Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol. 24, No.5, Aug 2016
Pages: 398-408

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره ۲۴، شماره ۵، مرداد ۱۳۹۵
صفحه: ۴۰۸-۳۹۸

# بررسی اثر کاربامازپین بر اکتساب یادگیری اجتنابی غیرفعال در موش‌های صحرایی نر مدل تشنجی

فاطمه غلام پورفرد[۱]، نسرین حیدریه[*۲]، محمد مقدمی‌راد[۳]

**چکیده**

**مقدمه:** صرع یکی از شایع‌ترین اختلالات سیستم عصبی مرکزی است. بیماران مبتلا به صرع طیف وسیعی از اختلالات نوروپسیکولوژیکی را تجربه می‌کنند، از جمله این اختلالات می‌توان به نقص در حافظه، توجه و پردازش اطلاعات اشاره کرد. با توجه به اثر ضد تشنجی کاربامازپین و اثر آن بر تخریب یادگیری و حافظه، در این تحقیق اثر کاربامازپین بر یادگیری اجتنابی غیرفعال در موش‌های صحرایی نر مدل تشنجی مورد بررسی قرار گرفت.

**روش بررسی:** این مطالعه تجربی بر روی ۳۰ سر موش صحرایی نژاد ویستار با وزن متوسط ۲۰±۲۲۰ گرم انجام شد. حیوانات به‌طور تصادفی به پنج گروه تقسیم شدند. تشنج در این تحقیق به وسیله تزریق پنتیلن تترازول (۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم داخل صفاقی) القاء شد. بعد از القای تشنج یادگیری و حافظه موش‌ها در دستگاه شاتل باکس ارزیابی شد. زمان تأخیر ورود به اتاق تاریک به عنوان شاخص یادگیری و حافظه مورد ارزیابی قرار گرفت. داده‌ها با آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون توکی به کمک نرم‌افزار SSPS تحلیل شد.

**نتایج:** تشنج القا شده با پنتیلن تترازول در گروه اکتساب به شکل معنی‌داری زمان تأخیر در ورود به اتاق تاریک کاهش داد ($p<۰/۰۱$). کاربامازپین به شکل معنی‌داری سبب کاهش این زمان در موش‌های سالم و کیندله شده با PTZ گردید ($p<۰/۰۱$, $p<۰/۰۵$).

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان داد که تجویز کاربامازپین سبب افزایش میزان اختلال یادگیری و حافظه در رت‌های تشنجی شده با پنتیلن تترازول می‌گردد.

**واژه‌های کلیدی:** کاربامازپین، تشنج، پنتیلن تترازول، یادگیری، حافظه، رت نر

۱- کارشناسی ارشد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم، قم
۲،۳- استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم، قم
* (نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۲۳۵۹۳۲۶۴، پست الکترونیکی: nheidarieh@yahoo.com
تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۰/۲۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۵/۱۶

[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12 ]

**مقدمه**

حافظه(memory) یعنی توانایی به یاد آوردن وقایع گذشته به صورت ناخودآگاه یا خودآگاه است. یادگیری و حافظه از رفتارهای پیچیده مغزی محسوب می‌شوند که نواحی متعددی را در سیستم عصبی مرکزی درگیر می‌کنند (۱). قشر مغز، آمیگدال و به خصوص هیپوکامپ نقش اساسی در تشکیل و ذخیره‌سازی حافظه دارند (۲). فرایند پردازش اطلاعات حافظه طی چهار مرحله صورت می‌پذیرد که به ترتیب عبارت‌اند از: الف-کدبندی (encoding)، ب- تثبیت (consolidation)، ج- ذخیره‌سازی (storage) و د- فراخوانی (retrieving) (۳). مکانیزم طبیعی یادگیری و تشکیل حافظه تقویت دراز مدت LTP (long term potentiation) است. نمونه‌های بارز تغییرات فیزیولوژیک تقویت طولانی مدت که اول بار در نورون‌های دستگاه عصبی آپلازیا تثبیت گردید (۴) و متعاقب آن مشخص شد که در نخاع و نورون‌های دندانه‌دار ژیروس دندانه‌ای در لوب گیجگاهی، هیپوکامپ و نئوکورتکس نیز وجود دارد (۵).

تغییر رفتار در نتیجه تحریک محیطی «یادگیری» گفته می‌شود و «حافظه» مجموعه فرآیندهایی است که از راه آن اطلاعات آموخته شده ذخیره می‌شوند، شکل‌گیری حافظه یک فرآیند پیچیده هست که در آن نواحی مختلف مغزی و میانجی‌های عصبی متنوع دخیل می‌باشد (۶). یادگیری یک پدیده عصبی است که طی آن موجودات زنده از طریق تمرین، رفتار خود را تغییر می‌دهند در حالی که حافظه به روند ذخیره‌سازی آموخته‌ها اطلاق می‌گردد (۷). حافظه و یادگیری یکی از تکامل یافته‌ترین اعمال سیستم عصبی به شمار می‌روند. تجربیات مختلف نشان داده‌اند که فعالیت سیستم‌های کولینرژیک مغز، بیشترین نقش را در فرآیند حافظه و یادگیری بر عهده دارند (۸).

تشنج رویداد نهایی اختلال عملکرد مغزی و ناشی از تخلیه غیرطبیعی نورون‌های مغزی است (۹) که اغلب از یک منطقه شروع می‌شود و به سایر نقاط گسترش می‌یابد. بسته به میزان و چگونگی انتشار آن تظاهرات بالینی متفاوتی بروز می‌نماید (۱۰). عواملی از جمله کمبود اکسیژن، کمبود گلوکز خون، کمبود کلسیم خون، آلکالوز خونی، احتباس مایعات در بدن، کمبود خواب و بعضی از داروها، تحریکات نورونی را تشدید کرده و باعث ایجاد تشنج می‌گردند. درمان رایج صرع عموماً به صورت مهار تشنج می‌باشد (۱۱).

کاربامازپین به عنوان یک داروی ضد صرع رایج، مصرف بالایی در میان بیماران دارد و تثبیت غلظت خونی آن برای کنترل صرع و تشنج امری ضروری است (۱۲). کاربامازپین دارویی است که در درمان صرع‌های عمومی تونیک- کلونیک، صرع‌های جزئی ساده و چندگانه، دردهای عصبی (عصب سه‌قلو) و اختلالات روانی مثل بیماری دوقطبی و شیزوفرنی استفاده می‌شود (۱۳). کاربامازپین ترکیبی سه حلقه‌ای، خنثی و محلول در چربی است که به آسانی از جفت عبور می‌کند و در مغز در حال تکوین جنین به تعادل می‌رسد. این دارو معمولاً به خوبی تحمل می‌شود (۱۴).

با توجه به اینکه PTZ با کاهش نوروترنسمیتر گلوتامات و افزایش گابا منجر به ایجاد تشنج می‌شود و به طبع آن موجب تخریب حافظه می‌شود و کاربامازوپین باعث تشدید گابا می‌گردد که منجر به تخریب حافظه می‌شود (۱۵) بنابراین هدف از این مطالعه، بررسی اثر کاربامازپین بر یادگیری اجتنابی غیرفعال در موش‌های صحرایی نر مدل تشنجی است.

**روش بررسی**

در این تحقیق از تعداد ۳۶ موش صحرایی نر نژاد ویستار (wistar) خریداری شده از انستیتو پاستور کرج به وزن تقریبی ۲۰±۲۲۰ گرم استفاده شد و در حیوان خانه دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم با شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. در مدت نگهداری آب و غذای کافی در اختیار آن‌ها قرار گرفت و دما در حدود ۲±۲۲ تنظیم گردید. تا مدت ۱ هفته پس از استقرار حیوان در این محیط هیچ آزمایشی روی آن‌ها انجام نگرفت تا به شرایط جدید عادت پیدا کردند. در این مطالعه بر رعایت استانداردهای نگهداری حیوانات آزمایشگاهی تأکید شده است، زیرا شرایط نگهداری حیوان تأثیرات فیزیولوژیک و سایکولوژیک مشخصی



[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12 ]

بر جوندگان دارد و این لزوم توجهات علمی و انسانی را مشخص می‌سازد (۱۶).

گروه‌بندی

این مطالعه از نوع تصادفی دوسویه کور است. بدین منظور تعداد ۳۶ سر موش که وزن آن‌ها در محدوده ۲۰±۲۲۰ گرم بود، در ۵ گروه قرار گرفتند. جهت انجام این مطالعه داروی کاربامازپین و پنتیلین تترازول یا ptz از شرکت دارویی Novartis تهیه گردید. داروی کاربامازپین جهت تزریق در حلال DMSO حل شد و ptz جهت تزریق در نرمال سالین حل‌شده و میزان تزریق آن‌ها بر اساس مقدار دوز بر حسب وزن حیوانات بر حسب کیلوگرم بود.

۱. گروه دست نخورده (intact): شامل موش‌هایی بودند که بدون هیچ تزریقی تست یادگیری اجتنابی غیرفعال در آن‌ها بررسی گردید.

۲. گروه DMSO: شامل موش‌هایی بودن که داروی دی متیل سولفواکسید یا DMSO(حلال دارو) (mg/kg 0/5) را به صورت داخل صفاقی نیم ساعت قبل از آموزش یادگیری اجتنابی غیرفعال دریافت کردند.

۳. گروه تحت درمان با داروی کاربامازپین: شامل موش‌هایی بودند که داروی کاربامازپین (mg/kg 200) را به صورت داخل صفاقی نیم ساعت قبل از آموزش یادگیری اجتنابی غیرفعال دریافت کردند.

۴. گروه PTZ: این گروه شامل موش‌هایی بودند که پنتیلین تترازول یا ptz(mg/kg 60) را به صورت داخل صفاقی نیم ساعت قبل از آموزش یادگیری اجتنابی غیرفعال دریافت کردند.

۵. گروه دریافت‌کننده PTZ و داروی کاربامازپین: شامل موش‌هایی بودند که با فاصله ۵ دقیقه (mg/kg 60) ptz و داروی کاربامازپین (mg/kg 200) (۱۷) را به صورت داخل صفاقی نیم ساعت قبل از آموزش یادگیری اجتنابی غیرفعال دریافت کردند.

سنجش یادگیری اجتنابی غیرفعال Passive Avoidance Learning

دستگاه شاتل باکس به منظور سنجش یادگیری و حافظه موش صحرایی بالغ مورد استفاده قرار گرفت. این دستگاه، ساخت ایران، از دو اتاق روشن به ابعاد 20cm 20 cm× از جنس پلاستیک شفاف و اتاق تاریک با دیوارهایی پوشیده شده از نوعی پلاستیک غیر شفاف ساخته شده است. بین دو اتاق درب کشویی به ابعاد (8cm cm 8×) قرار گرفته است که به وسیله سیمی باز و بسته می‌شود. کف هر دو اتاق با میله‌های استیل ضد زنگ پوشیده شده بود. ضخامت هر میله 2mm است و هر میله فاصله 1cm از یکدیگر قرار داشتند. کف اتاق تاریک با اتصال به یک منبع تغذیه‌کننده الکتریسیته می‌توانست برق دریافت کند. میزان برق دریافتی و زمان قابل تنظیم بود که در این آزمایش 3s ,5 mA بود. روش اجتنابی مهاری برای بررسی حافظه در موش‌های آزمایشگاهی در ۲ روز متوالی انجام شد. روز اول به عنوان روزهای آموزش و روز دوم روز آزمون در نظر گرفته شد (۱۸). مراحل سنجش یادگیری اجتنابی غیرفعال عبارت‌اند از:

مرحله سازش

در این مرحله هر حیوان به آرامی در بخش روشن دستگاه قرار گرفت و به مدت ۱۰ ثانیه به آن اجازه داده شد در این قسمت بماند تا با آن آشنا شود. بعد از گذشت ۱۰ ثانیه درب گیوتینی باز شد و حیوان می‌توانست از این قسمت وارد اتاق تاریک شود. بلافاصله بعد از ورود حیوان به اتاق تاریک درب گیوتینی بسته شده و مدت زمانی که طول می‌کشد تا موش از اتاق روشن به تاریک رود را ثبت می‌کنیم، یک دقیقه بعد حیوان را از دستگاه شاتل باکس برداشته و در قفس نگهداری می‌گذاشتیم.

مرحله آموزش

۳۰ دقیقه بعد از سازش، موش را در دستگاه شاتل باکس در اتاق روشن قرار دادیم. بعد از ۱۰ ثانیه درب گیوتینی را باز کردیم. مدت زمانی که طول کشید موش از اتاق روشن به تاریک رود را ثبت کردیم (تأخیر اولیه) پس از ورود موش به اتاق تاریک درب گیوتینی بسته شده و شوک الکتریکی پایی به میزان 3s,5mA به موش وارد شد. یک دقیقه پس از پایان شوک حیوان را از دستگاه شاتل باکس برداشته و به داخل



[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12 ]

قفس منتقل گردید. لازم به ذکر است موش‌هایی که بیشتر از ۱۲۰ ثانیه در ورود به بخش تاریک تأخیر داشتند از ادامه آزمایش محروم می‌شدند. در مرحله آموزش حد نهایی زمانی ۱۲۰ ثانیه است.

مرحله آزمون

مرحله آزمون ۲۴ ساعت بعد از مرحله آموزش انجام می‌گرفت. که در این پروتکل در روز دوم از حیوانات آزمون گرفته می‌شد. در جلسه آزمون تحریک الکتریکی انجام نمی‌گرفت. برای بررسی حافظه، هر موش همانند روز اول در بخش روشن دستگاه قرار می‌گرفت. درب گیوتینی بعد از ۱۰ ثانیه باز شده و زمان تأخیر حین عبور (STL=step through latency) اندازه‌گیری می‌شد. منظور از STL مدت زمان حضور حیوان در محفظه‌ی روشن قبل از ورود به محفظه‌ی تاریک بوده است. بیشترین مقدار تأخیر برای ورود به بخش تاریک ۶۰۰ ثانیه در نظر گرفته شد. موشی که به خاطر می‌آورد که در بخش تاریک دستگاه شوک گرفته است و می‌توانست تمایلش را برای ورود به بخش تاریک مهار کند و از ورود به آن اجتناب کند (روش اجتنابی غیرفعال)، تأخیرش در ورود به بخش تاریک، نسبت به آنچه که در روز آموزش مشاهده شد، به‌طور قابل توجهی افزایش یافت و اصطلاحاً حافظه بهتری داشت.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

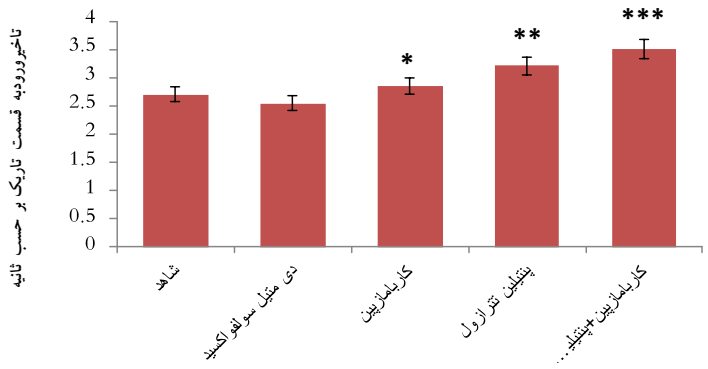
داده‌های به دست آمده با استفـــاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۷ و روش آماری تجزیه و تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) و آزمون مکمل توکی (Tukey) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و سطح معنی‌دار در همه این حالات P≤۰/۰۵ در نظر گرفته شد. رسم نمودارها با نرم‌افزار Excel صورت گرفته و نمودارهای میانگین به صورت Mean±SEM نمایش داده شد.

**نتایج**

اثر داروی کاربامازپین بر تأخیر ورود به قسمت تاریک ((STL در موش‌های سالم و تحت تشنج در گروه اکتساب یادگیری اجتنابی غیرفعال

نتایج نشان داد بین گروه دریافت کننده حلال (DMSO) گروه دست نخورده یا intact از نظر تأخیر ورود به اتاق تاریک در گروه اکتساب یادگیری اجتنابی غیرفعال تفاوت معنی‌داری وجود ندارد.

اما در گروه‌های دریافت کننده کاربامازپین (mg/kg۲۰۰) (*p<۰/۰۵)، PTZ (۶۰mg/kg) (p<۰/۰۱ **) و کاربامازپین +PTZ(***p<۰/۰۰۱) از نظر تأخیر در ورود به اتاق تاریک در گروه اکتساب یادگیری اجتنابی غیرفعال نسبت به گروه کنترل (دریافت کننده DMSO) کاهش معنی‌داری وجود دارد.




نمودار: اثر داروی کاربامازپین بر تأخیر ورود به قسمت تاریک ((STL در موش‌های سالم و تحت تشنج در گروه اکتساب یادگیری اجتنابی غیرفعال

*۰p<۰/۰۵ **۰/۰۱ >p *** ۰/۰۰۱>p

موش‌های صحرایی نژاد ویستار نیم ساعت قبل از آموزش یادگیری اجتنابی غیرفعال حلال دارو (DMSO) کاربامازپین (200mg/kg) یا PTZ (60mg/kg) و با فاصله پنج دقیقه از هم داروی کاربامازپین و PTZ را دریافت کردند. در روز آزمون مدت



[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12 ]

زمان تأخیر ورود به اتاق روشن دستگاه شاتل باکس به عنوان شاخص اکتساب یادگیری اجتنابی غیرفعال در نظر گرفته و ثبت شد. نمودارها نشان‌دهنده میانگین±انحراف معیار استاندارد (Mean±SEM) می‌باشند n=8.

جدول ۱: اثر داروی کاربامازپین بر تأخیر ورود قسمت تاریک (STL) در موش‌های سالم و تحت تشنج در گروه اکتساب یادگیری اجتنابی غیرفعال

| گروه | غلظت (mg/kg) | (STL) تأخیر ورود به قسمت تاریک (ثانیه) |
|---|---|---|
| شاهد | - | ۲/۷ |
| دی متیل سولفوکسید (DMSO) | ۰/۵ | ۲/۵۴ |
| کاربامازپین | ۲۰۰ | ۲/۸۵ |
| پنتیلین تترازول (PTZ) | ۶۰ | ۳/۲۱ |
| گروه دریافت کننده PTZ و داروی کاربامازپین | ۶۰ و ۲۰۰ | ۳/۵ |

## بحث

یافته‌های این تحقیق نشان می‌دهد که داروی کاربامازپین و PTZ در موش‌های سالم سبب تخریب اکتساب یادگیری اجتنابی غیرفعال می‌شود و مصرف هم زمان این دو دارو موجب تخریب دو برابری اکتساب یادگیری اجتنابی غیرفعال می‌شود.

تحقیقات Mumenthaler و همکاران در سال ۲۰۰۶، نشان داده است که صرع در بعضی از انواع مقاوم به درمان آن با کاهش حافظه همراه است و در نوع وخیم‌تر گاهی منجر به مرگ می‌گردد (۱۹). Nassiri-As و همکاران در سال ۲۰۱۰، در استفاده از مدل‌های حیوانی نیز گزارش داده است که حمله‌های مکرر و طولانی باعث اختلال در حافظه و یادگیری می‌شود (۲۰). همچنین در این خصوص مشخص شده است که در صرع القا شده توسط تزریق داخل صفاقی پنتیلن تترازول به روش کیندلینگ و تجویز در دوزهای افزایش یابنده ماده، نورون‌های دخیل در یادگیری و حافظه در ناحیه هیپوکامپ (نواحی CA1، CA3 و دندانه‌ای) دچار آسیب شده‌اند و همین واقعه در خصوص برخی نورون‌های آمیگدال و قشر انتورینال نیز رخ می‌دهد که این می‌تواند بخشی از اختلال‌های یادگیری و حافظه را در حالت صرع توجیه کند (۲۱).

کاربامازپین دارویی است که در درمان صرع‌های عمومی تونیک- کلونیک، صرع‌های جزئی ساده و چندگانه، دردهای عصبی (عصب سه قلو) و اختلالات روانی مثل بیماری دوقطبی و شیزوفرنی استفاده می‌شود (۲۲). به طور کلی داروی کاربامازپین از طریق سه مکانیسم زیر اثرات خود ا اعمال می‌کنند: ۱. مسدود کردن کانال‌های وابسته به ولتاژ سدیم، ۲. تقویت اثر مهاری گابا و ۳. تضعیف اثرات تحریکی برگیرنده‌های AMPA گلوتاماتی (۲۳).

گابا یکی از اسیدهای آمینه خنثی با اثرات مهاری در مغز پستانداران است. اختلال در مکانیسم‌های مهاری، مدتی طولانی است که به عنوان توجیهی برای آغاز حملات صرعی شناخته شده است. نورون‌های گاباارژیک بخش زیادی از ارتباط بین نورونی را در هیپوکامپ و قشر مغز تشکیل می‌دهد (۲۴). مطالعات متعدد نشان داده‌اند داروهایی که غلظت گابا را کاهش داده و یا گیرنده‌های گابا را مسدود می‌نمایند، باعث تشنج در گونه‌های مختلف حیوانات آزمایشگاهی می‌شوند، در حالی که داروهایی که میزان گابا را افزایش داده و یا انتقال گابا را بهبود می‌بخشند دارای اثرات ضد تشنجی می‌باشند (۲۵).

گابا از طریق افزایش ورود کلر به داخل سلول باعث کاهش پتانسیل غشاء نورون‌ها و کاهش فعالیت نورونی می‌گردد. کمپلکس گیرنده گاباکانال کلر علاوه بر گیرنده گابا شامل گیرنده‌هایی برای بنزودیازپین‌ها و باربیتورات‌ها نیز می‌باشند. تحریک این گیرنده‌ها توسط داروهای یاد شده زمان باز ماندن کانال‌های کلر (ناشی از اتصال به گیرنده خود) را افزایش می‌دهد. بعضی از باربیتورات‌ها علاوه بر تشدید اثر گابا، تأثیر مستقیم بر کانال‌های کلر داشته و اثرات گابا را تقلید می‌نمایند. اثرات مهاری گابا به طور فارماکولوژیک با بیکوکولین و پیکروتوکسین ممانعت می‌شود که این مسئله در نهایت منجر به تحریک و ایجاد تشنج می‌گردد (۲۶).



[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12 ]

بر اساس مطالعات صورت گرفته، کاربامازپین از طریق افزایش گیرنده‌های GABA و قطع عملکرد گلوتامات از طریق اتصال به گیرنده N- متیل-D-آسپارتات و همچنین بلوکه کردن کانال‌های کلسیمی اثرات ضد دردی خود را اعمال می‌کند (۲۷) و احتمالاً از همین طریق سبب کاهش تشنج در رت‌ها شده است.

بر این بر اساس مطالعات Liu و همکاران در ال ۲۰۰۶، کاربامازپین از طریق افزایش فعالیت گیرنده گابا A، مانع از تشدید تشنج می‌شود (۲۸). از طرفی در مطالعه Huang و همکاران، اظهار شد که اسید گاما آمینو بوتیریک GABA نوروترانسمیتر مهاری اصلی است که در تمام نواحی مغز انسان یافت می‌شود و می‌تواند بر نگهداری حافظه و یادگیری تأثیر داشته باشد (۲۹).

یافته‌های Izquierdo و همکاران شان در سال ۱۹۹۲، پیشنهاد می‌کند که داروهای گابائرژیک از طریق تأثیر بر سیستم کولینرژیک حافظه را کنترل می‌کند. به خوبی مشخص شده که دستگاه‌های کولینرژیک مرکزی نقش مهمی در یادگیری و حافظه دارند. مطالعات فارماکولوژیکی هم در انسان و هم در جانوران از این فرضیه حمایت می‌کند که تغییرات عملکردی در فعالیت کولینرژیکی مرکزی بر فرآیند حافظه و یادگیری تأثیر می‌گذارد. هیپوکمپ و آمیگدال که در شکل گیری حافظه نقش دارند و غنی از سیناپس‌های کولینرژیکی می‌باشند تحت کنترل سیستم گابائرژیک هستند (۳۰). احتمالاً کاربامازپین با افزایش گابا منجر به مهار سیستم کولینرژیک و تخریب حافظه شده است.

از جمله اثرات فارماکولوژیکی کاربامازپین انسداد کانال‌های سدیم است (۳۱). در این زمینه، بر اساس مطالعات صورت گرفته توسط Silvia و همکاران در سال ۲۰۱۵، داروی کاربامازپین موجب افزایش غلظت پایه DA(Dopamin acid) و DOPA (۳،۴-Dihydroxyphenylacetic acid)می‌شود، افزایش این دو عامل سبب مهار کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ می‌شود که در نهایت موجب کاهش فرکانس‌های عصبی و به دنبال آن کاهش تشنج می‌شود (۳۲).

در طول تشنج کانال‌های کلسیمی بسته شده و غلظت یون‌های کلسیم داخل سلولی افزایش و برعکس غلظت کلسیم خارج سلولی کاهش می‌یابد. کاهش غلظت داخل سلولی کلسیم در بعضی از مدل‌های حیوانی، اثرات مهاری بر روی تشنج داشته است (۳۳).

از آنجایی که مهار ورود سدیم موجب مهار ورود کلسیم می‌شود و مهار ورود سدیم و کلسیم (با مهار کانال‌های کلسیمی از جمله رسپتورهای NMDA)، تقویت خروج پتاسیم و تقویت ورود کلر (با تسهیل عمل کانال‌های کلر از جمله رسپتورهای GABA) به درون آکسون‌ها مکانیسم‌هایی هستند که در ساخت داروهای ضد صرع برای کاهش تحریک‌پذیری نورون‌ها بکار گرفته شده‌اند (۳۴).

Khanna و همکاران در سال ۲۰۰۰ طی مطالعات خود، اظهار داشتند که مهار کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ در تشنج، از افزایش کلسیم داخل سلولی جلوگیری می‌کنند. به خوبی مشخص شده است که افزایش یون کلسیم داخل سلولی در بروز برخی از انواع تشنج‌ها نقش دارد (۳۵). همچنین بر اساس تحقیقات Mc Namara و همکاران در سال ۱۹۹۲، مشخص شده است که کاهش کلسیم خارج سلولی همراه با کاهش جریان کلسیم از غشای نورون‌ها تا چند ثانیه از تخلیه‌های نورونی که باعث ایجاد تشنج می‌شود، جلوگیری می‌کند و آستانه تحریک را افزایش می‌دهد (۳۶).

بر اساس مطالعاتی که در این خصوص توسط Kriz و در سال ۲۰۰۳ مهارکننده‌های کانال‌های کلسیمی دی هیدروپیریدینی در تشنج تجربی که توسط ایسکمی، بیکوکولین، شوک کورتیکال الکتریکی، نیتریک اکساید و سندرم ترک ناشی از الکل ایجاد می‌شود، اثر ضد تشنجی داشته‌اند (۳۷).

در این خصوص Gunthorpe و همکاران طی سال ۲۰۱۲، بیان کردند که کاربامازپین بر روی کانال‌های یونی و گیرنده‌های متعددی اثر می‌گذارد و اثرات درمانی آن از طریق اتصال به محل غیرفعال نمودن کانال‌های سدیمی است (۳۸).

همچنین Loscher طی تحقیقات خود در سال ۱۹۹۸ این گونه اثبات کرد که، کاربامازپین از طریق بستن کانال‌های



[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12 ]

سدیمی وابسته به ولتاژ، جلوی تشنج‌های ناشی از تخلیه‌های غیرطبیعی را می‌گیرد. در نتیجه باعث کاهش تحریک‌پذیری نورون‌ها و در نتیجه کاهش آزاد شدن ناقلین تحریکی عصبی گلوتامات می‌گردد. رها شدن غیرطبیعی گلوتامات باعث شروع و انتشار تشنج می‌شود (۳۹).

فعالیت بیش از حد در نورون‌های گلوتامات ارژیک و در نتیجه افزایش گلوتامات خارج سلولی در هیپوکامپ در بیماران مبتلا به صرع لوب تمپورال (Medial temporal lobe epilepsy = MTLE) منجر به حمله تشنجی می‌گردد و گلوتامات خیلی آهسته‌تر از حد معمول پاک می‌گردد. زمانی که رسپتورهای گلوتامات مانند NMDA و AMPA بسیار فعال هستند اجازه می‌دهند تا مقدار زیادی یون $Ca^{2+}$ وارد سلول شود، هجوم یون Ca به داخل سلول چندین آنزیم را فعال می‌کند از جمله فسفولیپازها، آندونوکلئازها، پروتئازها از جمله calpain شود که این آنزیم‌ها به ساختار سلول، اجزای اسکلت سلولی و DNA آسیب می‌رسانند (۴۰).

در این خصوص Steinhoff و همکاران در سال ۲۰۱۳، نشان داده‌اند که کاربامازپین به طور معنی‌داری آسیب‌های نورونی ناشی از گلوتامات را در محیط کشت هیپوکامپ کاهش می‌دهد از طرفی ثابت شده است که فعالیت بیش از حد گیرنده‌های گلوتامات باعث زوال نورون‌ها می‌شود، زیرا موجب ورود کلسیم اضافه به داخل سلول و شروع آبشارهای سلولی شده که در نهایت منجر به آپوپتوز و مرگ نورون‌ها می‌گردد (۴۱).

همچنین بر اساس تحقیقات دیگری که در سال ۲۰۱۳، توسط Khan و همکاران صورت پذیرفته است، این گونه بیان شده است که گلوتامات یک انتقال دهنده عصبی در مغز است که موجب بروز تشنج می‌شود. کاربامازپین سبب افزایش Perampanel که یک آنتاگونیست غیررقابتی در یکی از رسپتورهای گلوتامات است می‌شود. Perampanel با اتصال به گیرنده ارسال سیناپسی AMPA- گلوتامات سبب کاهش انتقال‌دهنده عصبی گلوتامات می‌شود (۴۲)؛ بنابراین احتمالاً داروی کاربامازپین نیز، با کاهش گلوتامات، سبب تخریب حافظه گردیده است.

## *References:*


***1-*** Stoica R, Ailamaki A. ***Enabling efficient OS paging for main-memory OLTP databases.*** InProceedings of the Ninth International Workshop on Data Management on New Hardware 2013 Jun 24 (p. 7). ACM.

***2-*** Aguiar Jr AS, Castro AA, Moreira EL, Glaser V, Santos ARS, Tasca CI, et al. ***Short bouts of mild-intensity physical exercise improve spatial learning and memory in aging rats: involvement of hippocampal plasticity via AKT, CREB and BDNF signaling.*** Mech Ageing Dev 2011; 132(11): 560-67.

***3-*** Bloom F, Nelson CA, Lazerson A. ***Brain mind and behavior.*** Education broadcastion corporation, 2001, pp. 276-313.

***4-*** Bertram E, ***The relevance of kindling for human epilepsy.*** Epilepsia 2007; 48(s2): 65-74.

***5-*** Spencer JP. ***Food for thought: The role of dietary flavonoids in enhancing human memory , learning and neuro congnitive performance.*** Proc Nutr soc 2008; 67(02): 238-52.

***6-*** Sener U, Zorlu Y, Karaguzel O, Ozdamar O, Coker I, Topbas M. ***Effects of common anti-epileptic drug monotherapy on serum levels of homocysteine, vitamin B12, folic acid and vitamin B6.*** Seizure 2006; 15(2): 79-85.


[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12 ]

*7-* Ornoy A. ***Neuroteratogens in man: an overview with special emphasis on the teratogenicity of antiepileptic drugs in pregnancy.*** Reprod Toxicol 2006; 22(2): 214-26.

*8-* Hasanein P, Shahidi S. ***Preventive effect of Teucrium polium on learning and memory deficits in diabetic rats.*** Med Sci Monit 2012; 18(1): BR41-6.

*9-* Arboix A, Garcia-Eroles L, Oliveres M, Targa C, Balcells M, Massons J. ***Pretreatment with statins improves early outcome in patients with first-ever ischaemic stroke: a pleiotropic effect of statins or a beneficial effect of hypercholesterolemia?*** BMC Neurol 2010; 10(1): 1.

*10-* Camfield P, Camfield C. ***Unprovoked status epilepticus: the prognosis for otherwise normal children with focal epilepsy.*** Pediatrics2012; 130: e501–e506.

*11-* Lee JK, Won JS, Singh AK, Singh I. ***Statin inhibits kainic acid-induced seizure and associated inflammation and hippocampal cell death.*** Neurosci lett. 2008; 440(3): 260-64.

*12-* Goldberg AH, Gibaldi M, Kanig JL. ***Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures II: Experimental evaluation of a eutectic mixture: Urea-acetaminophen system. working versions of the water maze.*** Physiol Behav, 2008; 93(3): 622-27.

*13-* Hiremath GK, Kotagal P, Bingaman W, Hovinga C, Wyllie E, Morris H, et al. ***Risk factors for carbamazepine elevation and toxicity following epilepsy surgery.*** Seizure 2005; 14(5): 312-17.

*14-* Christensen HD, Rayburn WF, Parker KM, Gonzalez CL, Gold KP. ***Chronic prenatal exposure to carbamazepine and perinatal outcomes of C3H/He mice.*** Am J Obstet Gynecol 2004; 190(1): 259-63.

*15-* Beach FL. ***2015 ACMT Annual Scientific Meeting, March 27–29, 2015 Clearwater.*** J Med Toxicol 2015; 11: 2-47.

*16-* Balcombe JP. ***Laboratory environment and rodents' behavioral needs: a review.*** Lab Animals 2006; 40(3): 217-35.

*17-* Zamani Esmati M, Malakzadeh H, Jenab Esfahani H, Eshaghabadi A, Ghasemi S, Jafarian M. ***The Effect of Carbamazepine on Neuronal Damage in Pentylentetrazole Model of Seizure.*** Neuro Sci J Shefaye Khatam 2015; 3(1): 42-8.

*18-* Vafaee Farzaneh, Mahmoud Hosseini, Zahra Hassanzadeh, Mohammad Amin Edalatmanesh, Hamid Reza Sadeghnia et al. ***The Effects of Nigella Sativa Hydro-alcoholic Extract on Memory and Brain Tissues Oxidative Damage after Repeated Seizures in Rats.*** Iran J Pharm Res 2015; 14(2): 547-57.

*19-* Mumenthaler M, Mattle H. ***Fundamentals of neurology: an illustrated guide.*** 1st ed. Thieme; 2006.

*20-* Nassiri-Asl M, Mortazavi SR, Samiee-Rad F, Zangivand AA, Safdari F, Saroukhani S, et al. ***The effects of rutin on the development of pentylenetetrazole kindling and memory retrieval in rats.*** Epilepsy Behavior 2010; 18(1): 50-3.

[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12 ]

*21-* Rostami S, Momeni Z, Behnam Rasouli M, Ghayour N. ***Comparison of antioxidant effect of Melissa officinalis leaf and vitamin C in lead acetate-induced learning deficits in rat.*** Medical Daneshvar 2010; 17: 47-54.

*22-* Qiao X, Sun G, Clare JJ, Werkman T, Wadman WJ. ***Properties of human brain sodium channel α-subunits expressed in HEK293 cells and their modulation by carbamazepine, phenytoin and lamotrigine.*** Br J Pharmacol 2014; 171(4): 1054-67.

*23-* Nekrassov V, Sitges M. ***Comparison of acute, chronic and post-treatment effects of carbamazepine and vinpocetine on hearing loss and seizures induced by 4-aminopyridine.*** Clin Neurophysiol 2008; 119(11): 2608-14.

*24-* Pavlov I, Walker MC. ***Tonic GABA(A) receptor-mediated signalling in temporal lobe epilepsy.*** Neuropharmacol 2013; 69: 55-61.

*25-* Miles R, Blaesse P, Huberfeld G, Wittner L, Kaila K. ***Chloride homeostasis and GABA signaling in temporal lobe epilepsy. In Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies, edn 4. Edited by Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV.*** Oxford Uni Press; 2012.

*26-* Ruusuvuori E, Huebner AK, Kirilkin I, Yukin AY, Blaesse P, Helmy M, et al. ***Neuronal carbonic anhydrase VII provides GABAergic excitatory drive to exacerbate febrile seizures.*** EMBO J 2013; 32(16): 2275-86.

*27-* Zhenyu Ren, MD, Bin Yang, MS, Le Shi, Qing-Li Sun, MD et al. ***Carbamazepine Withdrawal-induced Hyperalgesia in Chronic Neuropathic Pain.*** Pain Physician 2015; 18(6): E1127-E1130.

*28-* Liu L, Zheng T, Morris MJ, Wallengren C, Clarke AL, Reid CA, Petrou S, O'Brien TJ. ***The mechanism of carbamazepine aggravation of absence seizures,*** J Pharmacol Exp Ther 2006; 319(2): 790-98.

*29-* Huang CC, Hsu Ks. ***Local protein synthesis and GABA receptors regulate the reversibility of long – term potentiation at murine hippocampal mossy fiber- CA3 synapses.*** J physiol 2004; 561(1): 91-108.

*30-* Izquierdo I, Dacunha C, Rosat R. ***Neurotransmitter receptors involved in memory processing by the amygdale, medial septum and hippocampus of rats. Behav.*** And Neurobial 1992; 58: 16-26.

*31-* Czapinski P, Blaszczyk B, Czuczwar SJ. ***Mechanisms of action of antiepileptic drugs.*** Current Topics in Medicinal Chemistry 2005; 5: 3-14.

*32-* Silvia J López-Pérez. ***Corresponding author Alberto Morales-Villagrán, and Laura Medina-Ceja, Effect of perinatal asphyxia and carbamazepine treatment on cortical dopamine and DOPAC levels.*** J Biomed Sci 2015; 22(1): 14.

*33-* Chen CC, Shen JW, Chung NC, Min MY, Cheng SJ, Liu IY. 2012. ***Retrieval of context-associated memory is dependent on the Ca (v) 3.2 T-type calcium channel.*** PLoS One 7: e29384.

[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12 ]

*34-* Palmer GC, Stagnitto ML, Ray RK, Knowels MA, Harvey R, Garske GE. ***Anticonvulsant properties of calcium channel blockers in mice: N-methyl-D-, Laspartate- and Bay K 8644-induced convulsions are potently blocked by the dihydropyridines.*** Epilepsia 1993; 34(2): 372-80.

*35-* Khanna N, Bhalla S, Verma V, Sharma KK. ***Modulatory effects of nifedipine and nimodipine in experimental convulsions.*** Indian J pharmacol 2000; 32: 347-52.

*36-* Mc Namara JO. ***The neurobiological basis of epilepsy.*** Trends Neurosci 1992; 15(10): 357-9.

*37-* Kriz J, Župan G, Simonić A. ***Differential effects of dihydropyridine calcium channel blockers in kainic acid-induced experimental seizures in rats.*** Epilepsy Res 2003; 52(3): 215-25.

*38-* Gunthorpe MJ, Large CH, Sankar R***. The mechanism of action of retigabine (ezogabine), a first-in-class K+ channel opener for the treatment of epilepsy.*** Epilepsia 2012; 53: 412.

*39-* Loscher W. ***Pharmacology of glutamate receptor antagonists in the kindling model of epilepsy.*** Prog Neurobiol 1998; 54(6): 721-41.

*40-* Ebrahimi HA, Ebrahimi S. ***Evaluation of the Effects of Charged Amino Acids on Uncontrolled*** Seizures 2015; Article ID 124507, 5 pages.

*41-* Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Ryvlin P, Shorvon S, Kramer L, Satlin A, et al. ***Efficacy and safety of adjunctiveperampanel for the treatment of refractory partial seizures:a pooled analysis of three phase III studies.*** Epilepsia 2013; 54: 1481-89.

*42-* Khan N, Shah D, Tongbram V, Verdian L, Hawkins N. ***Theefficacy and tolerability of perampanel and other recentlyapproved anti-epileptic drugs for the treatment of refractorypartial onset seizure: a systematic review and Bayesiannetwork meta-analysis.*** Curr Med Res Opin 2013; 29: 1001-13.

[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12 ]

# *Investigation the Effect of Carbamazepine on Acquisition Passive Avoidance Learning in Male Rat Model of Seizure*

***Fatemeh Gholampoor Fard (PhD)*** [1]***, Nasrin Heydarieh (PhD)*** [*2]***, Mohamad Moghaddami Rad (PhD)*** [3]

[1] *Department of Biology, Faculty of Science, Islamic Azad University, Qom, Iran.*
[2,3] *Faculty of Science, Islamic Azad University, Qom, Iran.*

***Received:*** 12 Jan 2016 ***Accepted:*** 6 Aug 2016

***Abstract***

***Introduction:*** Epilepsy is the most common disorder of the central nerves system. Patients suffering from epilepsy can experience a wide range of neuropsychological disorders such as impaired memory, disturbances in attention and information processing. Due to the effect of anticonvulsant carbamazepine and its effect on the memory and learning, the aim of this study was investigating the effect of Carbamazepine on passive avoidance learning in male rats seizure model.

***Methods:*** 30 male Wistar rats with an average weight of 230±20 g were used in the study. Animals were randomly divided into 5 groups. Seizure was induced by administration of pentylenetetrazole (PTZ: 60 mg/kg, ip). After induction of seizure the learning and memory of rats was tested in shuttle box. Latency to enter the dark room memory was evaluated as indicators of learning and memory. The data were analyzed by one way variance analysis and Tukey's test using SPSS.

***Results:*** Pentylenetetrazole-induced seizures (PTZ) in acquisition group significantly reduced the latency to enter the dark room ($P<0.01$). Carbamazepine significantly reduce the entrance time in intact rats and kindled rats by PTZ ($P<0.05$, $P<0.01$).

***Conclusion:*** This study showed that the administration of Carbamazepine in seizure rats can cause the increasing learning and memory impairments in rats by Pentylenetetrazole.

***Keywords:*** Carbamazepine; Seizure; Pentylenetetrazole; Learning; Memory; Rat

***This paper should be cited as:***
Fatemeh Gholampoor Fard, Nasrin Heydarieh, Mohamad Moghaddami Rad. ***Investigation the effect of carbamazepine on acquisition passive avoidance learning in male rat model of seizure.*** J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2016; 24(5): 429-39.

****Corresponding author: Tel: 09123593264, email: nheidarieh@yahoo.com***

[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12 ]