

اثر استیل آل کارنیتین در جلوگیری از تحلیل نوروهای هیپوکمپ و جوانه زدن فیبرهای خزه‌ای در مدل تجربی صرع گیجگاهی در موش صحرایی

مهرداد روغنی^۱، توراندخت بلوچ نژاد مجرد^۲، سمیه پولادوند^۳

تاریخ دریافت 1393/04/18 تاریخ پذیرش 1393/06/30

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: صرع گیجگاهی به علت تغییرات ساختمانی و متابولیک در ناحیه هیپوکمپ شامل تحلیل رفتن نوروها می‌باشد. با توجه به اثر ضد تشنجی و حفاظت عصبی استیل آل کارنیتین، هدف بررسی حاضر تعیین اثر سودمند این ماده در جلوگیری از تغییرات بافتی در ناحیه هیپوکمپ در مدل تجربی صرع گیجگاهی بود.

مواد و روش کار: در این بررسی، ۳۲ موش صحرایی به چهار گروه یکسان شام، شام پیش تیمار شده با استیل آل کارنیتین، صرعی و صرعی پیش تیمار شده با استیل آل کارنیتین تقسیم شدند. برای صرعی نمودن حیوانات از تزریق داخل هیپوکمپی و یک‌طرفه‌ی اسید کاینیک به میزان ۴ میکروگرم برای هر موش استفاده شد. استیل آل کارنیتین به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت خوراکی و روزانه و به مدت ۳ روز تا زمان جراحی تجویز شد. در پایان کار، دو روش رنگ‌آمیزی نیسل و تیم در مورد برش‌های بافتی اجرا شد.

یافته‌ها: القا صرع با اسید کاینیک با یک رفتار تشنجی بارز همراه بود و پیش تیمار با استیل آل کارنیتین موجب کاهش معنی‌دار شدت حملات تشنجی شد ($p < 0.01$)، تراکم نوروهای نیسل در سه ناحیه CA1، CA3 و نافی هیپوکمپ در گروه صرعی شده یک کاهش معنی‌دار در مقایسه با گروه شام نشان داد ($p < 0.05$) و پیش‌درمان با استیل آل کارنیتین موجب افزایش معنی‌دار آن در دو ناحیه CA1 و CA3 گردید ($p < 0.05$)، از نظر شدت جوانه زدن فیبرهای خزه‌ای نیز در گروه صرعی شده، یک افزایش معنی‌دار نسبت به گروه شام مشاهده شد ($p < 0.05$) و پیش تیمار با استیل آل کارنیتین موجب کاهش معنی‌دار آن گردید ($p < 0.05$).

نتیجه‌گیری: تجویز استیل آل کارنیتین دارای اثر ضد صرعی می‌باشد، موجب حفظ تراکم نوروهای CA1 و CA3 هیپوکمپ می‌گردد و باعث کاهش شدت جوانه زدن در ناحیه دنداندار هیپوکمپ در مدل تجربی صرع گیجگاهی می‌گردد.

کلیدواژه‌ها: استیل آل کارنیتین، صرع، تشنج، هیپوکمپ، تحلیل رفتن نورو، جوانه زدن فیبرهای خزه‌ای

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و پنجم، شماره هشتم، ص ۷۲۶-۷۱۸، آبان ۱۳۹۳

آدرس مکاتبه: آدرس مکاتبه با نویسنده مسئول: تهران - بلوار کشاورز، خیابان شهید عبدالله زاده (دهکده)، پلاک ۳۱ - دانشکده پزشکی شاهد، گروه فیزیولوژی، تلفن: ۰۹۱۲۱۷۹۴۹۵۰

Email: mehjour@yahoo.com

مقدمه

آن خیره شدن و حرکات غیرارادی دهانی و گوارشی می‌باشد (۱-۳). از نظر علت ایجادکننده، این بیماری به تغییرات ساختمانی و متابولیک در ساختارهای گیجگاهی مغز نسبت داده می‌شود و با تحلیل رفتن هیپوکمپ و تغییرات عملکردی شامل کاهش جریان خون مغز و متابولیسم گلوکز در فواصل بین حملات و افزایش این

صرع گیجگاهی شایع‌ترین صرع موضعی در بزرگسالان محسوب می‌شود که به درمان‌های دارویی رایج مقاوم است و به علت وجود کانون‌های تخلیه مکرر در هیپوکمپ و یا آمیگدال رخ می‌دهد و تشنجات با از دست رفتن هوشیاری همراه بوده و علائم

^۱ استاد مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشگاه شاهد، تهران (نویسنده مسئول)

^۲ استاد گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

^۳ دانش‌آموخته دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد تهران

پارامترها در زمان حملات مشخص می‌شود (۵۰۴). با آنکه در طی سالیان اخیر داروهای جدید برای درمان و کنترل صرع و عوارض ناشی از آن ارائه شده است ولی کماکان برخی بیماران پاسخ مناسب به داروها نشان نداده و مصرف مزمن آن‌ها عملاً در جلوگیری از پیشرفت بیماری اثر مطلوب ندارد (۶). در همین ارتباط، توجه محققان به استفاده از مواد با منشأ طبیعی در درمان حفاظتی بیماری‌های عصبی معطوف شده است (۷). استیل آل کارنیتین یک ترکیب آمینواسیدی مشتق از لیزین و متیونین می‌باشد که نقش حائز اهمیتی در متابولیسم مواد غذایی به‌ویژه چربی‌ها دارد و به‌عنوان یک مکمل غذایی موردتوجه قرار گرفته است. در مورد این ماده اثرات ضد استرس اکسیداتیو، کاهش دهنده‌ی میزان آسیب مغزی به دنبال القا ایسکمی، ضد تشنجی در مدل تجربی صرع القاشده به پنتیلن تترازول، ضد آلزایمر و ضد پارکینسون مورد اثبات قرار گرفته است (۸-۱۳). با توجه به شباهت بالای مدل صرع القاشده توسط تزریق داخل هیپوکمپی اسید کاینیک با روند صرع لب گیجگاهی و اهمیت بالینی این نوع صرع (۱۴)، هدف بررسی حاضر تعیین اثر سودمند استیل آل کارنیتین در جلوگیری از تغییرات بافتی ناحیه هیپوکمپ در مدل تجربی صرع گیجگاهی القاشده با اسید کاینیک در موش صحرایی بود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه از ۳۲ سر موش صحرایی نر سفید نژاد ویستار (انستیتو پاستور، تهران) در محدوده وزنی ۲۶۰-۲۱۰ گرم استفاده شد. تمام حیوانات در دمای ۲۳-۲۱ درجه سانتی‌گراد در گروه‌های ۳ تا ۴ تایی در هر قفس قرار داده شدند. حیوانات آزادانه به آبلوله‌کشی و غذای مخصوص موش به مدت ۶ هفته دسترسی داشتند. در ضمن، بررسی بر اساس پروتکل‌ها و دستورالعمل‌های توصیه‌شده توسط انستیتو ملی بهداشت آمریکا برای نگهداری و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی به انجام رسید.

موش‌های صحرایی به تعداد ۳۲ سر به‌طور تصادفی به ۴ گروه یکسان (تعداد موش در هر گروه = ۸) Sham (جراحی کاذب)، شم دریافت‌کننده استیل آل کارنیتین، صرعی و صرعی دریافت‌کننده استیل آل کارنیتین تقسیم شدند. برای صرعی نمودن حیوانات از اسید کاینیک (سیگما، آمریکا) به میزان ۴ میکروگرم برای هر موش حل‌شده در محلول نرمال سالین تزریق‌شده به داخل ناحیه CA3 هیپوکامپ سمت راست با مختصات قدامی خلفی: ۴/۳ میلی‌متر، جانبی: ۴/۲ میلی‌متر و ونترال ۴/۲ تا ۴/۴ میلی‌متر زیر سطح جمجمه (۱۵) با استفاده از سرنگ هامیلتون (با حجم تزریق ۵ میکرولیتر) و به روش استریوتاکسی و بیهوشی با مخلوط کتامین

(۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و گزیزلازین (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) استفاده شد. گروه شم نیز فقط محلول سالین را با همان حجم دریافت نمود. استیل آل کارنیتین (سیگما، آمریکا) به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌طور روزانه با استفاده از سوزن گاوژ و از سه روز قبل از جراحی تا زمان جراحی تجویز شد. پس از گذشت ۴ هفته، موش‌ها از نظر رفتار تشنجی بر اساس تقسیم‌بندی راسین (رتبه‌بندی از صفر تا پنج) در یک فاصله زمانی چهارساعته با استفاده از دوربین ثبت رفتار و انتقال داده‌ها به کامپیوتر مورد ارزیابی دقیق قرار گرفتند. در این خصوص، نمره صفر برای عدم مشاهده پاسخ، نمره یک برای مانیتینگ، چشمک زدن و یا کلونوس صورت در حد خفیف، نمره دو برای تکان دادن سر و یا کلونوس‌های متعدد در ناحیه سر، نمره سه برای پرش‌های میوکلونیک در اندام‌های حرکتی جلو، نمره چهار برای تشنجات کلونیک در اندام حرکتی جلویی و بلند شدن بر روی دو پا و نمره پنج برای تشنجات کلونیک و سرتاسری در بدن و از دست رفتن تعادل لحاظ در نظر گرفته شد (۱۵). در ادامه، آزمایشات بعدی در مورد آن‌ها انجام شد.

پرفیوژن از طریق قلب:

موش‌ها توسط کتامین به طور عمیق بیهوش شده، شریان آئورت نزولی بسته شد (۱۵) تا محلول فیکساتیو فقط در قسمت‌های بالایی بدن موش جریان یابد. دو واحد هپارین ۱ درصد به بطن چپ موش‌ها نیز تزریق گردید. کانول ست پرفیوژن وارد بطن چپ شد و ۱۰۰ میلی لیتر نرمال سالین و بعد از آن ۵۰ میلی لیتر محلول سولفید سدیم ۱/۲ درصد (مرک، آلمان) و فسفات سدیم دی بازیک ۱ درصد (مرک، آلمان) و در ادامه ۱۰۰-۲۰۰ میلی لیتر محلول پارافرمالدئید ۴ درصد (مرک، آلمان) در بافر فسفات ۰/۱ مولار عبور داده شد (۱۵). با خارج نمودن مغز از جمجمه، به مدت ۲-۳ روز در محلول فیکساتیو بالا قرار داده شد. برشگیری:

برشگیری به وسیله دستگاه میکروتوم فریزینگ (لایکا، آلمان) انجام شد. نمونه‌ها به مدت ۲ روز در محلول سوکروز ۳۰ درصد (مرک، آلمان) قرار گرفتند تا از آسیب بافتی ناشی از سرما جلوگیری به عمل آید. با جدا نمودن بلوک مغز حاوی هیپوکامپ از سایر قسمت‌های مغز، برش‌ها با ضخامت ۲۰ میکرون تهیه گردید که به روی لام‌های ژلاتینه منتقل شدند.

رنگ‌آمیزی نیسل:

مراحل رنگ‌آمیزی شامل آبدهی، قرار دادن نمونه‌ها در رنگ کرزیل ویوله (سیگما) ۰/۱ درصد به مدت ۵-۳ دقیقه، آبگیری و شفاف سازی بود. پس از طی این مراحل، لامل گذاری با استفاده از چسب انتلان (مرک، آلمان) انجام شد.

رنگ آمیزی تیم:

رنگ‌آمیزی تیم: مورد هر حیوان نیز شمارش برای حداقل دو برش انجام شد (۱۵). مراحل رنگ‌آمیزی شامل آبدهی، قرار دادن نمونه‌ها در محلول کاری تیم حاوی H_2O و H_2O_2 ۵۰ درصد (۱۸۰ میلی لیتر، ۳۰ میلی لیتر بافر سدیم سیترات ۲ مولار، ۹۰ میلی لیتر محلول هیدروکینون ۵/۶ درصد و محلول نیلرزول ۱ قریباً ۱۰ میلی لیتر) و H_2O ۱۰۰ میلی لیتر بود (۱۵). (SEM) بیان گردید. پس از تائید توزیع نرمال داده‌ها، از آزمون

شمارش نوری:

برای شمارش نوروני، برش‌های ناحیه هیپوکمپ در محدوده ۴/۴ mm الی ۶/۲ mm اینتراورال اطلس پاکسینوز و واتسون مورد تست‌های رفتاری و بافتی استفاده گردید. در تمام بررسی‌ها $p < 0/05$ به‌عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

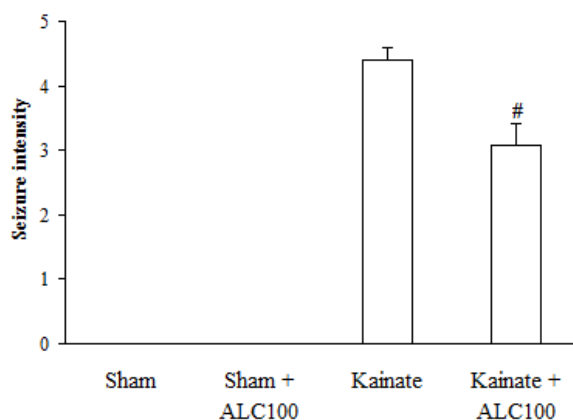
برای شمارش نورونی، برش‌های ناحیه هیپوکمپ در محدوده ۴/۴ mm الی ۶/۲ mm اینتراورال اطلس پاکسینوز و واتسون مورد بررسی قرار گرفتند. تعداد نورون‌های واقع در بخش‌های CA1، CA3 و نافی هیپوکمپ در واحد سطح در بزرگنمایی ۴۰۰X شمارش شدند. در مورد هر حیوان، شمارش برای حداقل چهار برش (که از هم حداقل ۸۰ میکرومتر فاصله داشتند) انجام شد و نورون‌های نیسل با محدوده سیتوپلاسمی واضح شمارش گردیدند (۱۵).

انديس، ٽيم:

برای محاسبه این اندیس، مساحت ناحیه دنداندار حاوی گرانول‌های تیم اندازه گیری شد و بر طول این ناحیه تقسیم گردید و جواب حاصله بدون ذکر واحد به صورت مطلق گزارش شد. در

یافته‌ها

نمودار ۱ نتایج مربوط به کمیت رفتار تشنجی حیوان را بر اساس تقسیم‌بندی راسین (رتبه‌بندی از ۰ تا ۵) در گروه‌های مختلف نشان می‌دهد. در این خصوص در گروه شم و پیش تیمار شده با استیل آل کارنیتین عملاً هیچ گونه رفتار تشنجی در حیوانات مشاهده نشد. در گروه صرعی شده با اسید کاینیک یک رفتار تشنجی بارز مشاهده شد و پیش تیمار با استیل آل کارنیتین در دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم باعث کاهش معنی‌دار رفتار تشنجی حیوانات شد ($p < 0.01$).



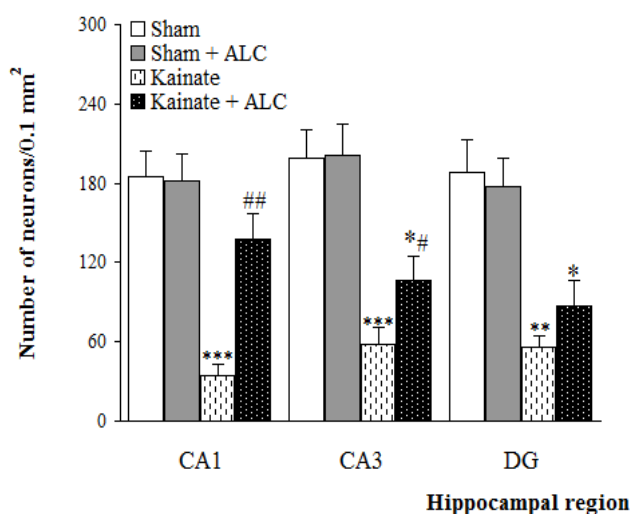
نمودار (۱): رفتار تشنجی در گروه‌های مختلف پس از گذشت ۴ هفته. در دو گروه شم و شم پیش تیمار شده با استیل آل کارنیتین رفتار تشنجی مشاهده نشد و در گروه کائنات پیش تیمار شده با استیل آل کارنیتین رفتار تشنجی از گروه کائنات به‌طور معنی‌دار کمتر بود.

$P < 0.01$ (در مقایسه با گروه کائنات)

گروه صرعی و تیمار شده با استیل آل کارنیتین به میزان ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وضعیت بهتری از این نظر وجود داشت (شکل های ۱ و ۲). از نظر تراکم سلولی نیز، تیمار گروه شم با استیل آل کارنیتین تغییر محسوس و معنی دار در هیچیک از نواحی بوجود نیاورد، در گروه صرعی شده با اسید کاینیک یک کاهش بارز و معنی دار تراکم نورونی در هر سه ناحیه مشاهده گردید ($p < 0.05$ - 0.01) و پیش درمان با استیل آل کارنیتین نیز موجب افزایش معنی دار تراکم نورونی در دو ناحیه CA1 و

در بررسی بافت شناسی با روش رنگ آمیزی نیسل و استفاده از رنگ کرزیل ویوله، در گروه شم، در هر سه ناحیه CA1 و CA3 و نافی هیپوکمپ، نورون های هرمی با هسته های گرد، هستک های برجسته و سیتوپلاسم واضح قابل مشاهده بودند، در گروه شم تیمار شده با استیل آل کارنتین تغییر خاصی از این نظر مشاهده نشد، در گروه صرعی شده با اسید کاینیک اندازه نورون ها کوچک تر، هسته ها چروکیده، هستک ها غیر واضح و محدوده سیتوپلاسمی سلول نیز در بیشتر موارد خوب مشخص نبود و در

CA3 در مقایسه با گروه صرعی شده گردید ($p < 0.05$) و در مورد ناحیه نافی نیز چنین افزایشی را به دنبال نداشت (نمودار ۲).



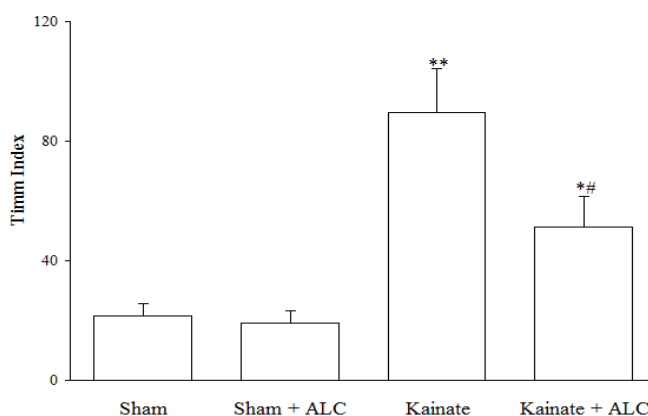
نمودار (۲): تراکم نورون‌های نیسل در نواحی مختلف هیپوکمپ در گروه‌های مختلف پس از گذشت ۴ هفته.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (در مقایسه با گروه شم)

$p < 0.05$, ## $p < 0.01$ (در مقایسه با گروه کائنتات)

گروه صرعی شده با اسید کاینیک (کائنتات) افزایش بارز و معنی‌دار این اندیس در مقایسه با گروه شم مشاهده گردید ($p < 0.05$) و پیش تیمار موش‌های صرعی شده با استیل آل کارنیتین موجب کاهش معنی‌دار این پارامتر گردید ($p < 0.05$) که نشان دهنده جوانه زدن کمتر در این گروه می‌باشد.

در این بررسی برای بررسی شدت جوانه زدن فیبرهای خزه‌ای در ناحیه نافی هیپوکمپ از روش رنگ‌آمیزی تیم با نیترات نقره استفاده شد و در این رابطه اندیس تیم محاسبه شد (نمودار ۳ و شکل ۳). در گروه شم تیمار شده با استیل آل کارنیتین از نظر این اندیس تغییر معنی‌دار در مقایسه با گروه شم مشاهده نگردید، در

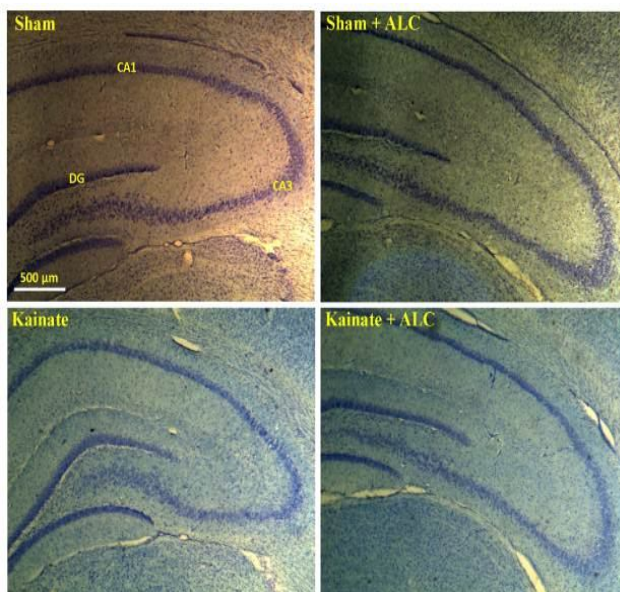


نمودار (۳): اندیس تیم در ناحیه دندان‌دار هیپوکمپ در در گروه‌های مختلف پس از گذشت ۴ هفته. اندیس تیم در گروه کائنتات یک

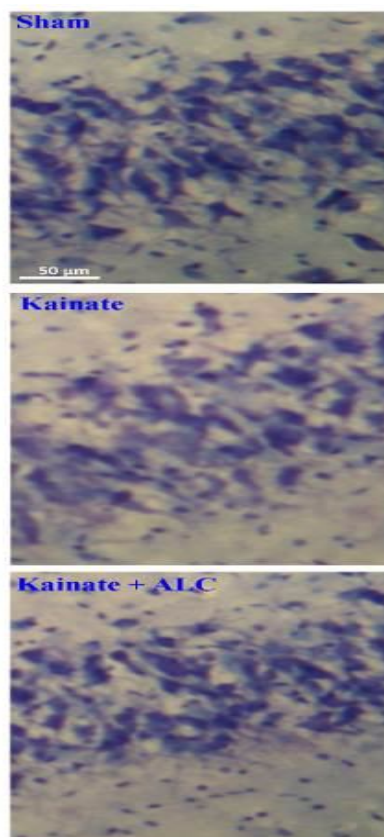
افزایش بارز و معنی‌دار نشان داد و این اندیس در گروه کائنتات پیش تیمار شده با استیل آل کارنیتین کمتر بود.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (در مقایسه با گروه کائنتات)

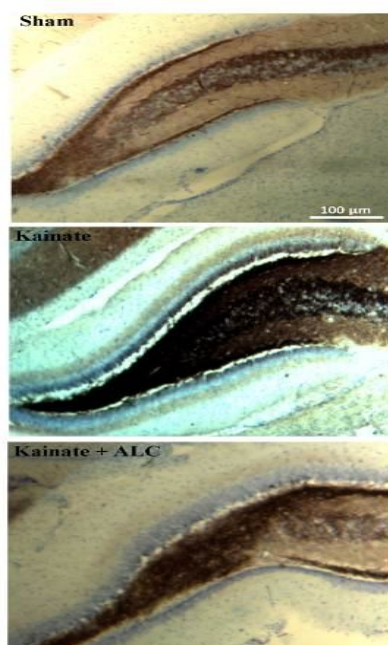
$p < 0.05$ (در مقایسه با گروه کائنتات پیش تیمار شده با استیل آل کارنیتین)



شکل (۱): عکس میکروسکوپ نوری از نواحی مختلف هیپوکمپ گروه‌های مختلف رنگ‌آمیزی شده با کرزیل ویوله. در گروه شم پیش تیمار شده با استیل آل کارنیتین تغییر محسوس مشاهده نشد، در گروه کائنات یک کاهش نورونی در هر سه ناحیه CA1 و CA3 و نافی هیپوکمپ مشاهده شد و این کاهش در گروه کائنات پیش تیمار شده با استیل آل کارنیتین کمتر بود. بار = ۵۰۰ میکرومتر



شکل (۲): عکس میکروسکوپ نوری از ناحیه CA3 هیپوکمپ گروه‌های مختلف رنگ‌آمیزی شده با کرزیل ویوله در درشت نمایی بالا. در گروه کائنات یک کاهش نورونی مشاهده شد و این کاهش در گروه کائنات پیش تیمار شده با استیل آل کارنیتین کمتر بود. بار = ۵۰ میکرومتر



شکل (۳): عکس میکروسکوپ نوری از ناحیه دنداندار هیپوکمپ گروه‌های مختلف رنگ‌آمیزی شده با روش تیم. در گروه کائنات در اطراف ناحیه دنداندار یک لایه تیره رنگ به طور واضح مشاهده می‌شود و در گروه کائنات پیش تیمار شده با استیل آل کارنیتین مساحت این ناحیه کمتر می‌باشد. بار = ۱۰۰ میکرومتر

بحث

نتایج این تحقیق نشان داد که القا صرع با تزریق داخل هیپوکمپی اسید کاینیک با یک رفتار تشنجی بارز همراه بوده، تجویز استیل آل کارنیتین موجب کاهش معنی‌دار شدت حملات تشنجی شد، تراکم نورون‌های نیسل در سه ناحیه CA1، CA3 و نافی هیپوکمپ در گروه صرعی شده یک کاهش معنی‌دار در مقایسه با گروه شم نشان داد و پیش‌درمان با استیل آل کارنیتین موجب افزایش معنی‌دار آن در دو ناحیه CA1 و CA3 گردید، از نظر شدت اسپروتینگ فیبرهای خزه‌ای نیز در گروه صرعی شده یک افزایش معنی‌دار نسبت به گروه شم مشاهده شد و پیش‌درمان با استیل آل کارنیتین موجب کاهش معنی‌دار آن گردید. بعلاوه، پیش‌درمان گروه شم با استیل آل کارنیتین تغییر معنی‌دار از نظر تراکم نورونی و شدت اسپروتینگ فیبرهای خزه‌ای در ناحیه هیپوکمپ بوجود نیاورد.

نتایج تحقیقات قبلی نشان می‌دهد که در بیماران مبتلا به صرع لب گیجگاهی و در مدل حیوانی آن القا شده توسط تزریق داخل هیپوکمپی اسید کاینیک و یا مواد با خاصیت سمیت تحریکی، به علت آسیب نورون‌های هدف (تحلیل رفتن نورون‌های پیرامیدال CA3 و سلول‌های نافی شکنج دنداندار ای) جوانه زدن فیبرهای آوران گلوتاماترژیک از ناحیه شکنج دنداندار ای موسوم به

فیبرهای خزه‌ای رخ می‌دهد که از نظر هیستوپاتولوژی جزء مشخصات مدل‌های حیوانی صرع لب گیجگاهی می‌باشد که این می‌تواند موجب تشدید فعالیت مسیرهای گلوتاماترژیک در آن ناحیه هیپوکمپ گردد که خود را به صورت درجات مختلف از حملات صرع با توجه به شدت آسیب نشان دهد که در تحقیق حاضر بدست آمد و با نتایج مطالعات قبلی در این حوزه مطابقت داشت (۱۵، ۱۶).

در خصوص اثرات سودمند استیل آل کارنیتین در این بررسی، مشخص شده است که مواد با خاصیت حذف‌کنندگی رادیکال‌های آزاد (آنتی اکسیدانت‌ها) قادر به اعمال اثرات ضد صرعی در بدن می‌باشند (۱۸-۱۶). نتایج بررسی‌های قبلی نشان می‌دهد که آنتی اکسیدانت‌ها از طریق کاهش دادن استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی ناشی از تشدید تشکیل رادیکال‌های آزاد اکسیژن در نواحی دخیل در پاتوژنز صرع شامل هیپوکمپ موجب کاهش شدت و احتمال رخداد حملات صرع در حیوانات آزمایشگاهی می‌گردند (۱۹). در همین ارتباط مطالعات قبلی نشان داده است که ترکیبات آنتی اکسیدانتی می‌توانند از طریق افزایش دادن پایداری غشاهای سلولی موجب افزایش مقاومت نورون‌ها در برابر آسیب اکسیداتیو گردند و از طرفی ظرفیت آنتی اکسیدانتی

عملکردی سیتوکروم اکسیداز جلوگیری نموده و سطح ترکیبات فسفات دار پر انرژی و نیتریک اکسید را در نواحی مختلف مغز به‌ویژه ناحیه هیپوکمپ کاهش دهند (۲۳) که این موجب کاهش شدت آسیب نورونی به دنبال تزریق ماده سمی اسید کاینیک بداخل مغز می‌گردد که در نتیجه تغییرات پلاستیسیته کمتری در ناحیه هیپوکمپ رخ می‌دهد و این با شدت و دفعات کمتر حملات تشنجی خود را نشان می‌دهد.

از محدودیت‌های بررسی حاضر می‌توان به کوتاه مدت بودن بررسی رفتار تشنجی در حیوانات، عدم انجام بررسی‌های ملکولی در خصوص وقایع آپوپتوز و آستروگلیوز به دنبال تزریق داخل هیپوکمپی اسید کاینیک و اثر بخشی استیل آل کارنیتین در این رابطه و بررسی اثر بخشی تجویز این ماده به دنبال القا مدل تجربی صرع اشاره نمود.

به‌طور خلاصه، پیش تیمار با استیل آل کارنیتین دارای اثر ضد تشنجی می‌باشد، موجب حفظ تراکم نورونی در نواحی CA1 و CA3 هیپوکمپ می‌گردد و باعث کاهش شدت جوانه زدن در ناحیه دندانه‌دار هیپوکمپ در مدل تجربی صرع لب گیجگاهی القاشده با اسید کاینیک می‌گردد.

تقدیر و تشکر

پژوهش حاضر حاصل پایان نامه دانشجوی پزشکی مصوب معاونت پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد در سال ۱۳۹۰ می‌باشد و با حمایت مالی این دانشگاه به انجام رسیده است که بدینوسیله تشکر می‌گردد.

مغز را در برابر آسیب اکسیداتیو افزایش دهند (۱۹). همین مکانیسم احتمالاً می‌تواند در مورد اثرات حفاظتی استیل آل کارنیتین در مدل صرع القاشده توسط اسید کاینیک در این تحقیق مطرح باشد. در تحقیقی مرتبط که توسط بلوچ نژاد و همکاران در مورد اثر بخشی کوآنزیم Q10 در همین مدل صرع استفاده شد مشخص گردید بخشی از اثرات سودمند آن به علت خاصیت آنتی اکسیدانی آن می‌باشد (۱۵) که همین مورد در رابطه با استیل آل کارنیتین نیز مطرح می‌باشد هر چند خود به تحقیقات بیشتر نیاز دارد. همچنین معلوم شده است که در حالت صرع اوتوفازی در برخی نواحی مغز افزایش می‌یابد و ترکیبات با خاصیت آنتی اکسیدانی می‌توانند در جهت کاهش اوتوفازی و مرگ نورونی عمل نمایند (۲۰). در تائید این گفته مطالعه ای آنادورای و همکاران در سال ۲۰۱۱ (۲۱) نشان داد که استیل آل کارنیتین قادر به پیشگیری از استرس اکسیداتیو ناشی از تتراکلریدکربن در موش‌های صحرایی می‌باشد که از این نظر مشابه آنتی اکسیدانت های طبیعی نظیر ویتامین E عمل می‌نماید. بعلاوه، بخشی از اثر سودمند استیل آل کارنیتین را احتمالاً می‌توان به اثرات حفاظتی آن در جلوگیری از آسیب نورون‌های هیپوکمپ به دنبال تزریق اسید کاینیک نسبت داد که این با کاهش دادن شدت جوانه زدن فیبرهای خزه‌ای در روزهای بعد، رفتار تشنجی کمتری را به دنبال دارد. در این رابطه اثرات نوروزروتکتیو این ماده قبلاً توسط هتا و همکاران در سال ۲۰۱۱ در محافظت عصبی در مدل تجربی هیپوکسی القاشده مورد تائید قرار گرفته است (۲۲). بعلاوه، مشخص شده است که آنتی‌اکسیدانت‌ها می‌توانند از بروز اختلال

References:

- Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy Res* 2009; 85(1):31-45.
- Riviello JJ. Classification of seizures and epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003; 3(4):325-31.
- McHugh JC, Delanty N. Epidemiology and classification of epilepsy: gender comparisons. *Int Rev Neurobiol* 2008; 83:11-26.
- Jefferys JG. Advances in understanding basic mechanisms of epilepsy and seizures. *Seizure* 2010;19(10):638-46.
- Dichter MA. Emerging concepts in the pathogenesis of epilepsy and epileptogenesis. *Arch Neurol* 2009; 66(4):443-7.
- Beghi E. Treating epilepsy across its different stages. *Ther Adv Neurol Disord* 2010; 3(2):85-92.
- Kim HG, Oh MS. Natural products as potential anticonvulsants: caffeoylquinic acids. *Arch Pharm Res* 2012; 35(3): 389-92.
- Abdul HM, Calabrese V, Calvani M, Butterfield DA. Acetyl-L-carnitine-induced up-regulation of heat shock proteins protects cortical neurons against amyloid-beta peptide 1-42-mediated oxidative stress and neurotoxicity: implications for Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 2006; 84(2):398-408.

9. Yasui F, Matsugo S, Ishibashi M, Kajita T, Ezashi Y, Oomura Y, et al. Effects of chronic acetyl-L-carnitine treatment on brain lipid hydroperoxide level and passive avoidance learning in senescence-accelerated mice. *Neurosci Lett* 2002; 334(3): 177-80.
10. Vivoli E, Di Cesare Mannelli L, Salvicchi A, Bartolini A, Koverech A, Nicolai R, et al. Acetyl-L-carnitine increases artemin level and prevents neurotrophic factor alterations during neuropathy. *Neuroscience* 2010; 167(4):1168-74.
11. Di Cesare Mannelli L, Ghelardini C, Toscano A, Pacini A, Bartolini A. The neuropathy-protective agent acetyl-L-carnitine activates protein kinase C-gamma and MAPKs in a rat model of neuropathic pain. *Neuroscience* 2010;165(4):1345-52.
12. Barhwal K, Hota SK, Jain V, Prasad D, Singh SB, Ilavazhagan G. Acetyl-L-carnitine (ALCAR) prevents hypobaric hypoxia-induced spatial memory impairment through extracellular related kinase-mediated nuclear factor erythroid 2-related factor 2 phosphorylation. *Neuroscience* 2009; 161(2):501-14.
13. Kobayashi S, Iwamoto M, Kon K, Waki H, Ando S, Tanaka Y. Acetyl-L-carnitine improves aged brain function. *Geriatr Gerontol Int.* 2010;10 Suppl 1: S99-106.
14. Miltiadous P, Stamatakis A, Koutsoudaki PN, Tiniakos DG, Stylianopoulou F. IGF-I ameliorates hippocampal neurodegeneration and protects against cognitive deficits in an animal model of temporal lobe epilepsy. *Exp Neurol* 2011; 231(2): 223-35.
15. Baluchnejadmojarad T, Roghani M. Coenzyme Q10 ameliorates neurodegeneration, mossy fiber sprouting, and oxidative stress in intrahippocampal kainate model of temporal lobe epilepsy in rat. *J Mol Neurosci* 2013; 49(1): 194-201.
16. Xie C, Sun J, Qiao W, Lu D, Wei L, Na M, et al. Administration of simvastatin after kainic acid-induced status epilepticus restrains chronic temporal lobe epilepsy. *PLoS One* 2011; 6(9): e24966.
17. Wu Z, Xu Q, Zhang L, Kong D, Ma R, Wang L. Protective effect of resveratrol against kainate-induced temporal lobe epilepsy in rats. *Neurochem Res.* 2009; 34(8): 1393-400.
18. Shi X, Yao BZ, Liu D. Lipoprotein lipase expression in the hippocampus and its effects on vitamin E levels in rats with epilepsy. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2010; 12: 377-81.
19. Naziroglu M, Kutluhan S, Uuz AC, Celik O, Bal R, Butterworth PJ. Topiramate and vitamin e modulate the electroencephalographic records, brain microsomal and blood antioxidant redox system in pentylenetetrazol-induced seizure of rats. *J Membr Biol* 2009;229:131-40.
20. Cao L, Xu J, Lin Y, Zhao X, Liu X, Chi Z. Autophagy is upregulated in rats with status epilepticus and partly inhibited by Vitamin E. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 379: 949-53.
21. Annadurai T, Vigneshwari S, Thirukumaran R, Thomas PA, Geraldine P. Acetyl-L -carnitine prevents carbon tetrachloride-induced oxidative stress in various tissues of Wistar rats. *J Physiol Biochem* 2011, 67(4):519-30.
22. Hota KB, Hota SK, Chaurasia OP, Singh SB. Acetyl-L-carnitine-mediated neuroprotection during hypoxia is attributed to ERK1/2-Nrf2-regulated mitochondrial biosynthesis. *Hippocampus* 2012, 22(4):723-36.
23. Navarro A, Bandez MJ, Lopez-Cepero JM, Gómez C, Boveris A. High doses of vitamin E improves mitochondrial dysfunction in rat hippocampus and frontal cortex upon aging. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;300(4):R827-34

THE EFFECT OF ACETYL L CARNITINE ON PREVENTION OF HIPPOCAMPAL NEURODEGENERATION AND MOSSY FIBER SPROUTING IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF TEMPORAL LOBE EPILEPSY IN RAT

Mehrdad Roghani^{*1}, Tourandokht Baluchnejadmojarad², Somaye Pooladvand³

Received: 9 Jul , 2014; Accepted: 21 Sep , 2014

Abstract

Background & Aims: Temporal lobe epilepsy is due to structural and metabolic changes in hippocampus including marked degeneration of neurons. Considering some evidences on antiepileptic and neuroprotective activity of acetyl L carnitine (ALC), this study was undertaken to evaluate the preventive effect of ALC on structural changes in hippocampus in an experimental model of temporal lobe epilepsy.

Materials & Methods: In this study, 32 rats were divided into sham, ALC-pretreated sham, epileptic, and ALC-pretreated epileptic group. Rat model of epilepsy was induced by unilateral intrahippocampal administration of 4 µg of kainic acid per rat. Rats received ALC (100 mg/kg, p.o) daily for 3 days before surgery. Finally, brain sections were stained with Nissl and Timm methods.

Results: The induction of epilepsy was followed by a prominent seizure and ALC pretreatment attenuated seizure intensity ($p < 0.01$). In addition, density of Nissl-stained neurons in CA1, CA3, and dentate regions of hippocampus was significantly lower in epileptic rats versus sham group ($P < 0.005-0.001$) and ALC pretreatment significantly increased it in CA1 and CA3 regions ($p < 0.05-0.01$). Regarding mossy fiber sprouting, epileptic rats showed a higher degree of sprouting as compared to sham group ($p < 0.005$) and ALC treatment significantly lowered it ($p < 0.05$).

Conclusion: ALC administration has an antiepileptic activity; it preserves neurons in CA1 and CA3 regions, and lowers mossy fiber sprouting in dentate gyrus of hippocampus in kainate-induced epileptic animals.

Keywords: Acetyl L carnitine, Epilepsy, Seizure, Hippocampus, Neurodegeneration, Mossy fiber sprouting

Address: Department of Physiology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, **Tel:** +98 9121794950

Email: mehjour@yahoo.com

SOURCE: URMIA MED J 2014; 25(8): 726 ISSN: 1027-3727

¹ Professor, Neurophysiology Research Center, Shahed University, Tehran, Iran (Corresponding Author)

² Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Medical Graduate, School of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran