و ارزیابی آثار نیکوتینی سموم ارگانوفسفره و آنتی‌دوت‌های آنها باشد. ایدوکسایم هنگامی که در غلظت‌های مختلف به تنهایی به کار برده

## بحث

با توجه به عدم شناخت کافی از اثرات سموم ارگانوفسفره و زوایای پنهان مکانیسم‌های عمل آنها و همچنین نیاز به استراتژی‌های درمانی (خصوصاً در پزشکی نظامی) در انتخاب آنتی‌دوت‌های رایج و مورد استفاده، افزایش دانسته‌ها نسبت به عوارض حاد و تأخیری این گروه از سموم و یافتن پروتکل‌های علمی و آزمایشگاهی جهت مطالعه اثرات این عوامل به منظور سنجش شدت سمیت برای آنها بسیار ضروری می‌نماید و این شناخت می‌تواند در جهت رسیدن به پروتکل‌های درمانی مؤثرتر راه‌گشا باشد. تظاهرات نیکوتینی سندرم کولینرژیک با گرفتاری عضلات مخطط خودنمایی می‌نماید که به شکل فاسیکولاسیون و ضعف عضلات اسکلتی و تنفسی دیده می‌شود [۶، ۸، ۱۳، ۱۴، ۱۵]؛ چه بسا این ضعف می‌تواند به فلج عضلات خصوصاً در مورد عضلات تنفسی تبدیل شده و مشکلات حاد و حتی مرگ ایجاد نماید. با توجه به اهمیت بررسی نقص انتقال عصبی - عضلانی در عضلات مخطط، مطالعات زیادی در این خصوص انجام گردیده است، اما عمده مطالعات به شکل آنزیماتیک می‌باشد [۱، ۱۷، ۲۵، ۲۶]. اخیراً هم به تشخیص‌های عملکردی کلینیکال توجهی شده است. واضح است که برای مقابله با آثار

یعنی، هر چه سریعتر ایدوکسایم اجازه مداخله یابد آثار پاراکسون را بهتر مهار می‌نماید و با توجه به این که حداکثر پاسخ به پاراکسون در ۲۰ دقیقه پس از به کارگیری آن می‌باشد و از طرفی حداقل زمان مهار توسط ایدوکسایم در کمترین غلظت ۱۰ دقیقه است (شکل ۴) برای جلوگیری از حداکثر اثر پاراکسون، بایستی ایدوکسایم قبل یا بلافاصله پس از پاراکسون به محیط اضافه شود. البته این موضوع در مورد غلظت‌های پایین‌تر از ۱۰۰۰ برابر پاراکسون قابل مشاهده است.

در مجموع آزمایشات نشان می‌دهد که مطالعه اثرات ایدوکسایم در مهار یا بازگرداندن تغییرات ناشی از پاراکسون با استفاده از روش به کار گرفته شده به خوبی قابل انجام است و ایدوکسایم صرف نظر از زمان تجویز آن توانایی خوبی در بازگرداندن یا مهار اثرات پاراکسون از خود بروز داد. البته انجام آزمایشات مقایسه‌ای بین اکسایم‌های مختلف توانایی آنتی‌دوتی آنها را بهتر نشان خواهد داد.

شد، هیچ‌گونه تأثیر قابل ملاحظه‌ای بر عملکرد عضله (ارتفاع تکان‌ها) از خود به جای نگذاشت. نتایج به‌دست آمده از اثرات ایدوکسایم نشان می‌دهد که در غلظت‌های ۱۰۰ و ۳۰۰ میکرومولار در هر سه روش Simultaneously, Pre-treatment و Post-treatment اثرات ناشی از پاراکسون (۰/۱ میکرومولار) تقریباً به‌طور کامل مهار یا بازگردانده شده است. ولی در غلظت‌های پایین‌تر این اثرات آنتی‌دوتی کمتر بود که این موضوع نشانگر وابستگی اثرات مهارى اکسایم مورد نظر به غلظت مداخله آن می‌باشد. با نگاه کلی به اثرات ایدوکسایم به نظر می‌رسد ایدوکسایم احتمالاً با غلظت ۱۰۰۰ برابر یا بیشتر قادر خواهد بود، اثرات آنتی‌دوتی بسیار قابل قبولی را در برطرف کردن آثار نیکوتینی پاراکسون ۰/۱ میکرومولار ایجاد نماید. با مقایسه نتایج اثر مهارى ایدوکسایم در روش تجویز قبل و هم‌زمان، به نظر می‌رسد این اثر علاوه بر این که وابسته به دوز می‌باشد، وابسته به زمان نیز است.

## منابع

- 1- Moore DH. Long term health effects of low dose exposure to nerve agent. *J Physiol(Paris)* 1998;92:325-328.
- 2- Balali-Mood M, Shariat M. Treatment of organophosphate poisoning. Experience of nerve agents and acute pesticide poisoning on the effects of oximes. *J Physiology (Paris)* 1998;92:375-378.
- 3- Peter JV, Cheria AM. Organic insecticides, *Anaesth Intensive Care* 2000;28:11-210.
- 4- Kwong TC. organophosphate pesticides: Biochemistry and clinical toxicology. *Therapeutic Drug Monitoring* 2002;24:144-149.
- 5- Tafuri J, Roberts J. organophosphate poisoning. *Ann Emerg Med* 1987 Feb;16(2):193-202.
- 6- Moretto A. Experimental and clinical toxicology of anticholinesterase agents *Toxicol Let* 1998;102-103:509-513.
- 7- Peter PV, Cheria AM. Organic insecticides in anaesthesia and intensive care. *Edge Cliff* 2000;28(1):11-22.
- 8- Taylor P. Anticholinesterase agents. In hardman JE, Limbird LE, eds Goodman & Gilman's The pharmacologic Basis of therapeutic, 9th ed. New York; Mc Graw- Hill; 1996. p. 161-176.
- 9- Wecker L, Deterban WD. Paraoxon- induced myopathy: Muscle specificity and acetylcholine involvement. *Exp Neural* 1976;51:281-291.
- 10- Laskowski MB, Olson WH. Initial ultrastructural abnormalities at the motor end plate produced by a cholinesterase inhibitor. *Exp Neural* 1977;57:13-33.
- 11- De Bleecker JL, Meire VI, Pappens S. Quinidine prevents paraoxon induced necrotizing myopathy in rats. *Neurotoxicol* 1998;19(6):833-8.
- 12- Tong J, chambers JE. Detoxication of paraoxon by rat liver hemogenate and serum caboxylesterases and A-esterases. *J Biochem Mol Toxicol* 1999;13(5):261-80.
- 13- Candole C.A, Douglas WW. The failure of respiration in death by anticholinesterase poisoning. *Br J Pharmacol* 1953;8:466-475.
- 14- Rousseu JM, Ruttiman M, Brinquin L. Acute organophosphate poisoning: insecticides and nerve agents. *Annal Prane* 1558;19:588-598.
- 15- kaplan M, Gorchynski J. Transient blindness during pralidoxime administration for organophosphate toxicity. *Top Emerg Med* 2000;200 (3):64-69.
- 16- Singh G, Avasthi G, Khurana D, Whig J, Mahajan R. Neurophysiological monitoring of pharmacological manipulation in acute organophosphate (OP) poisoning. The effects of pralidoxime, magnesium sulphate and pancuronium. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;107:140-148.
- 17- Luo C, Leader H, Radic Z, Maxwell DM, Taylor P, Doctor BP, Saxena A. Two possible orientations of the HI-6 molecule in the reactivation of organophosphate- inhibited acetylcholinesterase. *J Chem Pharmacol* 2003;66:387-392.
- 18- Brown JH, Tayler P. Muscarinic receptor agonists and antagonists. In Goodman and Gilman's the pharmacological Basis of therapeutics, 9th ed, Chapter 7, Mc Graw- Hill, New York; 1996. p. 161-176.
- 19- Van Helden HPM, Busker RW, Meleher BPC, Buijnzel PIB. Pharmacological effect of oximes: how relevant are they?. *Arch Toxicol* 1996;70:779-786.
- 20- Kassa J. Comparison of efficacy of two oxime (HI- 6 and obidoxime) in soman poisoning in rats. *Toxicol* 1995;101:167-174.



- 21- Besser R, weilemann L, Gutman L. Efficacy of obidoxime in human organophosphate poisoning: determination by neuromuscular transmission studies. *Muscle Nerve* 1995; 18: 5- 22.
- 22- Ginsborg BL, Warriner J. The isolated chick biventer cervicis nerve-muscle preparation. *Br J Pharmacol* 1960;15:410.
- 23- Poorheidari Gh. Potassium channel blockers: purification, pharmacological characterisation and effects on learning and memory. Strathclyde University. Masters Thesis. Glasgow UK 1996. p. 43-50.
- ۲۴- پورحیدری غلامرضا، خدایی ناصر، شه‌ریاری علیرضا، صحرایی هدایت، نوروززاده علی، صابری مهدی و همکاران. پاسخ انقباضی عضله مخطط به پاراکسون و پارابیدوکسایم معرفی یک روش غیر انزیمی. مجله طب نظامی ۱۳۸۳؛ سال ششم، شماره ۱: صفحات: ۶-۱.
- 25- Barril J, Tormo N, Diaz-Alejo N, Vilanova E. Organophosphorus inhibition and heat inactivation kinetics of particulate and soluble forms of peripheral nerve neuropathy target esterase. *J Biochem Toxicol* 1995;10(4):211-8.
- 26- Ray R, Boucher LJ, Broomfield CA, Lenz DE. Specific soman-hydrolyzing enzyme activity in a clonal neuronal cell culture. *Biochim Biophys Acta* 1998;967(3):373-81.
- 27- Ginsborg BL and warriner J. The use of the chick Biventer cervicis nerve- muscle preparation. *Br J Pharmacol* 1960;15:410.
- 28- Barforaz A and Harvey AL. The use of the chick biventer cervicis preparation to assess the protective activity of six international reference antivenoms on the neuromuscular effects of snake venoms in vitro. *Toxicon* 1994;32(3):67-272.
- 29- Harvey AL, Anderson AJ, Rowan EG. Potassium channel-blocking toxin from snake venoms neuromuscular transmission. *Methods in Neurosciences*. 1992;8:397-407.
- 30- Harvey AL, Barforaz A, Thomson E, Faiz A, Preston S, Harris JB. Screening of snake venoms for neurotoxic and myotoxic effects using simple In vitro preparations from rodents and chicks. *Toxicon* 1994;32:257-265.