مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان/ دوره یازدهم/ پائیز ۱۳۸۵/ ۱۹-۱۰

بررسی اثر روی بر میزان فعالیت سیستم گاباارژیک مغز موشهای صحرایی مبتلا به صرع

دکتر علیرضا شعبانزاده[۱]، دکتر سید مرتضی کریمیان[۲]، محمد رضا طاهری کته سری[۳]

۱- استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- استاد گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران (مؤلف مسئول) karimian@sina.tums.ac.ir

۳- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

زمینه و هدف: در بیماران صرعی اختلالات عصبی رفتاری یکی از مهمترین علائم می‌باشد. ارزیابی این اختلالات توسط مدل حیوانی مفید بنظر می‌رسد. نقش عنصر روی در این اختلالات و همچنین ارتباط غلظت آن در سرم و هیپوکامپ می‌تواند در روشن شدن روشهای پیشگیری و درمانی کمک کننده باشد. هدف اصلی این طرح ارزیابی اثر عنصر روی به تنهایی و ارتباط آن با میزان فعالیت سیستم گابا ارژیک در صرع می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه اثر روی اضافه شده به آب مصرفی در تشدید اختلالات تشنجی مورد بررسی قرار گرفت. برای این منظور ۴۸ موش صحرایی نر سفید در ۶ گروه ۸ تایی به مدت ۲ ماه تحت رژیم روی و آب معمولی قرار گرفتند. به سه گروه اول آب معمولی و به سه گروه بعدی روی با غلظت ۲۴۸mg/lit در آب خوراکی داده شد. شدت تشنج با استفاده از معیار راسین سنجیده شد. مقدار روی سرم و هیپوکامپ با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتری جذب اتمی اندازه‌گیری گردید.

القاء صرع و تشنج با استفاده از تزریق داخل صفاقی کلرید لیتیوم (۱۲۷mg/kg) و بیست و چهار ساعت بعد از آن پیلوکارپین (۵۰mg/kg) صورت گرفت. بعد از تزریق دوم بلافاصله به گروه ۱ و ۴ نرمال سالین (۰/۱CC)، به گروه ۲ و ۵ بیکوکولین(۱mg/kg) و به گروه ۳ و ۶ پنتوباربیتال (۱۰mg/kg) بصورت داخل صفاقی تزریق گردید. برای تحلیل داده‌ها از تست‌های "کراسکال والیس" و "من ویتنی‌یو" استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج بدست آمده نشان دهنده تشدید تشنجی به موازات مصرف روی است. بیکوکولین موجب تشدید اثرات مذکور و پنتوباربیتال موجب تقلیل اثرات فوق گردید. مقدار روی هیپوکامپ در گروه دریافت کننده روی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشته است.

نتیجه‌گیری: یافته‌های فوق نشان می‌دهد که روی موجب تشدید علائم صرع و اختلالات عصبی همراه آن گردیده که احتمالاً سیستم گاباارژیک در آن نقش دارد.

کلید واژه‌ها: روی، هیپوکامپ، گاباارژیک نورون، اختلالات عصبی رفتاری

وصول مقاله: ۸۵/۳/۳۱ اصلاح نهایی: ۸۵/۶/۱۴ پذیرش مقاله: ۸۵/۶/۱۹

مقدمه

اختلالات رفتاری یا انواع صرع یک مشکل سلامتی در انسانها می‌باشند، بعد از انواع سکته قلبی و مغزی، صرع که یک اختلال نورولوژیک شایع در انسان است، بیشترین فراوانی را دارد (۱).

صرع به عنوان یک نامنظمی دوره‌ای سیستم عصبی به دنبال یک تخلیه ناگهانی شدید و بیمارگونه نورونهای مغزی اتفاق می‌افتد. این تخلیه باعث اختلال در حس، از دست دادن هوشیاری، اختلال در عملکرد روانی،

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-10-30]

حرکات رفتاری یا ترکیبی از اینها می‌گردد (۲). عوامل مختلفی باعث بروز صرع می‌شود که شامل صدمات نورونی، بدخیمی‌ها، عفونتها و صدمات باقی مانده از دوران جنینی، اختلال مغزی متابولیک و استعداد ژنتیک می‌باشد (۳).

سیناپسهای تحریکی نقش مهمی را در عملکردهای اساسی سیستم عصبی مرکزی بازی می‌کنند.

یک اختلال کوچک انتقالی در کارایی انتقالهای تحریکی یا در تعادل بین تحریک و مهار باعث اختلال رفتار تشنج می‌گردد. تغییرات دائمی در کارایی سیناپسهای تحریکی یا تغییر در مدارهای تحریک راجعه موضعی می‌تواند باعث افزایش تحریک پذیری شده که صرع نامیده می‌شود (٤).

شواهدی وجود دارد که گابا در فرآیندهای صرعی نقش دارد. داروهایی که تون گاباارژیک را از طریق مهارکننده‌های گابا A زیاد می‌کنند و یا باعث بلوک یونوفورهای کلری متصل به گیرنده گابا A می‌شوند، باعث القا تشنج می‌گردند (۴,۵). فرضیه دیگری بیان می‌کند که طبیعت باقی ماندن صرع پایدار به این دلیل است که تشنج طولانی باعث کاهش پیشرونده در مهار عملکرد GABA[1] در هیپوکامپ شده و در نهایت باعث گسترش صرع پایدار می‌گردد (٦).

گیرنده GABA دارای یک محل تعدیلی حساس به عنصر روی می‌باشد. در واقع روی، یک مهار غیر رقابتی و کنترل آلوستریک غیر حساس به ولتاژ را بر عملکرد گیرنده گابا اعمال می‌کند (۷). گیرنده گابا A یک کانال یونی دریچه دار لیگاندی است که توسط یونهای کلراید عمل مدیاتوری مهاری سیناپسی خود را ایفا کرده و معمولاً هایپرپلاریزاسیون نورونی در سیستم عصبی مرکزی بزرگسالان را ایجاد می‌کند. کاتیونهای دو ظرفیتی فعالیت کانالهای یونی دریچه دار لیگاندی را که شامل مهار گیرنده $GABA_A$ است تعدیل می‌کنند. کاتیون روی دو ظرفیتی در سرتاسر مغز یافت می‌شود و بخصوص در نورونهای فیبرهای خزه‌ای هیپوکامپ غلظت بیشتری دارد که در تشنج و صرع نمود پیدا می‌کند (۸). روی در بدن انسان بعد از آهن دومین فراوانی را دارد و محتوی کل روی بدن انسان حدود ۲/۳ میلی‌مول (۱/٥g) در زنان و ۳/۸ میلی‌مول (g ۲/٥) در مردان می‌باشد و در همه اندامها، بافتها، مایعات و ترشحات وجود دارد و یک یون داخل سلولی است (۹).

روی و صرع رابطه معماگونه‌ای نسبت به یکدیگر دارند (۱۰). امروزه بعضی از محققان معتقدند که عنصر روی می‌تواند تشنج را در موشهای صحرایی القا نماید و بیان می‌کنند که رهایش مقادیر روی موجود در سلولها نقش عمده‌ای در ایجاد و پایداری فعالیتهای صرعی دارد (۱۱). بعلاوه محققان دیگری بیان می‌کنند که ممکن است عنصر روی بعنوان یک میانجی عصبی مهاری باعث کاهش تشنج گردد (۱۲,۱۳).

شناخت بیشتر راههای کنترل و عوامل مؤثر در پیشگیری از بروز حملات صرعی می‌تواند راهگشایی برای فعالیت بیشتر این بیماران در زمینه‌های مختلف زندگی شود.

این مطالعه اثر عنصر روی را در بروز تشنج بررسی کرده و نیز ارتباط سطح روی هیپوکامپ و سرم در ایجاد تشنج و اثر عنصر روی بر سیستم گاباارژیک را مورد ارزیابی قرار داده است. امروزه در مورد اثر روی در تشنج نظر قطعی وجود ندارد، لذا این مطالعه گامی در حد توان در مشخص نمودن اثر این عنصر مؤثر می‌تواند باشد.

1. Gamma Amino Butyric Acid

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-10-30]

روش بررسی

این مطالعه از نوع تجربی و مداخله‌ای بوده و در گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران در سال ۱۳۸۳ انجام و به اتمام رسیده است. و از ٤٨ سر رات نر آلبینو تهیه شده از انستیتو پاستور با وزن ۲۸۰-۲۵۰ گرم استفاده شد. موشها در محیط با دمای ثابت ۲±۲۰ درجه سانتیگراد و نیز رطوبت ثابت٤٠ درصد با دوازده ساعت تاریکی و روشنایی و با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری می‌شدند.

در شروع آزمایش ظروف آب توسط اسید نیتریک ۱۰ درصد شسته شده و سپس با آب مقطر آبکشی گردید. در هفته اول جهت عادت کردن همه موشها از آب معمولی استفاده گردید. در شروع آزمایش و نیز هر هفته موشها وزن شدند.

حیوانات بطور تصادفی به شش گروه تقسیم شدند که در هر گروه ۸ حیوان قرار گرفت و هر گروه تحت رژیم آبی خاصی قرار داده شد.

۱- به سه گروه اول آب معمولی داده شد که بعد از دو ماه به آنها به ترتیب نرمال سالین (۰/۱ ml)، بیکوکولین (1mg/kg) و پنتوباربیتال (۱۰ mg/kg) بصورت تک دوز بعد از ایجاد صرع به طریق IP تزریق شد.

۲- به رژیم آب سه گروه دوم روی به مقدار mg/l ۲٤۸ اضافه شد که بعد از دو ماه مصرف روی به سه گروه بعد از ایجاد صرع به ترتیب نرمال سالین، بیکوکولین و پنتوباربیتال با دوزهای فوق بصورت IP تزریق شد. ایجاد صرع از طریق تزریق کلریدلیتیوم ۱۲۷ mg/kg (۳ meq/kg) به داخل پریتوئن و سپس بیست و چهار ساعت بعد تزریق ۵۰ mg/kg پیلوکارپین داخل پریتوئن انجام می‌گردید (۱۴,۱۵).

پس از ایجاد صرع بلافاصله داروهای ذکر شده در هر گروه تزریق می‌شد. بعد از تزریق دارو موشها از نظر بروز رفتارهای تشنجی مورد بررسی قرار می‌گرفتند و براساس معیارهای استاندارد رفتارهای تشنجی درجه‌بندی می‌شدند. اختلالات تشنجی در طول ساعت اول و دوم بعد از تزریق اندازه‌گیری می‌شد.

در طراحی آزمایش ترتیبی اتخاذ شد که در پایان آزمایش برای هر موش مدت زمان مصرف روی بطور دقیق ۲ ماه باشد و این کار با تناوب زمان شروع مصرف روی انجام شد. در ضمن موشها هر هفته وزن می‌شدند و مقدار آب مصرفی حاوی روی که آنها می‌خوردند اندازه‌گیری می‌شد تا اینکه مطمئن شویم گروهی که روی مصرف می‌کنند با گروه کنترل از لحاظ وزن بدن و مقدار مصرف آب فرقی با هم نداشته‌اند.

اختلالات تشنجی طبق مدل راسین به صورت زیر درجه‌بندی می‌شدند:

مدل راسین به عنوان یک روش کمی کردن رفتارهای تشنجی به شرح ذیل می‌باشد. اعداد بیانگر شدت رفتارتشنجی می‌باشد.

۰) هیچ تشنجی مشاهده نشود.

۱) حرکت ریتمیک دهان و صورت.

۲) تکان دادن ریتمیک سر.

۳) کلونوس اندام جلویی.

٤) بلند شدن روی پا و کلونوس دو طرفه اندام جلویی.

۵) بلند شدن روی پا و افتادن.

بعد از مشاهده دو ساعته سر موشها با استفاده از گیوتین قطع می‌شد و خون حیوان داخل لوله آزمایش جمع می‌شد و بعد از سانتریفوژ کردن سرم جدا شده و در ویال دردار 2ml برای اندازه‌گیری روی آن

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-10-30]

جمع‌آوری شد. سپس مغز آنها بیرون آورده و از وسط در سطح ساژیتال برش داده شد. برای برداشتن هیپوکامپ از یک نیمه مغز استفاده کرده و بعد از برداشتن کورتکس، هیپوکامپ در زیر آن نمایان گردید که آن را به آهستگی برش داده و خارج کردیم.

هیپوکامپ جدا شده را له کرده و هموژنیزه کردیم. برای اندازه‌گیری مقدار روی هپوکامپ و سرم از دستگاه جذب اتمی استفاده گردید و برای آماده سازی بافت جهت استفاده در دستگاه مراحل زیر را به اجرا در آوردیم و مواد زیر را به آن اضافه کردیم :

۱- ۵۰ میکرو لیتر از محلول اسید نیتریک اشباع

۲- ۱۰۰ میکرو لیتر از محلول ۳٪ دی تیزون در تتراکلرید کربن

۳- ۲۰۰ میکرولیتر از محلول ۱ مولار آمونیوم دی هیدروژن فسفات

آمونیوم دی هیدروژن فسفات باعث افزایش ارتفاع پیک جذب روی می‌گردد. این عمل با اضافه کردن پتاسیم یا آمونیم سولفات و یا حتی سولفونیک اسیدها دیده می‌شود، اضافه کردن این ماده باعث افزایش اثر دمای خاکستر کردن برای روی در محلول نمونه می‌گردد.

احتمال دارد که روی با آمونیوم دی هیدروژن فسفات وارد واکنش شده و $Zn3\ (PO4)_2$ را بسازد، که یک ترکیب پایدارتر نسبت به سایر ترکیبات مثل Zn $(NO3)_2$, ZnCl2 و $ZnSO_4$ می‌باشد.

نمونه را به مدت بیست دقیقه و با سرعت چهار هزار دور در دقیقه سانتریفوژ کرده که محلول هموژن جهت دادن به دستگاه به دست آید.

برای اندازه‌گیری روی سرم، خون حیوان را داخل لوله آزمایش ریخته و سانتریفوژ کردیم تا سرم آن جدا شود، بعد سرم را جهت اندازه‌گیری توسط دستگاه جذب اتمی نگهداری کردیم.

برای تحلیل آماری داده‌ها از نرم افزار آماری SPSS استفاده گردید. اختلال تشنج با مدل راسین به صورت متغیر کمی تبدیل گردید و از آنجا که اطلاعات بدست آمده به صورت رتبه‌ای بوده است برای انجام آنالیز آماری از تست Kruskal- Wallis و U- Mann- Whitney استفاده شده است. برای مقدار روی سرم و بافت هیپوکامپ از ANOVA و تست بعد از آن یعنی توکی تست استفاده شده است.

یافته‌ها

نمودار ۱ میزان اثر روی به تنهایی و روی به همراه بیکوکولین و روی به همراه پنتوباربیتال بر شدت تشنج در طول ساعت اول و دوم بعد از ایجاد صرع را نشان می‌دهد. همانطوریکه در این نمودار نشان داده شده است، روی میزان شدت تشنج را در طول ساعت اول و ساعت دوم نسبت به کنترل افزایش داده است و در تمام موارد اختلاف معنی‌دار بود ($p<۰/۰۵$) بغیر از گروه سالین و گروه روی بعلاوه سالین که در طول تشنج ساعت اول اختلاف معنی‌داری نشان نداد.

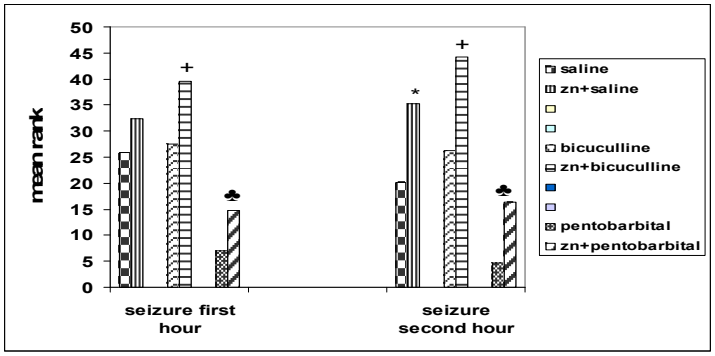
بر طبق نمودارهای ۲ و۳ در مقایسه با هم بیکوکولین باعث افزایش و پنتوباربیتال باعث کاهش شدت تشنج در تمام موارد شده است. بر طبق نمودار ۲ گروه سالین و گروه بیکوکولین اختلاف معنی‌داری با هم نداشتند. یعنی اینکه بیکوکولین به تنهایی نتوانسته است تغییری در میزان شدت تشنج ایجاد کند. هم چنین بر طبق این نمودارها گروه (روی+سالین) و (روی+بیکوکولین) در تمام موارد اختلاف معنی‌داری بغیر از تشنج ساعت اول داشتند ($p<۰/۰۵$) که این

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-10-30]

اختلاف حاکی از افزایش شدت تشنج در گروه (روی+بیکوکولین) نسبت به گروه (روی+سالین) می‌باشد.

گروهی که پنتوباربیتال دریافت کردند نسبت به گروه (روی+سالین) در تمام موارد اختلاف معنی‌دار بود ($p<۰/۰۵$) و طبق نمودار ۲ شدت تشنج و در گروه پنتوباربیتال بهبود یافته بود و از مقدار و شدت آنها کاسته شده بود. گروهی که بیکوکولین دریافت کرده‌اند نسبت به گروه پنتوباربیتال و گروهی که (روی+بیکوکولین) دریافت کردند نسبت به گروه (روی+پنتوباربیتال) در تمام موارد اختلاف معنی‌دار بود ($p<۰/۰۵$) و در گروههای بیکوکولین و (روی+بیکوکولین) شدت تشنج بیشتر بوده است (نمودار ۲). بر طبق نمودار ۳ در گروهی که (روی+بیکوکولین) دریافت کرده است نسبت به گروه سالین میزان شدت تشنج در ساعت اول و دوم در تمام موارد بسیار زیاد بوده است ولی طبق همین نمودارها در گروهی که (روی+پنتوباربیتال) دریافت کرده‌اند با مقایسه با گروه سالین بغیر از تشنج ساعت اول در بقیه موارد اختلاف معنی‌دار نبوده است. فقط در تشنج ساعت اول گروه (روی+بیکوکولین) با گروه سالین اختلاف معنی‌داری نداشت و همچنین در تشنج ساعت اول گروه (روی+پنتوباربیتال) در مقایسه با گروه سالین اختلاف معنی‌دار بود.

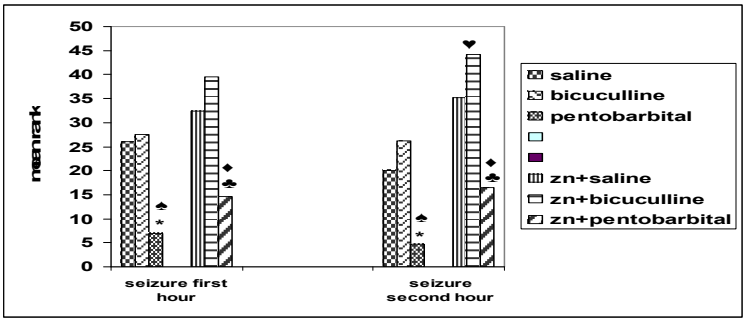
مقدار روی در گروه روی+بیکوکولین حدود ۳۰ درصد بیشتر از سایر گروهها بود ولی از لحاظ آماری اختلاف معنی‌دار نبود و بر طبق نمودار۴ که میزان روی هیپوکامپ را نشان می‌دهد، گروه پنتوباربیتال و گروه (روی+سالین) در مقایسه با گروه سالین اختلاف معنی‌دار داشته‌اند که روی هیپوکامپ دراین گروهها در مقایسه با گروه سالین کاهش پیدا کرده است. مقدار روی در گروه سالین حدود ۱۳۵ ppm بوده که در همه گروههای باقیمانده به مقدار زیر ۱۲۵ ppm کاهش پیدا کرده است. ولی از میان اینها گروه پنتوباربیتال و گروه (روی+سالین) کاهش معنی‌داری نسبت به مقدار روی گروه سالین از خود نشان نداد (نمودار۴).



نمودار ۱: اثر روی به تنهایی و روی+بیکوکولین و روی+پنتوباربیتال بر شدت تشنج در طول ساعت اول و دوم در گروههای ۶ گانه
*** : مقایسه با گروه سالین + : مقایسه با گروه بیکوکولین ♣ : مقایسه با گروه پنتوباربیتال**

اطلاعات بصورت غیر پارامتریک و تعداد نمونه ۸ عدد در هر گروه است.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-10-30]



نمودار ۲: اثر بیکوکولین و پنتوباربیتال بر شدت تشنج در طول ساعت اول و دوم در گروههای ۶ گانه

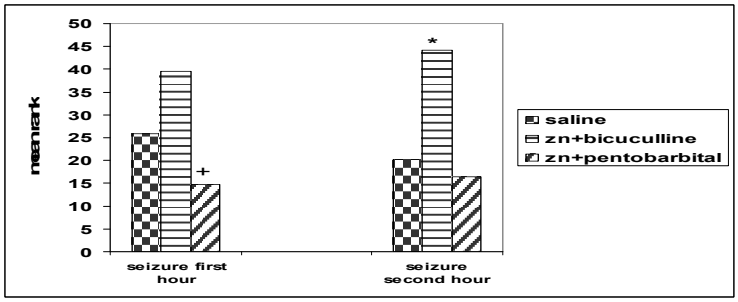
***،+ : مقایسه با گروه سالین**

♥،♣ : مقایسه با گروه روی+ سالین

♠ : مقایسه با گروه بیکوکولین

♦ : مقایسه با گروه روی+ بیکوکولین

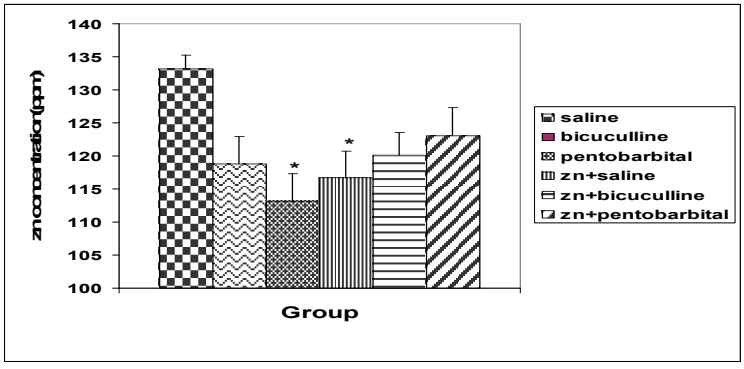
اطلاعات بصورت غیر پارامتریک و تعداد نمونه ۸ عدد در هر گروه است.



نمودار۳: اثر روی+بیکوکولین و روی+پنتوباربیتال بر شدت تشنج در طول ساعت اول و دوم

***،+ : مقایسه با گروه سالین**

اطلاعات بصورت غیر پارامتریک و تعداد نمونه ۸ عدد در هر گروه است.



نمودار۴: میزان روی هیپوکامپ در گروههای ۶ گانه

*** : مقایسه با گروه سالین**

اطلاعات بصورت mean±SEM آورده شده و تعداد نمونه در هر گروه ۸ عدد است.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-10-30]

بحث

فوکاهیرو و ایتو در تحقیقی که در سال ۱۹۹۰ در رابطه با بررسی میزان روی هیپوکامپ انجام دادند، نشان دادند که میزان روی هیپوکامپ در حیواناتی که روی با دوز بالا می‌گرفتند بیشتر از حیواناتی بود که روی را با دوز استاندارد یا کمتر از حد عادی استفاده می‌کردند (۱۶). محققان نشانه‌هایی از روند کاهشی روی در گروهی که رژیم غذایی با روی کم مصرف می‌کردند در مقایسه با دو گروهی که از رژیم مناسب و بالاتر برخوردار بودند مشاهده کردند. این کاهش در نواحی هیپوکامپ دیده می‌شد اما در نواحی آمیگدال، پوتامن و سپتوم هیچ اختلافی وجود نداشت (۱۴). فیبرهای خزه‌ای نورونهای دانه‌دار و شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ محتوی روی با غلظت بالا هستند (۱۸, ۱۷). محققین نشان دادند که موشهائی که با رژیم غذایی با روی کم تغذیه می‌شوند بطور مشخصی کاهش وزن بدن را در مقایسه با موشهایی که روی کافی و مناسب دریافت می‌کردند نشان داده‌اند. همچنین کندی رشد، بی‌اشتهایی، بلفاریت، ریزش مو، از دست دادن رنگدانه و کاهش فعالیت حرکتی نیز دیده می‌شود (۱۹). در نتایج حاکی از این مطالعه نشان داد که در گروهی که روی با غلظت بالا مصرف کرده‌اند نسبت به گروهی که آب معمولی مصرف کرده‌اند، اختلالات تشنجی و اختلال رفتار شدت بیشتری نشان می‌دهند که با نتایج ونسینگ و همکارانش در سال ۱۹۸۷ هماهنگی دارد (۲۰) (نمودار ۲). آنها در بررسی اثر رژیم غذایی با روی کم در محتوی روی فیبرهای خزه‌ای هیپوکامپ دیدند حیواناتی که با رژیم کم تغذیه می‌شدند کاهش قابل ملاحظه‌ای از محتوی روی نواحی مختلف نشان می‌دهند (۲۰). نتیجه دیگر بدست آمده اثر معنی‌دار تشنج و اختلال رفتار در میزان روی مصرفی بود. حیواناتی که تشنج کرده بودند نسبت به حیواناتی که در آنها تشنج ایجاد نشده بود مقدار روی بیشتری داشتند (۲۰).

نتایج نشان می‌دهد که روی، یک اثر توکسیک روی مغز موشهای صحرایی دارد بدین طریق که اختلالات تشنجی را تشدید می‌کند که با نتایج آصف (Asef) و همکاران هماهنگی دارد (نمودار ۲). آنها بدین نتیجه رسیدند که یون روی در پایانه‌های نورونی متراکم بوده و در حین فعالیت نورونی در فضای خارج سلولی آزاد می‌گردد. افزایش سطح روی آزاد شده ضمن فعالیت شدید ممکن است که با صدمه توکسیک مشاهده شده ارتباط داشته باشد. یونهای روی با غلظت بالایی در فیبرهای خزه‌ای هیپوکامپ هستند. ثابت شده است که روی در طی تحریک هیپوکامپ بداخل فضای خارج سلولی آزاد می‌گردد (۲۱).

در مطالعه ما میزان روی سرم در گروهی که آب معمولی و در گروهی که آب با روی بالا مصرف کردند تغییر معنی‌داری نداشت (ولی مقدار روی هیپوکامپ در گروهی که روی با غلظت بالا مصرف کردند کمتر از گروه سالین بود) (نمودار ۴). آصف و همکارانش در سال ۱۹۸٤ در بررسی آزاد شدن اندوژن روی از بافت مغزی در حین فعالیت نشان دادند که اسید کاینیک یک تحریک طولانی در موش ایجاد کرده و باعث صدمه سمی نورونهای هیپوکامپ می‌گردد. اگر بافت هیپوکامپ توسط این سم تحریک گردد میزان زیادی روی آزاد خواهد شد. در حیواناتی که از طریق تزریق داخل صفاق اسیدکاینیک دچار تشنج شده باشند میزان روی هیپوکامپ نسبت به گروه کنترل (تزریق سالین) کمتر بوده ولی میزان روی سرم نسبت به گروه کنترل تغییری نمی‌یابد. بنابراین فرض می‌شود که در حین تشنج

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-10-30]

محتوی روی هیپوکامپ تخلیه می‌گردد (۲۱) که با نتایج مطالعه ما مطابقت دارد. البته علت عدم تغییر مقدار روی سرم در مطالعه ما را بدین طریق می‌توان توجیه کرد که در بدن مکانیسم‌هایی وجود دارد که مقدار روی سرم را در حالت نرمال نگه می‌دارد. طبق مطالعه ریوس (Rios) در هفته‌های اول پس از گرفتن روی بالا در موشهای صحرایی مقدار متالوتئونین در موکوس روده‌ای افزایش می‌یابد و روی زیادی جذب می‌شود ولی اگر حدود پنج هفته این موشها رژیم روی بالا داشته باشند مقدار متالوتئونین روده‌ای با گروه کنترل یکی شده و مقدار روی سرم این گروه با گروه کنترل یکی می‌شود. ولویتر ثابت کردکه روی از پایانه‌های فیبرهای خزه‌ای در هیپوکامپ ضمن تشنج آزاد می‌گردد (۲۲). ایمنزانو در مطالعه خود بیان کرد که محتوی روی در هیپوکامپ و آمیگدال بطور مشخصی در موش صرعی نسبت به گروه کنترل کمتر می‌باشد. مصرف غذای حاوی روی بالا در موشهای صرعی باعث کاهش بروز تشنج شده و نیز باعث افزایش میزان روی هیپوکامپ می‌گردد (۷). در مطالعه تانگ در سال ۱۹۹۱ و نیز مطالعه ایلهان در سال ۱۹۹۹ نتایج نشان دادند که روی موجود در مو در افراد صرعی بطور مشخصی کمتر ازگروه کنترل می‌باشد. بنابراین طبق نظر آنها افزایش میزان روی می‌تواند در کاهش میزان تشنج مؤثر باشد (۲۳,۲۴). این نتایج با نتایج ما تفاوت دارد و شاید یکی از علتهای تفاوت این باشد که مدت صرعی شدن به نحوی بوده که نگذاشته مقدار روی از پایانه‌های فیبرهای خزه‌ای هیپوکامپ آزاد شده و عمل توکسیک خود را به انجام برساند. باید توجه داشت که درآزمایشات حیوانات ۲ ماه کامل روی، دریافت کردند. به هرحال استنتاجات از نتایج بدست آمده توسط محققین فوق یک فرضیه است و نمی‌تواند چندان قابل استناد باشد.

آنچه مسلم است پنتوباربیتال که به عنوان آگونیست گیرنده گابا A عمل می‌کند با تسهیل عملکرد این گیرنده موجب هیپرپلاریزاسیون نورون بعلت ورود یون کلر بداخل سلول گردیده و از بروز تشنج جلوگیری می‌کند (۲۷-۲۵).

مکانیسم‌های یون روی بعنوان یک ریسک فاکتور برای افزایش اختلال تشنجی ممکن است بصورت موارد ذیل باشد:

۱- خوراندن سولفات روی خوراکی، نورونهای حاوی روی را برای رهایش ذخیره‌شان از یون تحریک می‌کند و تولید یک محیط توکسیک برای نورونهای مجاور، متابولیسم مغزی، از هم گسیختگی انتقال سیگنال در مغز و افزایش ضایعات مغزی می‌شود (۲۵,۲۶).

۲- اکسیژن فعال سلولی بعد از افزایش غلظت روی آزاد داخل سلولی افزایش می‌یابد و در نتیجه باعث از دست دادن پتانسیل غشاء میتوکندریایی می‌شود. کمبود پتانسیل غشایی یک فاکتور اصلی برای کاهش ساخت انرژی سلولی و از دست دادن ATP می‌باشد (۲۸,۲۹).

۳-تعویض کننده بیکربنات سلول عصبی (خارج کننده پروتون) بعد از افزایش غلظت روی خارج یا داخل سلولی مهار می‌شود که در نتیجه هوموستاز پروتون (اسید) مختل شده و pH داخل سلولی کاهش می‌یابد. pH پائین عمل نورونها را مختل کرده و باعث نکروز عصبی می‌گردد. افزایش روی خارج سلولی همچنین باعث اختلال عصبی و افزایش فرآیند تشنجی می‌شود (۳۰).

بعنوان نتیجه، در افزایش روی خارج سلولی، دپولاریزاسیون نورونی القاء می‌شود که ورود روی

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-10-30]

توکسیک به هر دو طرف غشاء پلاسمایی از طریق کانال کلسیمی دریچه‌دار ولتاژی (نوع N, L)، کانال کلسیمی دریچه‌دار لیگاندی و انتقال مدیاتوری تعویض‌کننده سدیم- کلسیم تسهیل می‌شود (۳۰). بعد از افزایش روی داخل سلولی در موارد بالا تعویض کننده بیکربنات مهار می شود و اسیدوز خارج سلولی بوجود می‌آید (۳۰). تجمع یون هیدروژن در فضای خارج سلولی توسط بیکربنات بافر می‌شود که تولید CO_2 و آب می‌کند که توسط انهیدریداز کربنیک کاتالیز می‌شود.

نتایج بدست آمده نشان می‌دهند که روی به همراه بیکوکولین یک نقش ریسک فاکتوری داشته و ارتباط معنی‌داری بین روی یا (روی+بیکوکولین) و اختلال تشنجی وجود دارد. عواملی که ذخایر روی پیش سیناپسی و رهایش روی را کاهش می‌دهند یک نقش آنتی ریسک فاکتوری مانند آگونیست گیرنده گابا A (پنتوباربیتال) دارند. بنابراین روی بعنوان عامل بدترکننده تشنج نمی‌تواند در درمان تشنج مؤثر باشد. آگونیستهای گیرنده گابا A (پنتوباربیتال) کاملاً قادر است که با اثرات تخریبی روی مقابله نماید.

نتیجه‌گیری

در مجموع نتیجه‌ای که از این مطالعه می‌شود بیانگر این است که روی، یک اثر ریسک فاکتوری و تشدید کننده صرع دارد که این اثر را آگونیست‌های گیرنده گابا مهار می‌کنند و آنتاگونیست‌های آن،آنرا تشدید می‌کنند که می‌تواند دلیلی باشد که روی، احتمالاً با اثر بر سیستم گابا عمل خود را به انجام می‌رساند.

References

1. Seyferied Thomas N, Glaser Gilbert HA. Review of mouse mutants as models of epilepsy. Epilepsia 1985; 26: 143-150.
2. Adams RD, Victor M, Rapper AH. Principles of neurology. 7th ed. Boston: MC Graw-Hill, 1997: 605-608.
3. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of neural science. 4th ed. New York: MC Graw-Hill, 2000: 910-911.
4. Niedermeyel E. The epilepsia: diagnosis and management. 2nd ed. Baltimere: Schwarzenberg. 1990: 83-85.
5. Macdonald RL, Jaideep K, Zipfel JG. Acute cellular alteration in the hippocampus after status epilepticus. Epilepsia 1999; 40(suppl): 9-20.
6. Kapur J, Macdonald RL. Rapid seizure-induced reduction of benzodiazepine and Zn sensitivity of hippocampal dentate granule cell GABA receptors. The J of Neuroscien 1997; 17: 1532-1540.
7. Menzano E, Carlen PL. Zinc deficiency and corticosteroids in the pathogenesis of alcoholic brain dysfunction-A. Review: Alcoholism. Clini and Experim Res 1994; 18: 892-901.
8. Fisher JL. A histidine residue in the extracellular N- terminal domain of the GABA, a receptor α_5 subunit regulates sensitivity to inhibition by zinc. Neuropharmaco 2002; 42: 922-928.
9. Redwell WS. Nutrition and diet therapy. 4 th ed. St louis: Mosby, 1997: 223-230.
10. Moreno CB, Gutierrez-Alvarez AM, Gonzalez-Reyes RE. Zinc and epilepsy: is there a causal relation between them? Rev Neurol 2006; 42(12): 754-9.
11. Coulter DA. Chronic epileptogenic cellular alterations in the limbic system after status epilepticus. Epilepsia 2000; 40 (suppl 1): 523-533.
12. Mathie A, Sutton GL, Clarke CE, Veale EL. Zinc and copper: pharmacological probes and endogenous modulators of neuronal excitability. Pharmacol Ther 2006; 111(3); 567-83.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-10-30]

13. Takeda A, Tamano H, Oku N. Involvement of unusual glutamate release in kainate-induced seizures in zinc-deficient adult rats. Epilepsy Res 2005; 66(1-3): 137-43.
14. Sunderman JR, Carrol JE. Measurment of serum calcium and magnesium by atomic absorption. The Am J of Clini Pathol 1965; 46: 302-311.
15. Banerjee P, Olsen RW, Snead OC. Zinc inhibition of gama aminobutyric acid, a receptor function is decerased in the cerebral cortex during pilocarpine induced status epilepticus. The J of Pharmacol and Experimented Therapeutics. 1999; 291: 361-366.
16. Fukahori M, Itoh M. Effects of dietary zinc status on seizure suseptibility and hippocampal zinc content in the EL (epileptic) mouse. Brain Res 1990; 529: 16-22.
17. Howell GA, Welch MG, Frederikson CJ. Stimulation-induced uptake and release of zinc in hipocampal slices. Nature 1984; 308: 736-738.
18. Reeves PG. Adaptation responses in rats to long-term feeding of high-Zinc diets: emphasis on intestinal metallothionein. The J of Nutritional Biochem 1995; 6(1): 48-54.
19. Ltsugi N, yasuaki A, Masahiro U. Influence of dietary zinc on convulsive seizures and hippocampal NADPH diaphorase-positive neurons in seizure susceptible EL mouse. Brain Res 1998; 789: 213-220.
20. Wensink J, Lenglet WJ, Xis RD. The effect of dietary zinc deficiency on the mossy fiber zinc content of the hippocampus. Histochem 1987; 87:65-69.
21. Assaf SY, Chung CH, Yang GY. Release of endogenous Zn from brain tissue during activity. Nature 1984; 308: 734-736.
22. Fukahori M, Ltoh M, Domagari K. Zinc content in discrete hippocampal and amygdaloid areas of the epilepsy (El) mouse and normal mice. Brain Res 1988; 455: 381-384.
23. Ilhan A, Park KH, Kalis S. Serum and hair trace element Levels in patients with epilepsy and healthy subjects: does the antiepileptic therapy affect the element concentration of hair. Eur J Neurol 1999; 6: 705-709.
24. Tang SM, Shon CH. Hair zinc and copper concentrant in patient with epilepsy. Epilepsia. 1991; 24: 94-97.
25. Henkin RI, Patten BM. A syndrome of acute Zinc loss. Arch Neuro 1975; 32: 745-751.
26. Minami A, Takeda A, Yamaide R, Okun D. Relationship between zinc and neurotransmitters released into the amygdalar extracellular space. Brain Res 2002; 936(1-2): 91-94.
27. Banerjee Pk, Olsen RW. Zinc inhibition of GABA receptore. J of Pharmacol Exp Ther. 1999; 291 (1): 361-366.
28. Dineley KE, Votyakova TV, Reynolds IJ. Zinc inhibition of cellular energy production: implications for mitochonderia and neurodegeneration. J of Neurochem 2003; (3): 563-570.
29. Rongel F, Schmid B, Elsaesser R. Antioxidants for CNS ischaemia and trauma expert their patients. Stroke 2001; 11(6): 987-997.
30. Dineley KE, Brocard JB, Reynolds IJ. Elevated intracellular zinc and altered proton homeostasis in forebrain neurons. Nearoscien 2002; 114 (2): 439-449.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-10-30]