مطالعه کاربرد دی متیل سولفوکساید (DMSO) به‌عنوان حلال در تجویز داروهای ضد صرع

یوسف پناهی[1*]، محمدامین منزه[2]، غلامرضا وفایی سیاح[3]

تاریخ دریافت ۱۳۹۸/۱۲/۱۸ تاریخ پذیرش ۱۳۹۹/۰۳/۱٤

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: دی متیل سولفوکساید ترکیبی است که برای حل کردن و تحویل بسیاری از ترکیبات غیرمحلول در آب استفاده زیادی دارد و علاوه بر آن دارای اثرات بیولوژیکی مختلف در سیستم عصبی مرکزی است بنابراین هدف از انجام این پژوهش بررسی اثرات دی متیل سولفوکساید بر فعالیت‌های شبه صرع تجربی القاشده توسط تزریق داخل صفاقی پنتیلن تترازول در موش صحرایی نر بالغ بود.

مواد و روش کار: در این مطالعه از ۲۰ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار ۲۰۰-۲۵۰ گرمی در ۴ گروه استفاده شد. گروه کنترل (۵ سر) که نرمالین سالین (با حجم ۲۰۰ میکرولیتر) دریافت کردند و ۳ گروه (۱۵ سر، ۵ سر برای هر زیرگروه) درمان که دی متیل سولفوکساید را به ترتیب با دوز ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ درصد با حجم ۲۰۰ میکرولیتر به‌صورت داخل صفاقی دریافت نمودند به این صورت که بعد از بیهوشی با ترکیب کتامین-زایلازین (۸۰+۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و جراحی ناحیه جمجمه حیوان، الکترود ثبت در داخل جمجمه در لایه استریاتوم ناحیه CA1 هیپوکامپ قرار داده شد و فعالیت‌های صرعی با استفاده از تزریق داخل صفاقی پنتیلن تترازول (۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) ایجاد شد و فعالیت‌های صرعی ایجادشده ازلحاظ تعداد اسپایک‌ها در واحد زمان ۱۰ دقیقه توسط نرم‌افزار eTrace ارزیابی شدند.

یافته‌ها: نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان می‌دهد که دی متیل سولفوکساید تزریقی دارای اثر وابسته به دوز در فعالیت‌های شبه صرعی ناشی از پنتیلن تترازول در هیپوکامپ است بطوریکه با غلظت ۱۰ درصد فعالیت‌های موردنظر را به‌طور معنی‌داری ($p<0.05$) در مقایسه با گروه کنترل کاهش می‌دهد، بنابراین دارای اثرات حفاظتی در مقابل فعالیت‌های تشنجی ناشی از ÷نتیلن تترازول است. درحالی‌که غلظت ۱۰۰ درصد دی متیل سولفوکساید در مقایسه با گروه کنترل، فعالیت‌های شبه صرعی القاء شده توسط پنتیلن تترازول را به‌طور معنی‌داری ($p<0.05$) افزایش می‌دهد و دارای اثرات تشنج‌زایی در وقوع فعالیت‌های تشنجی است. درحالی‌که غلظت ۵۰ درصد دی متیل سولفوکساید اثر معنی‌داری در فعالیت‌های موردنظر ندارد.

بحث و نتیجه‌گیری: از غلظت‌های پایین دی متیل سولفوکساید به‌احتمال‌زیاد بتوان به‌عنوان حلال داروهای جدید برای استفاده در مدل‌های مختلف صرع برای تحویل داروی موردنظر به سیستم عصبی مرکزی استفاده کرد هرچند که برای انجام این کار نیاز به بررسی و آزمایشات بیشتری وجود دارد.

کلیدواژه‌ها: دی متیل سولفوکساید، صرع، موش صحرایی

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و یکم، شماره چهارم، ص ۳۲٤-۳۱٦، تیر ۱۳۹۹

آدرس مکاتبه: تبریز، دانشگاه تبریز، دانشکده دامپزشکی، گروه علوم پایه، بخش فارماکولوژی و سم‌شناسی، تلفن: ۰۴۱۳۶۳۷۸۷۴۳

Email: y.panahi@tabrizu.ac.ir

مقدمه

برای بررسی تأثیر داروها بر فرآیندهای بیولوژیکی، عدم تأثیرگذاری کامل توسط حلال‌های مورداستفاده یک شرط ضروری برای اعتبار نتایج حاصل از آزمایشات مربوطه است. دی متیل سولفوکساید ترکیب آمفیپاتیک است که با توجه به خصوصیات فیزیکی و شیمیایی خود یک حلال بسیار مفید برای ترکیبات نامحلول در آب است (۲۷). DMSO ترکیبی است که به‌طور گسترده برای حل و تحویل بسیاری از داروهای غیر محلول در آب در تعداد زیادی از پروتکل‌های آزمایشی استفاده شده است (۲۶). بسیاری از مطالعات نشان می‌دهند که دی متیل سولفوکساید علاوه بر اینکه خاصیت حلالی دارد دارای اعمال بیولوژیکی مختلف مثل خاصیت آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضدعفونی‌کنندگی است (۲۷).

[1] استادیار، فارماکولوژی دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران (نویسنده مسئول)

[2] دانشجوی دکتری عمومی دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

[3] استادیار، فیزیولوژی دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

علاوه بر این، دارای اثرات محافظت نورونی در برابر ایسکمی مغزی و سمیت عصبی گلوتامات (۱۶) است. در بیمارانی که ممکن است به‌صورت انفوزیون آن را دریافت کنند، باعث تهوع و استفراغ می‌شود. بنابراین در صورت تزریق آهسته احتمال تحریک واگ کمتر شده و این عوارض کاهش خواهد داشت. علاوه بر آن باعث ایجاد آریتمی‌های قلبی، آزاد شدن هیستامین و واکنش‌های ازدیاد حساسیت و آلرژیک و اثرات جانبی در دستگاه گوارش می‌شود. مطالعات نشان می‌دهند که DMSO با اعمال اثرات اسمزی باعث تغییرات ساختار عصبی، مهار کانال یونی و تغییرات در سیالیت غشاء می‌شود (۱۸). در رابطه با اثرات اسمزی DMSO در سال ۱۹۷۲ گزارش شده است که باعث آدم اسمزی و لیز انواع مختلفی از سلول‌ها می‌شود (۲). برای DMSO در بیماری‌های مختلف سیستم عصبی مرکزی چندین عملکرد بیولوژیکی نسبت داده شده است (۲۸) بطوریکه داده‌های گزارش شده از اولین مطالعات انجام شده در داخل بدن اثر ضد تشنجی از DMSO را در یک مدل حیوانی در صرع لوب تمپورال نشان می‌دهند. به علت ساختار شیمیایی که دارد در محیط‌های آبی و آلی قابل‌حل بوده و استفاده زیادی به‌عنوان حلال و تحویل داروها در سیستم‌های بیولوژیک دارد. اگرچه در بسیاری از موارد بالینی استفاده می‌شود ولی مکانیسم عمل آن مشخص نیست. ولی چیزی که مشخص است آن است که طبق گزارش دیویس و همکاران در ۱۹۷۲، قابلیت نفوذپذیری غشاء سلول‌ها را افزایش داده و ورود مواد را به داخل سلول تسهیل می‌کند. هرچند که در بعضی از مطالعات گذشته به‌عنوان حلال و حامل استفاده شده است در نتایج آن مطالعات اثراتی را داشته است (۱۴) هرچند که غلظت کمتر از ۱درصد آن ایمن بوده و مشکلی ایجاد نکرده است (۲۳). اگرچه شاید بدون دلایل محکم و قوی، ظاهراً در فولکلور بیولوژیکی به یک قاعده کلی تبدیل شده است که غلظت ۰/۱درصد DMSO یا پایین‌تر آن ازنظر بیولوژیکی بی‌ضرر هستند، درحالی‌که غلظت‌های بالاتر از ۱٪ احتمالاً بسیار نامطلوب هستند. بنابراین از طرفی دی متیل سولفوکساید به‌عنوان یک ماده شیمیایی درمانی اصلی شناخته می‌شود که دارای مزایای متعددی است درحالی‌که، از طرف دیگر ، جدا از سمیت و عوارض جانبی گزارش شده استفاده آن در آزمایش‌های تجربی به‌عنوان حلال ساده چالش‌برانگیز است (۸) بنابراین هدف از انجام این مطالعه بررسی اثرات احتمالی غلظت‌های مختلف آن در فعالیت‌های تشنجی ناشی از پنتیلن تترازول در محیط آزمایشگاه با استفاده از فن الکتروفیزیولوژی و بررسی اثر غلظت‌های مختلف آن بر فعالیت‌های پتانسیل عمل میدانی در هیپوکامپ موش صحرایی است.

مواد و روش کار

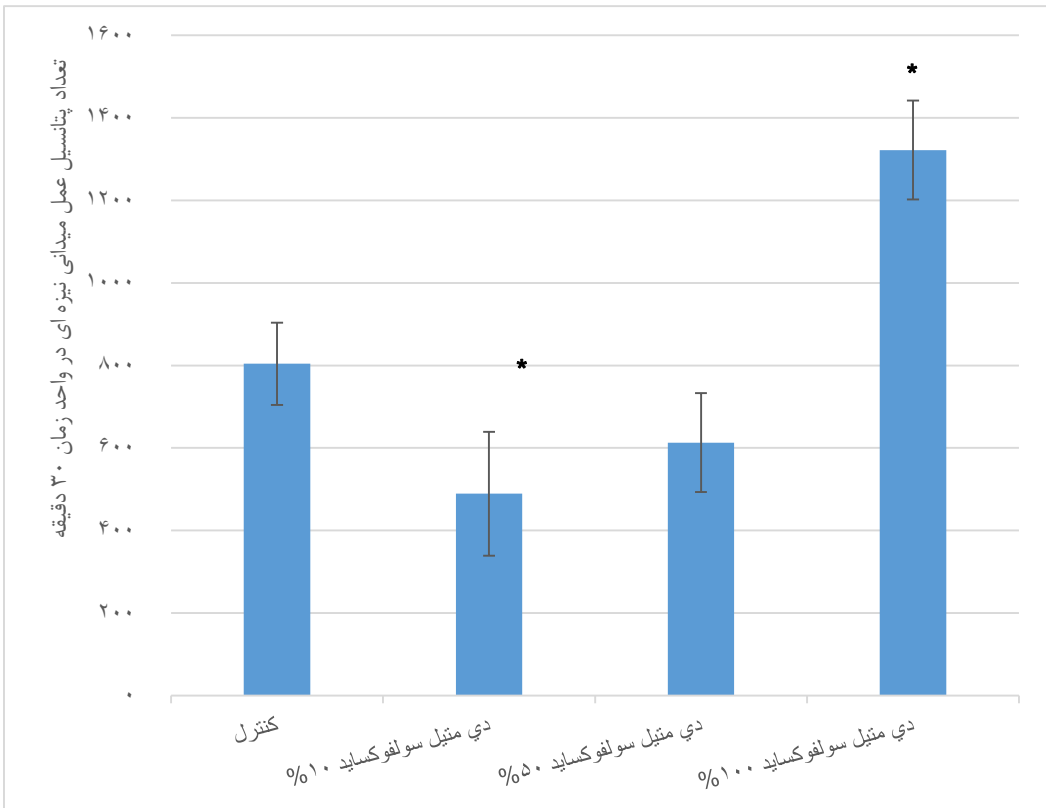
در مطالعه حاضر ۲۰ سر موش صحرایی نر ویستار با وزن ۲۰۰-۲۵۰ گرم از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تبریز خریداری شد و پس از انتقال به آزمایشگاه برای تطابق با محیط به مدت یک هفته در داخل قفس¬های مخصوص در محیطی با دمای ۲۲ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۴۵-۵۵ درصد در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. بعد از سپری شدن این مدت، در قالب ۴ گروه ۵ تایی که گروه اول شامل گروه کنترل (۵ سر) که نرمالین سالین دریافت کردند، ۳ گروه درمان که گروه اول (۵ سر) DMSO را با دوز ۱۰ درصد، گروه دوم (۵ سر) DMSO را با دوز ۵۰ درصد، گروه سوم DMSO را با دوز ۱۰۰ درصد با حجم ۲۰۰ میکرولیتر به‌صورت داخل صفاقی دریافت کردند. برای انجام مطالعه ابتدا حیوانات با ترکیب کتامین (۸۰ mg/kg) و زایلازین (۵ mg/kg) (۳۲) به‌صورت داخل صفاقی بی‌هوش شدند. بعد از القاء بیهوشی و ثابت کردن سر حیوان توسط دستگاه استریوتاکسی، با استفاده از اطلس واتسون و پاکسینوس نقطه مناسب برای انجام عمل استریوتاکسی برای دسترسی به لایه استریاتوم ناحیه CA1 هیپوکامپ مشخص شد و بعد از ایجاد سوراخ در ناحیه موردنظر توسط مته دندانپزشکی، الکترود ثبت در ناحیه موردنظر کار گذاشته شد تا ثبت مربوط به پتانسیل عمل میدانی خارج سلولی انجام شود. بعد از کارگذاری الکترود ثبت در لایه استریاتوم ناحیه CA1 هیپوکامپ، در حیوانات گروه کنترل، به مدت ۱۰ دقیقه پتانسیل¬های عمل میدانی پایه ثبت شدند که بعدازآن، نرمال سالین به‌صورت داخل صفاقی تزریق شد و بعد از ۳۰ دقیقه، پنتیلن تترازول (۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تزریق شد و ۱۰ دقیقه بعدازآن برای سرکوب فعالیت¬های صرعی ایجادشده توسط پنتیلن تترازول، دیازپام ۱۰ mg/kg (۳۴) به‌صورت داخل صفاقی تزریق شد. در گروه‌های مربوط به غلظت‌های مختلف DMSO، بعد از ثبت پتانسیل¬های عمل میدانی پایه، DMSO به‌صورت داخل صفاقی با دوزهای ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ درصد تزریق شد و اثر آن به مدت ۳۰ دقیقه بر فعالیت-های پایه ارزیابی شد و بعدازآن پنتیلن تترازول (۸۰ mg/kg) داخل صفاقی برای القاء فعالیت¬های شبه صرع تجربی استفاده شد و در ادامه برای سرکوب فعالیت¬های صرعی از دیازپام با دوز ۱۰ mg/kg به‌صورت داخل صفاقی استفاده شد.

ملاحظات اخلاقی

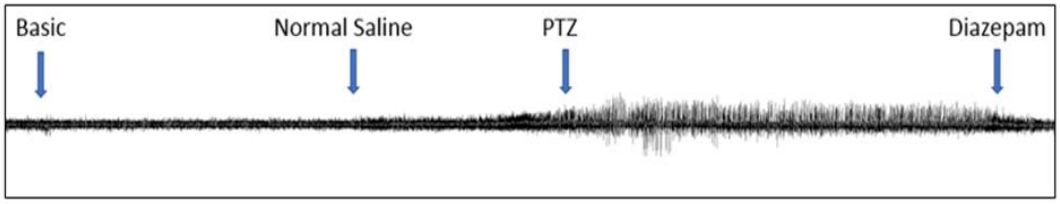
در مطالعه حاضر کلیه ملاحظات اخلاقی در رابطه با نگهداری و مقید کردن حیوانات آزمایشگاهی و استفاده از بیهوشی مناسب برای به حداقل رساندن حس درد در حیوانات موردمطالعه انجام شده است.

یافته‌ها

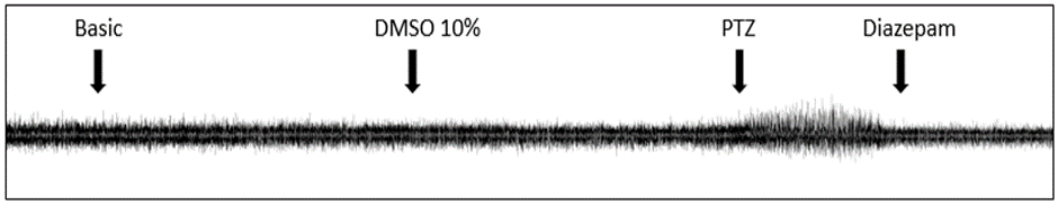
نتایج به‌دست‌آمده از مطالعه حاضر نشان می‌دهد DMSO به‌صورت داخل¬صفاقی دارای اثرات وابسته به دوز در فعالیت‌های تشنجی ناشی از PTZ است (شکل ۱-۱) بطوریکه در دوزهای پایین دارای اثرات حفاظتی و در دوزهای بالا دارای اثرات تشدیدکنندگی در مقابل فعالیت‌های تشنجی است چون با غلظت ۱۰درصد فعالیت‌های مربوط به پتانسیل‌های عمل میدانی نیزه‌ای را به‌طور معنی‌داری ($p<0.05$) در مقایسه با گروه کنترل کاهش می‌دهد (شکل ۳-۱) یعنی استفاده از دی متیل سولفوکساید نیم ساعت قبل از القاء فعالیت‌های صرعی توسط پنتیلن تترازول از شدت فعالیت‌های موردنظر ازنظر تعداد اسپایک‌ها در واحد زمان کاهش می‌دهد یا به عبارتی دارای نقش حفاظتی در مقابل وقوع فعالیت‌های موردنظر است. درحالی‌که با غلظت ۵۰درصد و ۱۰۰درصد دارای اثر تشدیدکننده در فعالیت‌های موردنظر است (شکل ۴-۱ و ۵-۱) چون استفاده از غلظت‌های بالای دی متیل سولفوکساید نیم ساعت قبل از القاء فعالیت‌های تشنجی توسط پنتیلن تترازول باعث افزایش تعداد اسپایک‌ها در واحد زمان می‌شود هرچند که اثر تشدیدکنندگی آن با غلظت ۵۰درصد در مقایسه با گروه کنترل به لحاظ آماری معنی‌دار نیست. درحالی‌که اثر تشدیدکنندگی فعالیت‌های صرعی توسط غلظت ۱۰۰درصد آن در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار ($p<0.05$) نشان می‌دهد یعنی در صورت استفاده از دی متیل سولفوکساید قبل از پنتیلن تترازول برای القاء فعالیت‌های تشنجی، فعالیت‌های موردنظر با شدت بیشتری نسبت به گروه کنترل مشاهده می‌شوند.



شکل (۱): میانگین تعداد پتانسیل‌های عمل میدانی نیزه‌ای در واحد زمان ۳۰ دقیقه به دنبال تزریق داخل صفاقی نرمال سالین، دی متیل سولفوکساید ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ درصد. دی متیل سولفوکساید ۱۰درصد پتانسیل‌های میدانی نیزه‌ای را به‌طور معنی‌داری کاهش داده و دارای اثرات حفاظتی در وقوع فعالیت‌های شبه صرع تجربی ناشی از پنتیلن تترازول است. درحالی‌که دی متیل سولفوکسیاید با غلظت‌های ۵۰درصد و ۱۰۰درصد باعث تشدید فعالیت‌های شبه صرع تجربی شده است. بطوریکه افزایش پتانسیل عمل میدانی نیزه‌ای توسط دی متیل سولفوکساید ۱۰۰درصد به لحاظ آماری معنی‌دار می‌باشد. در هر گروه تعداد ۵ سر موش صحرایی نر استفاده شده است.

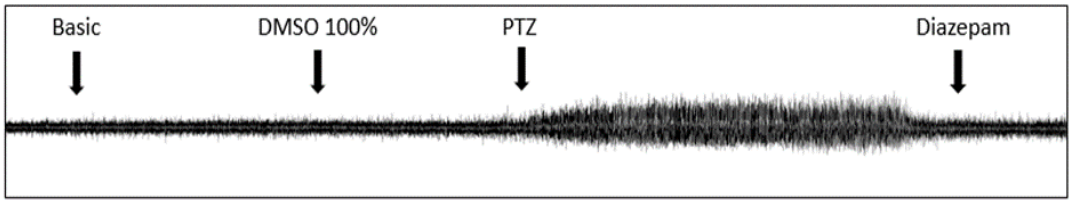


شکل (۲): Basic: پتانسیل عمل میدانی ثبت‌شده در شرایط پایه بدون استفاده از نوع دارو؛ Normal Saline: پتانسیل عمل میدانی ثبت‌شده به دنبال تزریق داخل صفاقی نرمال سالین؛ PTZ: تزریق پنتیلن تترازول ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم داخل صفاقی و ثبت پتانسیل عمل میدانی به دنبال تزریق آن؛ Diazepam: تزریق دیازپام ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم



شکل (۳): Basic: پتانسیل عمل میدانی ثبت‌شده در شرایط پایه بدون استفاده از نوع دارو؛ DMSO 10%: پتانسیل عمل میدانی ثبت‌شده به دنبال تزریق داخل صفاقی دی متیل سولفوکساید ۱۰درصد؛ PTZ: تزریق پنتیلن تترازول ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم داخل صفاقی و ثبت پتانسیل عمل میدانی به دنبال تزریق آن؛ Diazepam: تزریق دیازپام ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم.

شکل (۴): Basic: پتانسیل عمل میدانی ثبت‌شده در شرایط پایه بدون استفاده از نوع دارو؛ Normal DMSO 10%: پتانسیل عمل میدانی ثبت‌شده به دنبال تزریق داخل صفاقی دی متیل سولفوکساید ۵۰درصد؛ PTZ: تزریق پنتیلن تترازول ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم داخل صفاقی و ثبت پتانسیل عمل میدانی به دنبال تزریق آن؛ Diazepam: تزریق دیازپام ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم



شکل(۵): Basic: پتانسیل عمل میدانی ثبت‌شده در شرایط پایه بدون استفاده از نوع دارو؛ DMSO 10%: پتانسیل عمل میدانی ثبت‌شده به دنبال تزریق داخل صفاقی دی متیل سولفوکساید ۱۰۰درصد؛ PTZ: تزریق پنتیلن تترازول ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم داخل صفاقی و ثبت پتانسیل عمل میدانی به دنبال تزریق آن؛ Diazepam: تزریق دیازپام ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم

بحث و نتیجه گیری

نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان می‌دهد که DMSO دارای اثر دوفازی در فعالیت‌های تشنجی است بطوریکه با غلظت ۱۰۰درصد باعث تشدید فعالیت‌های صرعی ناشی از پنتیلن تترازول می‌شود و با غلظت ۱۰درصد این فعالیت‌ها را کاهش داده ولی با افزایش غلظت به ۵۰درصد، اثرات تشدید فعالیت‌های صرعی بیشتر مشاهده می‌شود. درحالی‌که ما اثرات حفاظتی و اثرات تشدیدکننده فعالیت‌های صرعی را از DMSO در این مطالعه مشاهده کردیم، بعضی از مطالعات اثرات ضد تشنجی آن را بیشتر مطرح کرده‌اند درحالی‌که مطالعاتی هم بوده‌اند که مشابه مطالعه حاضر اثرات ضد تشنجی و تشنج‌زایی وابسته به دوز گزارش داده‌اند (۲۱) برای مثال غلظت‌هایی که در مطالعه حاضر باعث تشدید فعالیت‌های صرعی شده‌اند در مطالعه‌ای که توسط کارلتی و همکاران انجام شده است اثرات ضد تشنجی ایجاد کرده است (۸) ولی در مطالعه‌ای که توسط

کواسک و همکاران در مدل صرع آبسنس ژنتیک انجام شده است نتایج به‌دست‌آمده مشابه مطالعه حاضر است (۱۷) استفاده از مدل‌های مختلف صرعی می‌تواند نتایج متفاوتی را ایجاد کند که وقوع این نتایج به علت درگیر بودن پروسه‌های مختلف سلولی می‌تواند طبیعی باشد. اثرات فیزیولوژیک و پاتوفیزیولوژیک DMSO و مکانیسم اثرات جانبی آن کاملاً مشخص نشده است (۷) ولی مشخص شده است DMSO در دوزهای متوسط و بالا به علت مهار گیرنده‌های گلوتامات ازجمله NMDA و AMPA و ساپرس ورود یون کلسیم دارای اثرات ضد تشنجی بوده و در دوزهای پایین اثر مؤثری در این رابطه نداشته است بنابراین پیشنهاد شده است که می‌تواند به‌عنوان حلال داروهای ضد تشنجی استفاده شود. چون مطالعه‌ای که توسط نوئل و همکاران در سال ۱۹۷۵ انجام شد نشان می‌دهد که ml/kg/d ۹ از دی متیل سولفوکساید هیچ‌گونه علامت سمی نشان نمی‌دهد (۲۴) در ضمن گزارشاتی هم وجود دارد که نشان می‌دهند DMSO در دوزهای بین ml/kg ۶-۱ دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی است و دارای خاصیت سپوری رادیکال‌های آزاد در موش صحرایی است (۳۳) مطالعه‌ای که یوآن و همکاران انجام داده‌اند اثر غلظت ۵-۱ درصد DMSO بر روی سلول‌های آستروسیت به مدت ۲۴ ساعت در محیط آزمایشگاه نشان‌دهنده آسیب میتوکندری این سلول‌ها بوده و بیان گیرنده‌های گلوتامات کاهش داشته است و آپوپتوز در سلول‌های آستروسیت افزایش داشته است که به علت کاهش بیان گیرنده‌های NMDA و AMPA مرگ‌ومیر سلولی اتفاق می‌افتد. در مطالعه‌ای هم که روی مدل تشنج آبسنس انجام شده مشخص شده است که DMSO در دوزهای پایین دارای اثرات حفاظتی بوده بطوریکه تعداد اسپایک‌ها را کاهش داده و در دوزهای بالا تعداد اسپایک‌ها را افزایش می‌دهد و اظهار شده است که DMSO گیرنده‌های NMDA و AMPA و گابا را مهار می‌کند و عبور یون‌های سدیم، کلسیم و پتاسیم را تحت تأثیر قرار می‌دهد. واکنش‌های بیوشیمیایی دخیل در اثرات DMSO کاملاً مشخص نشده است ولی)۶(پیشنهاد شده است که DMSO با بهم زدن تعادل بین این گیرنده‌ها می‌تواند باعث ایجاد و مهار تشنج شود بطوریکه می‌تواند آستانه تحریک نورون‌ها را کاهش داده و به‌صورت وابسته به دوز انتشار پتانسیل عمل را مهار کند. مشاهده شده است که DMSO فعالیت‌های مربوط به متابولیسم و تنفس سلولی را افزایش داده و تأمین انرژی برای سلول‌های عصبی را افزایش می‌دهد ازجمله اینکه فعالیت سیستم گلوتاماترژیک را افزایش می‌دهد و از این مسیر می‌تواند باعث تشدید فعالیت‌های تشنجی شود. ولی هیچ فاکتوری که نشان‌دهنده افزایش فعالیت مسیر گاباارژیک در اثر DMSO باشد مشاهده نشده است. به علت داشتن اثرات حفاظتی در سیستم عصبی مرکزی، در اوایل ۱۹۷۰ ترکیب درمانی بالقوه برای درمان آسیب طناب نخاعی، آسیب سر و سکته معرفی شد (۳۰) چون به علت اثرات دیورتیک قوی ایجاد آدم در بافت‌ها را مهار کرده و فشار داخل مغز را کاهش می‌دهد (۹) بدون اینکه تأثیری در ضربان قلب داشته باشد (۷) علت حفاظت نورونی DMSO مهار کانال‌های سدیمی است بطوریکه فعال شدن این کانال‌ها را مهار می‌کند (۲۰) با فعال کردن مسیر کربس و تولید ATP (۲۹) در موارد آسیب مغزی می‌تواند اثر حفاظتی اعمال کند و از آسیب بیشتر بافت‌های دچار ایسکمی به علت کمبود انرژی جلوگیری کند (۲۵) در دوزهای بالینی ورود کلسیم را از گیرنده‌های NMDA و AMPA به‌طور قابل‌برگشت مهار می‌کند چون این گیرنده‌ها در شرایط استرس اکسیداتیو و متابولیک توسط گلوتامات فعال می‌شوند (۱۹) این داده‌های ناسازگار از DMSO نشان می‌دهد که DMSO نقش محافظ یا زیان‌بخشی در مغز دارد، که ممکن است به دلیل تفاوت در مدل مورداستفاده و همچنین غلظت DMSO باشد (۱) هرچند که پاتوفیزیولوژی سمیت حاد DMSO در سیستم عصبی نامشخص است ولی ممکن است ایدیوسینراتیک هم باشد (۲۰) قبلاً گزارش شده است که DMSO از طریق گیرنده‌ای NMDA و AMPA فعالیت‌های تحریکی را اعمال می‌کند (۳۱) و با سرکوب بازدارنگی ناشی از گیرنده‌های گابا (۲۲) باعث افزایش فعالیت متابولیک می‌شود. البته در این رابطه فعال شدن گیرنده‌های NMDA و AMPA دارای نقش کلیدی در شروع فعالیت‌های تشنجی است. گزارشاتی وجود دارد که غلظت‌هایی از dmso که در مطالعات تجربی استفاده می‌شوند با مهار جریان کلسیم از طریق گیرنده‌های NMDA و AMPA در نورون‌های هیپوکامپ پاسخ‌های مربوط به فعال شدن گیرنده گلوتامات را مهار می‌کنند و از مرگ ناشی از فعالیت بیش‌ازحد سلولی مانع می‌شوند (۱۹) استفاده از DMSO در شرایط مختلف پاتولوژیک انسان مثل آمیلوئیدوزیس، بیماری‌های گوارشی، اختلالات اسکلتی-عضلانی و سرطان از چندین سال پیش شروع شده است (۲۷) به‌طور خاص در بیمارانی که دارای آسیب CNS هستند استفاده شده است (۱۶) درحالی‌که در مطالعه‌ای که کوواسک و همکاران (۱۷) انجام داده‌اند دوز بالا و متوسط اثرات تشنج‌زایی نشان داده است (۱۵) که با نتایج حاصل از مطالعه حاضر که در آن DMSO به‌صورت ۱۰۰درصد استفاده شده است و باعث تشدید فعالیت‌های تشنجی ناشی از پنتیلن تترازول در موش صحرایی نر شده است، همخوانی دارد. در ضمن مطالعاتی وجود دارد که از DMSO اثرات پاتولوژیک و آسیب‌های عصبی گزارش شده است. برای مثال مطالعه‌ای که در آن DMSO به‌عنوان حامل و حلال (۰/۵ تا ۱ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم) استفاده شده است باعث آسیب‌های پاتولوژیک عصبی و تشدید تشنج ناشی از گاز عصبی سومان شده است. یافته‌های موجود مبنی بر اینکه

DMSO در پاتولوژی عصبی ناشی از تشنج شرکت می‌کند، توجیه استفاده وسیع آن به‌عنوان حلال دارویی و حامل مواد مؤثر در سیستم‌های پستانداران را مشکل می‌کند.

چون به دنبال استفاده از غلظت ۱۰درصد آن اثرات سمی در سیستم عصبی مرکزی گزارش شده است. بطوریکه به دنبال تزریق داخل وریدی دوزهای درمانی از آن انسفالوپاتی گزارش شده است (۵) و به دنبال انفوزیون آن در قالب نگهدارنده سرما برای سلول‌های بنیادی تشنج مشاهده شده است که به دنبال بررسی‌های صورت گرفته مشخص شده است که با ایجاد زخم‌های چندکانونی در کورتکس این اتفاق صورت می‌پذیرد (۱۰) شدت سمیت در مغز و سایر بافت‌ها به‌احتمال‌زیاد به مقدار DMSO بستگی دارد (۱۱) بنابراین در این رابطه تلاش می‌شود تا مقدار DMSO انفوزیون شده در حد امکان کاهش یابد که یکی از راه‌ها آن است که از انفوزیون آن در زمان واحد جلوگیری شود و یا اینکه از غلظت‌های پایین آن مثل غلظت ۵درصد استفاده شود (۱۲) به‌احتمال‌زیاد موثرترین روش آن است که DMSO با روش‌های شستشو و آنزیمی حذف شود که ممکن است باعث از دست دادن سلول‌ها و جمع شدن آنها شود (۱۳) هرچند که بعد از این کار تعیین غلظت DMSO در محیط کار و سرم فرد مشکل خواهد بود. ولی چیزی که مشخص است DMSO زمانی باعث اثرات سمی مثل تشنج در سیستم عصبی مرکزی می‌شود که غلظت آن بالا باشد بنابراین در حد امکان توصیه می‌شود تا غلظت مورد استفاده از آن در محیط‌های بیولوژیک به حداقل کاهش یابد (۴) تا اثرات تشنج‌زایی از DMSO مشاده نشود و به حداقل کاهش یابد. دلیل استفاده از غلظت بالای DMSO در مطالعه حاضر آن است که بعضی از ترکیبات دارویی فقط در غلظتهای بالای آن حل می‌شوند.

این یافته‌ها از آنجا دارای اهمیت زیادی هستند که چندین داروی آزمایش شده با هدف ارزیابی اثر ضد صرعی آنها در مدل‌های حیوانی در DMSO حل شده‌اند، چون در آن آزمایشات، اثر ضد صرعی ذاتی حامل یا حلال دارویی باعث تفسیر نادرست از نتایج بدست آمده می‌شود. علاوه بر این به دلیل اثر وابسته به دوز مشاهده شده از DMSO بر صرع، انتخاب مقدار مناسب از حلال برای به حداقل رساندن اثرات گمراه کننده و عوارض جانبی نامطلوب آن اهمیت فراوانی دارد. هرچند که مطالعات مختلف دیگری اثرات تشنج‌زایی و ضد تشنجی وابسته به دوزی از آن را گزارش داده‌اند و در این مطالعات DMSO با غلظت‌های مختلف استفاده شده است و اثرات آن در تشنج به‌صورت وابسته به دوز گزارش شده است بطوریکه در دوزهای بالا و متوسط اثرات ضد تشنجی نشان داده است.

دی متیل سولفوکساید به‌عنوان حلال داروهایی که باید از سد خونی مغز عبور بکنند و در سیستم عصبی مرکزی عمل کنند ترکیب ایده الی به نظر می‌رسد ولی انتخاب غلظتی از آن که اثرات جانبی حداقلی داشته باشد مهم بوده و نیاز به مطالعات بیشتر دارد.

References:

1. Allen NJ, Barres BA. Glia—more than just brain glue. Nature 2009; 457(7230):675-7.
2. Ballough GP, Kan RK, Nicholson JD, Fath DM, Tompkins CP, Moffa GM, et al. Brain damage from soman-induced seizures is greatly exacerbated by dimethyl sulfoxide (DMSO): Modest neuroprotection by 2-aminoethyl diphenylborinate (2-APB), a transient receptor potential channel inhibitor and inositol 1, 4, 5-triphosphate receptor antagonist. ARMY MEDICAL RESEARCH INST OF CHEMICAL DEFENSE ABERDEEN PROVING GROUND MD; 2008.
3. Bardutzky J, Meng X, Bouley J, Duong TQ, Ratan R, Fisher M. Effects of intravenous dimethyl sulfoxide on ischemia evolution in a rat permanent occlusion model. J Cereb Blood Flow Metab 2005; 25(8):968-77.
4. Bauwens D, Hantson P, Laterre P-F, Michaux L, Latinne D, De Tourtchaninoff M, et al. Recurrent seizure and sustained encephalopathy associated with dimethylsulfoxide-preserved stem cell infusion. Leuk Lymphoma 2005; 46(11):1671-4.
5. Blair RE, Deshpande LS, Sombati S, Falenski KW, Martin BR, DeLorenzo RJ. Activation of the cannabinoid type-1 receptor mediates the anticonvulsant properties of cannabinoids in the hippocampal neuronal culture models of acquired epilepsy and status epilepticus. J Pharmacol Exp Ther 2006; 317(3):1072-8.
6. Brown FD, Johns LM, Mullan S. Dimethyl sulfoxide in experimental brain injury, with comparison to mannitol. J Neurosurg 1980; 53(1):58-62.

7. Camp P, James H, Werner R. Acute Dimethyl Sulfoxide Therapy in Experimental Brain Edema: Part 1: Effects on Intracranial Pressure, Blood Pressure, Central Venous Pressure, and Brain Water and Electrolyte Content. Neurosurgery 1981; 9(1):28-33.
8. Carletti F, Ferraro G, Rizzo V, Cannizzaro C, Sardo P. Antiepileptic effect of dimethyl sulfoxide in a rat model of temporal lobe epilepsy. Neurosci Lett 2013; 546:31-5.
9. Del Bigio M, James H, Camp PE, Werner R, Marshall LF, Tung H. Acute Dimethyl Sulfoxide Therapy in Brain Edema: Part 3: Effect of a 3-Hour Infusion. Neurosurgery 1982; 10(1):86-9.
10. Deshpande LS, Blair RE, Ziobro JM, Sombati S, Martin BR, DeLorenzo RJ. Endocannabinoids block status epilepticus in cultured hippocampal neurons. Eur J Pharmacol 2007; 558(1-3):52-9.
11. Deshpande LS, Sombati S, Blair RE, Carter DS, Martin BR, DeLorenzo RJ. Cannabinoid CB1 receptor antagonists cause status epilepticus-like activity in the hippocampal neuronal culture model of acquired epilepsy. Neurosci Lett 2007; 411(1):11-6.
12. Evans R, Smith D. Effect of urethane on synaptic and amino acid-induced excitation in isolated spinal cord preparations. Neuropharmacology 1982; 21(9):857-60.
13. Felder CC, Joyce KE, Briley EM, Mansouri J, Mackie K, Blond O, et al. Comparison of the pharmacology and signal transduction of the human cannabinoid CB1 and CB2 receptors. Mol Pharmacol 1995; 48(3):443-50.
14. Gebel T, Koenig A. Impact of dimethyl sulfoxide and examples of combined genotoxicity in the SOS chromotest. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen 1999; 444(2):405-11.
15. Gurtovenko AA, Anwar J. Modulating the structure and properties of cell membranes: the molecular mechanism of action of dimethyl sulfoxide. J Phys Chem B 2007; 111(35):10453-60.
16. Jacob SW, Jack C. Pharmacology of dimethyl sulfoxide in cardiac and CNS damage. Pharmacol Rep 2009; 61(2):225-35.
17. Kovács Z, Czurkó A, Kékesi KA, Juhász G. The effect of intraperitoneally administered dimethyl sulfoxide on absence-like epileptic activity of freely moving WAG/Rij rats. J Neurosci Methods 2011; 197(1):133-6.
18. Larsen J, Gasser K, Hahin R. An analysis of dimethylsulfoxide-induced action potential block: a comparative study of DMSO and other aliphatic water soluble solutes. Toxicol Appl Pharmacol 1996; 140(2):296-314.
19. Lu C, Mattson MP. Dimethyl sulfoxide suppresses NMDA-and AMPA-induced ion currents and calcium influx and protects against excitotoxic death in hippocampal neurons. Exp Neurol 2001; 170(1):180-5.
20. Maral S, Albayrak M, Pala C, Yildiz A, Sahin O, Ozturk HB. Dimethyl sulfoxide-induced tonic-clonic seizure and cardiac arrest during infusion of autologous peripheral blood stem cells. Cell Tissue Bank 2018; 19(4):831-2.
21. Marcacci G, Corazzelli G, Becchimanzi C, Arcamone M, Capobianco G, Russo F, et al. DMSO-associated encephalopathy during autologous peripheral stem cell infusion: a predisposing role of preconditioning exposure to CNS-penetrating agents? Bone Marrow Transplant 2009; 44(2):133-5.
22. Nakahiro M, Arakawa O, Narahashi T, Ukai S, Kato Y, Nishinuma K, et al. Dimethyl sulfoxide (DMSO) blocks GABA-induced current in rat dorsal root ganglion neurons. Neurosci Lett 1992; 138(1):5-8.
23. Nasrallah FA, Garner B, Ball GE, Rae C. Modulation of brain metabolism by very low concentrations of the commonly used drug delivery

vehicle dimethyl sulfoxide (DMSO). J Neurosci Res 2008; 86(1):208-14.

24. Noel PR, Barnett KC, Davies RE, Jolly DW, Leahy JS, Mawdesley-Thomas LE, et al. The toxicity of dimethyl sulphoxide (DMSO) for the dog, pig, rat and rabbit. Toxicology 1975; 3(2):143-69.
25. Parkinson D. Treatment of head injury in mice, using a fructose 1, 6-diphosphate and dimethyl sulfoxide combination. Neurosurgery 1996; 38(1):232.
26. Rizzo V, Ferraro G, Carletti F, Lonobile G, Cannizzaro C, Sardo P. Evidences of cannabinoids-induced modulation of paroxysmal events in an experimental model of partial epilepsy in the rat. Neurosci Lett. 2009; 462(2):135-9.
27. Santos NC, Figueira-Coelho J, Martins-Silva J, Saldanha C. Multidisciplinary utilization of dimethyl sulfoxide: pharmacological, cellular, and molecular aspects. Biochem Pharmacol 2003; 65(7):1035-41.
28. Sardo P, Carletti F, D'Agostino S, Rizzo V, Ferraro G. Involvement of nitric oxide-soluble guanylyl cyclase pathway in the control of maximal dentate gyrus activation in the rat. J Neural Transm 2006; 113(12):1855-61.
29. Tarasenko A, Linetska M, Storchak L, Himmelreich N. Effectiveness of extracellular lactate/pyruvate for sustaining synaptic vesicle proton gradient generation and vesicular accumulation of GABA. J Neurochem 2006; 99(3):787-96.
30. Torre Jdl. Synergic activity of combined prostacyclin: dimethyl sulfoxide in experimental brain ischemia. Can J Physiol Pharmacol 1991; 69(2):191-8.
31. Tsvyetlynska NA, Hill RH, Grillner S. Role of AMPA receptor desensitization and the side effects of a DMSO vehicle on reticulospinal EPSPs and locomotor activity. J Neurophysiol 2005; 94(6):3951-60.
32. Van Pelt L. Ketamine and xylazine for surgical anesthesia in rats. J Am Vet Med Assoc 1977; 171(9):842-4.
33. Wang H-Y, Ma L, Li Y, Cho C-H. Exposure to cigarette smoke increases apoptosis in the rat gastric mucosa through a reactive oxygen species–mediated and p53-independent pathway. Free Radic Biol Med 2000; 28(7):1125-31.
34. Wu Q, Wang H. The spatiotemporal expression changes of CB2R in the hippocampus of rats following pilocarpine-induced status epilepticus. Epilepsy Res 2018; 148:8-16.

Original Article

STUDY OF THE USE OF DIMETHYL SULFOXIDE (DMSO) AS A SOLVENT IN THE ADMINISTRATION OF ANTIEPILEPTIC DRUGS

Yousef Panahi[*1], *Mohammad Amin Monnazah*[2], *Gholamreza Vafaei Saiah*[3]

Received: 09 March, 2020; Accepted: 03 June, 2020

Abstract

Background & Aims: DMSO is a compound that is widely used to dissolve and deliver many water-insoluble compounds and has various biological effects on the central nervous system. So the aim of this study was to investigate the effects of dimethyl sulfoxide on experimental epileptic-like activities induced by intraperitoneal injection of pentylenetetrazole in adult male rats.

Materials & Methods: In this study, 20 adult male Wistar rats (200-250 g) were used in 4 groups. The control group (5 heads) received normal saline (200 µl) and the 3 groups (15 heads, 5 heads per subgroup) were treated with 10, 50 and 100% DMSO (200µl) intraperitoneally, respectively. After anesthesia with the combination of ketamine-xylazine (80+8 mg/kg) and surgery of the animal skull, the electrode was inserted into the skull layer in the CA1 hippocampal striatum layer and epileptic activities were induced by intraperitoneal injection of pentylenetetrazol (80 mg/kg) and epileptic activity was measured and evaluated in terms of number of spikes per unit time and their amplitude by eTrace software.

Results: The results of the present study showed that injectable dimethyl sulfoxide has a dose-dependent effect on pentylenetetrazol-induced epileptiform activity in the hippocampus, so that the concentration of 10% reduced the desired activity significantly ($p<0.05$) compared to the control group. So, it has protective effect against pentylenetetrazol-induced epileptiform activity. While concentration of 100% dimethylsulfoxide significantly ($p<0.05$) increased pentylenetetrazol-induced epileptiform activity compared tocontrol group and had proconvulsant effect in seizure activity. However, 50% concentration of dimethyl sulfoxide had no significant effect on the activity.

Conclusion: Low concentrations of dimethylsulfoxide are likely to be used as novel drug solvents for different models of epilepsy to deliver the drug to the central nervous system, however further investigation and testing are needed.

Keywords: Dimethyl sulfoxide, Epilepsy, Rat

Address: Division of Pharmacology and Toxicology, Department of Basic science, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tabriz, Tabriz, Iran.
Tel: 04136378743
Email: y.panahi@tabrizu.ac.ir

SOURCE: STUD MED SCI 2020: 31(4): 324 ISSN: 2717-008X

[1] *Division of Pharmacology and Toxicology, Department of Basic science, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tabriz, Tabriz, Iran (Corresponding Author)*
[2] *Student of Veterinary Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tabriz, Tabriz, Iran*
[3] *Division of Physiology, Department of Basic science, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tabriz, Tabriz, Iran*