

ارتباط سطح پلاسمایی تستوسترون با تشنجات صرع گونه حاصل از پنتیلین تترازول در رت های نر طبیعی، تیمار شده با تستوسترون و گنادکتومی شده

چکیده:

مقدمه و هدف: غلظت آندروژن ها در مردان مصروع تحت درمان با داروهای ضدصرع، به طور قابل توجهی کاهش می یابد که خود می تواند منجر به کاهش فعالیت های جنسی این افراد گردد. علی رغم تحقیقات گسترده در مورد تأثیر داروهای ضد صرع بر غلظت آندروژن ها، اثر احتمالی آندروژن ها بر حملات تشنجی، موضوعی است که همچنان نیازمند توجه پژوهشگران علوم زیستی می باشد. بدین منظور در پژوهش حاضر، اثرات سطح پلاسمایی هورمون تستوسترون در سه حالت؛ طبیعی، افزایش یافته و کاهش یافته بر حملات صرعی شکل حاصل از تزریق پنتیلین تترازول در رت های نر نژاد ویستار مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها: این مطالعه تجربی در گروه زیست شناسی دانشکده علوم دانشگاه فردوسی مشهد بر روی ۷۵ عدد رت نر ویستار در گروه هایی با ۵ تکرار در سال ۱۳۸۰ انجام شد. در گروه آزمایش ۱، تزریق عضلانی تستوسترون با دوز ۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و پس از دو ساعت، تزریق داخل صفاقی پنتیلین تترازول با دوز ۲۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، در گروه آزمایش ۲، تزریق عضلانی تستوسترون با دوز ۰/۰۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۱۰ روز و سپس تزریق پنتیلین تترازول، در گروه کنترل ۱ و ۲، تیمار با روغن کنجد در دوز های مشابه گروه آزمایش و سپس تزریق پنتیلین تترازول، در گروه آزمایش ۳، یک بار تزریق پنتیلین تترازول برای کنترل پاسخ تشنجی و سپس گنادکتومی و تیمار ۱۰ روزه با تستوسترون و تزریق مجدد پنتیلین تترازول برای سنجش حملات تشنجی انجام شد. در تمام گروهها مراحل رفتاری پنجگانه آزمون مرحله ای پنتیلین تترازول به طور دقیق بررسی و ثبت گردید. آنالیز آماری یافته ها با استفاده از نرم افزار استات و آنالیز واریانس یکطرفه و توکی صورت گرفت.

یافته ها: نتایج نشان می دهند که افزایش سطح پلاسمایی تستوسترون در کاهش یا تعدیل حملات تشنجی بی تأثیر بوده، لیکن کاهش سطح پلاسمایی تستوسترون موجب تشدید حملات تشنجی خفیف ($p < 0.001$) و افزایش دوره زمانی حملات جنرالیزه تونیک - کلونیک ($p < 0.05$) می گردد.

نتیجه گیری: از تحلیل نتایج چنین بر می آید که تستوسترون در محدوده نرمال، دارای اثرات ضد تشنجی است که احتمالاً متابولیت های نورواستروئیدی تستوسترون با تأثیر بر گیرنده های آلفای گاما آمینو بوتیریک اسید در این روند، نقش اساسی ایفا می نمایند.

واژه های کلیدی: صرع، آندروژن، تستوسترون، پنتیلین تترازول، رت

رویا جاجوندیان*

نور محمد براهونی مقدم**

دکتر علی مقیمی***

دکتر مرتضی بهنام رسولی****

*کارشناس ارشد فیزیولوژی جانوری، مربی و عضو هیئت علمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد،

دانشکده پرستاری و مامایی

**کارشناس ارشد فیزیولوژی، مربی دانشگاه

فردوسی مشهد، دانشکده علوم پایه،

گروه زیست شناسی

***دکترای نوروفیزیولوژی، دانشیار و عضو هیئت

علمی دانشگاه فردوسی مشهد، دانشکده علوم پایه،

گروه زیست شناسی

****دکترای فیزیولوژی، استاد و عضو هیئت علمی

دانشگاه فردوسی مشهد، دانشکده علوم پایه،

گروه زیست شناسی

تاریخ وصول: ۱۳۸۳/۱۲/۲۴

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۴/۲/۲۵

مؤلف مسئول: رویا جاجوندیان

پست الکترونیکی: jajvandian@gmail.com

مقدمه

صرع شامل گروهی از اختلالات ناشی از فعالیت الکتریکی غیرطبیعی مغز است که با تغییرات مزمن، عود کننده و ناگهانی عملکرد عصبی مشخص می شوند. هر دوره اختلالات عملکرد عصبی، یک حمله تشنجی خوانده می شود. تداخل بین سیستم آندوکراین با صرع و داروهای ضد صرع پیچیده است. بیماری صرع به خودی خود ممکن است بر روی تعادل هورمون ها اثر بگذارد و هورمون ها نیز می توانند بر فعالیت حمله اثر بگذارند. به علاوه داروهای ضد صرع نیز غلظت هورمون ها را تغییر می دهند [۱].

حدود ۵۰ میلیون نفر در جهان و نزدیک به ۶۰۰ هزار نفر در ایران از بیماری صرع رنج می برند. رشد فزاینده بیماری که سالانه حدود ۴۰ نفر از هر ۱۰۰ هزار نفر را مبتلا می سازد از یک سو و صعب العلاج بودن یا عدم توقف کامل حملات در شماری از مبتلایان از سوی دیگر، ضرورت تحقیقات بیشتر در این گستره از دانش فیزیوپاتولوژی سیستم عصبی را خاطر نشان می سازد. بیشترین شمار مبتلایان در بین کودکان و سالخوردگان دیده می شود و نتایج آماری حاکی از بیشتر بودن میزان مبتلایان مرد نسبت به زنان مصروع است [۲ و ۱].

در بررسی تاریخچه کلینیکی صرع، دو نکته قابل توجه دیده می شود؛ نخست آن که تجویز

داروهای ضد صرع، سبب تغییر سطوح پلاسمایی هورمون های جنسی می شود و این پدیده به طور بسیار مشخص و واضحی در سطح سنجش پلاسمایی آندروژن های مردان مصروع تحت درمان دارویی ثابت شده است. کمبود آندروژن ها، به خصوص تستوسترون در بین مردان مبتلا به صرع، عارضه ای بسیار شایع است که خود با افزایش فراوانی حملات تشنجی همراه می باشد. طبق گزارش بسیاری از پژوهشگران، در مردان مصروع تحت درمان دارویی، غلظت تستوسترون آزاد سرم کاهش می یابد، لیکن غلظت هورمون لوتئینی کننده، هورمون محرکه فولیکولی، پرولاکتین و هورمون جنسی متصل به هموگلوبین تغییر نمی یابد که در نهایت با بروز نشانه های ناتوانی جنسی توأم خواهد بود [۳ و ۴].

گزارش ها و تحقیقات متعدد نشان دهنده کاهش فعالیت های جنسی مردان مبتلا به صرع تحت درمان دارویی می باشند که عمدتاً به تغییرات هورمون های جنسی نسبت داده شده است، هرچند دلایل دیگری نیز می تواند در این پدیده دخیل باشد، لیکن تأثیر داروهای ضد صرع در تغییرات هورمونی و به ویژه کاهش سطح پلاسمایی آندروژن ها مورد توافق اکثر محققین است. داروهای ضد صرع ممکن است طی چند روند به کاهش سطح تستوسترون آزاد منجر شوند که می توان به القای سنتز آنزیم آروماتاز و در نتیجه افزایش تبدیل تستوسترون به استروژن

پنجگانه را بروز دهد. مرحله صفر مشخصات رفتاری به صورت رفتارهای عادی، مرحله نیم به صورت افزایش یا کاهش تحرک و لیسیدن صورت و بدن، مرحله یک به صورت تشنجات منفرد میوکلونیک سر، مرحله دو به صورت تشنجات سر با تکرار بیشتر همراه با تکان های اندام حرکتی قدامی، مرحله سه به صورت تشنج کل بدن و اندام حرکتی قدامی (معمولاً دست ها کمی از تکیه گاه بلند می شود) - تکان سگی، مرحله چهار به صورت تشنجات تونیک - کلونیک عمومی در کل بدن - حالت کانگرو همراه با کلونوس مکرر دست ها - خمیدگی دم و مرحله پنج به صورت چرخش و پرش مکرر حیوان و بالاخره افتادن به پهلو است [۲]. جمعیت یکنواخت و همگون از رت هایی با حساسیت مشابه به پنتیلین تترازول در زمینه بروز تشنجات جنرالیزه تونیک - کلونیک انتخاب گردیدند و به طور تصادفی در گروه هایی با پنج تکرار دسته بندی شدند. برای تجویز محلول پنتیلین تترازول، روزانه ۱۲۵ میلی گرم پودر پنتیلین تترازول (سیگما) در ۵ سی سی آب مقطر استریل حل گردید و دوز ۲۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به طور داخل صفاقی هر ۱۵ دقیقه یکبار و حداکثر تا ۳ بار تزریق گردید. به منظور بررسی اثر آندروژن ها بر تشنجات حاصل از تزریق پنتیلین تترازول، از ترکیب دارویی تستوسترون انانتات به صورت داخل عضلانی - با سرنگ ۱۰۰ میکرولیتری - استفاده شد.

برای سنجش میزان هورمون تستوسترون،

اشاره داشت. کاهش حمله های تشنجی طی مهار آنزیم آروماتاز و داروی کلومیفن که نوعی آنتی استروژن است، این احتمال را قوت می بخشد [۷-۵].

در این پژوهش به منظور بررسی اثر احتمالی میزان پلاسمایی آندروژن ها در بروز حملات صرعی، ارتباط بین سطح پلاسمایی هورمون تستوسترون با حملات صرعی شکل در سه حالت؛ افزایش سطح تستوسترون، کاهش سطح تستوسترون و سطح نرمال مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش ها

این یک مطالعه تجربی است که در گروه زیست شناسی دانشکده علوم دانشگاه فردوسی مشهد در سال ۱۳۸۰ انجام پذیرفته است. نمونه مورد مطالعه ۷۵ عدد رت نر بالغ نژاد ویستار در سن ۳ ماهگی و با محدوده وزنی ۳۰۰-۳۵۰ گرم در گروه های با ۵ تکرار می باشند. نمونه ها در شرایط کنترل شده حیوان خانه با دسترسی کافی به آب و غذا، دما، رطوبت و نور تنظیم شده (۱۲ ساعت روشنایی - ۱۲ ساعت تاریکی) نگهداری می شدند. به منظور الگوسازی تجربی صرع، با استناد به آزمون مرحله ای پنتیلین تترازول، تزریقات ۳ مرحله ای در رت، با دوزهای زیر - آستانه ای (۲۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) هر ۱۵ دقیقه صورت گرفت تا حیوان بر اساس میزان حساسیت خود به آن، رفتارهای مختلف

خون گیری با استفاده از لوله موئینه از سینوس چشمی صورت گرفت و پس از جدا شدن سرم در دمای آزمایشگاه به لوله های اپندورف منتقل شد. سنجش هورمونی به وسیله کیت های رادیوایمنواسی شرکت کاوشیار ایران با استفاده از دستگاه گاما کانتر صورت گرفت .

پس از تعیین سطح تستوسترون پلاسمایی رت ها، دوز ۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تستوسترون انانتات تزریق گردید و ۲ ساعت پس از آن - زمانی که سطح غلظت هورمون درخون، به حداکثر می رسد - تزریق پنتیلین تترازول در گروه های آزمایش به شیوه زیر برای ایجاد تشنج صورت گرفت؛ گروه آزمایش اول، دوز حاد تستوسترون انانتات (۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و سپس تزریق پنتیلین تترازول، در گروه آزمایش دوم، دوز نگهدارنده مزمن تستوسترون انانتات (۰/۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به مدت ۱۰ روز متوالی و سپس تزریق پنتیلین تترازول، در گروه کنترل اول، روغن کنجد (۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)، در گروه کنترل دوم، روغن کنجد (۰/۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و در گروه آزمایش سوم، به منظور بررسی تأثیر کاهش سطح پلاسمایی آندروژن ها بر تشنجات حاصل از تزریق پنتیلین تترازول، عمل گنادکتومی با روش جراحی تحت بیهوشی استنشاقی با اتر و در شرایط

استریل صورت گرفت. قبل و بعد از گنادکتومی، تزریقات سه مرحله ای پنتیلین تترازول صورت گرفت. به منظور بررسی دقیقتر نقش احتمالی تستوسترون یا تعدیل حملات تشنجی، به رت های گنادکتومی شده، پس از دو هفته تستوسترون با دوز ۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تزریق شد و پس از ۲ ساعت ، تزریقات مرحله ای پنتیلین تترازول انجام شد. در همه موارد، دوره های تأخیری بروز هر یک از مراحل پنچگانه تشنجات فوق الذکر، پس از تزریقات پنتیلین تترازول ثبت و مقایسه گردید.

مقایسه بین گروه های مورد مطالعه با هم و آنالیز های درون گروهی به وسیله آنالیزهای آماری واریانس یک طرفه^(۱) و آزمون توکی^(۲) با استفاده از نرم افزار آماری استات^(۳) صورت پذیرفت .

یافته ها

سنجش میزان پلاسمایی هورمون تستوسترون در آغاز دوره آزمایش در گروههای مختلف حاکی از نبود تفاوت معنی دار آماری در مقایسه گروههای آزمایش و کنترل و همچنین گروههای آزمایش با هم می باشد .

میانگین و انحراف معیار میزان هورمون تستوسترون در گروه آزمایش اول $10.2 \pm 13224/6$ نانوگرم بر دسی لیتر، در گروه آزمایش دو

1-ANOVA
2- Tukey
3- STAT

۱۱۴۱/۵±۶۰/۸ نانوگرم بر دسی لیتر، در گروه آزمایش سوم قبل از گنادکتومی $۴/۴ \pm ۱۹/۶$ نانوگرم بر دسی لیتر و در گروه آزمایش سوم همراه با تجویز تستوسترون $۵۱۸/۳ \pm ۶۱$ نانوگرم بر دسی لیتر می باشد. در مقایسه میانگین میزان تستوسترون در گروه های آزمایش ۱ و ۲ با گروه کنترل تفاوت معنی دار آماری به چشم می خورد. در گروه آزمایش ۳ نیز در مقایسه با حالت قبل و بعد از گنادکتومی تفاوت معنی دار آماری وجود دارد ($p < ۰/۰۰۱$) که خود مؤید افزایش سطح تستوسترون در گروه های مورد آزمایش می باشد.

نتایج حاصل از مقایسه دوره های تأخیری مراحل رفتاری آزمون مرحله ای تزریق پنتیلین تترازول در گروه های آزمایشی ۱ و ۲ و کنترل ۱ و ۲ در جدول ۱ خلاصه شده است که آنالیز آماری حاکی از عدم وجود اختلاف قابل توجه آماری در هر یک از مراحل پنجگانه آزمون مرحله ای تزریق پنتیلین تترازول است. نتایج حاصل از مقایسه دوره زمانی حمله های حرکتی بزرگ (مراحل ۴ و ۵ آزمون مرحله ای تزریق پنتیلین تترازول) بر حسب ثانیه در گروه های آزمایشی و کنترل ۱ نیز نشان می دهند که اختلاف میانگین طول مدت مراحل ۴ و ۵ در هیچ کدام از دو گروه متناظر از لحاظ آماری معنی دار نیست.

مقایسه ثبت دوره های تأخیری مراحل پنجگانه بر حسب دقیقه قبل و بعد از گنادکتومی، نشانگر اختلاف معنی دار آماری در مراحل ۱ و ۲

آزمون مرحله ای تزریق پنتیلین تترازول است، ولی در سایر مراحل آزمون اختلاف قابل توجه آماری به چشم نمی خورد. نتایج حاصل از مقایسه ثبت دوره های تأخیری در گروه گنادکتومی شده بر حسب دقیقه، قبل و بعد از تزریق تستوسترون (بعد از دو هفته، تیمار با دوز ۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) نشانگر اختلاف معنی دار آماری در میانگین دوره های تأخیری مراحل ۱ و ۲ آزمون است. در مقایسه میانگین دوره زمانی حملات جنرالیزه (مراحل ۴ و ۵) بر حسب ثانیه در گروه آزمایش ۳، قبل و بعد از گنادکتومی، مشاهده می شود، در مرحله ۴ تفاوت میانگین ها از لحاظ آماری معنی دار است، ولی این تفاوت در مرحله ۵، فاقد ارزش آماری است. در مقایسه گروه گنادکتومی شده قبل و بعد از تجویز تستوسترون نیز در هیچ یک از مراحل ۴ و ۵ تفاوت قابل ملاحظه آماری مشاهده نمی شود (جدول ۲).

در مقایسه میانگین دوره زمانی حملات حرکتی بزرگ (مراحل ۴ و ۵) بر حسب ثانیه در گروه آزمایش ۳، قبل و بعد از گنادکتومی، مشاهده می شود، در مرحله ۴ تفاوت میانگین ها از لحاظ آماری معنی دار است، این تفاوت در مرحله ۵، فاقد ارزش آماری است. در مقایسه گروه گنادکتومی شده قبل و بعد از تجویز تستوسترون نیز در هیچ یک از مراحل ۴ و ۵ تفاوت قابل ملاحظه آماری مشاهده نمی شود (جدول ۳).

جدول ۱: مقایسه دوره های تأخیری در گروه آزمایشی ۱ و ۲ و کنترل ۱ و ۲ بر حسب دقیقه

مرحله	۱	۲	۳	۴	۵
گروه	انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین
آزمایش ۱	۲۳/۱۴ ± ۲/۷۵	۲۳/۵ ± ۳	۲۴/۱۳ ± ۳/۰۱	۲۴/۷۵ ± ۲/۸۳	۲۸ ± ۴/۲
کنترل ۱	۱۶ ± ۰/۳۸	۱۷ ± ۰/۱۹	۱۷/۲۵ ± ۰/۱۶	۱۷/۶۳ ± ۰/۲۶	۱۸/۸۳ ± ۰/۵۴
آزمایش ۲	۲۱/۷۱ ± ۱/۸۰	۲۲/۲۹ ± ۱/۹۲	۲۲/۸۶ ± ۱/۸۴	۲۳/۵ ± ۱/۸	۲۴/۱۴ ± ۱/۹۶
کنترل ۲	۱۷ ± ۰/۱۹	۱۷/۳۸ ± ۰/۲۶	۱۷/۸۸ ± ۰/۳	۱۸/۱۳ ± ۰/۳۵	۱۸/۲۵ ± ۰/۶۲

جدول ۲: مقایسه دوره های تأخیری گروه آزمایش ۳، قبل و بعد از گنادکتومی و بعد از تزریق تستوسترون بر حسب دقیقه

مرحله	۱	۲	۳	۴	۵
گروه	انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین
قبل گنادکتومی	۱۷/۵ ± ۰/۵۶	۱۸ ± ۰/۶۸	۱۸/۸۵ ± ۰/۷۲	۲۰/۲۵ ± ۰/۹۶	۲۱/۶۱ ± ۱/۲۱
بعد گنادکتومی	۷/۲ ± ۰/۷۶	۱۲ ± ۰/۷۹	۱۶/۵ ± ۰/۴۳	۱۷/۱ ± ۰/۱۸	۱۹/۱۱ ± ۰/۲۳
سطح معنی داری	p < ۰/۰۰۱	p < ۰/۰۰۵	NS*	NS*	NS*
گنادکتومی شده قبل تزریق	۷/۲ ± ۰/۷۶	۱۲ ± ۰/۷۹	۱۶/۵ ± ۰/۴۳	۱۷/۱ ± ۰/۱۸	۱۹/۱۱ ± ۰/۲۳
گنادکتومی شده بعد تزریق	۱۸ ± ۰/۹۳	۱۸/۲ ± ۰/۸۹	۱۸/۸ ± ۱/۱۲	۱۹/۲ ± ۱/۳۹	۲۵/۱۴ ± ۲/۴۸
سطح معنی داری	p < ۰/۰۰۱	p < ۰/۰۰۵	NS*	NS*	NS*

NS*: Not Significant

جدول ۳: مقایسه دوره زمانی حملات حرکتی بزرگ (مراحل ۴ و ۵) بر حسب ثانیه در گروه آزمایش ۳ (قبل و بعد از گنادکتومی) و قبل و بعد از تجویز تستوسترون

مرحله	گروه	آزمایش ۳ (قبل گنادکتومی)	آزمایش ۳ (بعد گنادکتومی)	گنادکتومی شده قبل تزریق تستوسترون	گنادکتومی شده بعد از تزریق تستوسترون
۴	انحراف معیار ± میانگین	۶۱/۸۷ ± ۸/۷	۱۱۲/۱۳ ± ۱۱	۱۳/۱۳ ± ۱۱۱	۶۷/۸۷ ± ۹/۱۵
۵	انحراف معیار ± میانگین	۷۲/۲ ± ۹/۱	۱۲۱ ± ۱۶/۹	۱۲۱ ± ۱۶/۹	۱۰۵ ± ۲۱/۸۷

بحث و نتیجه گیری

همان گونه که نتایج حاصل از مقایسه میانگین میزان تستوسترون سرم گروه های آزمایش و کنترل نشان می دهند، هیچگونه اختلاف معنی دار آماری بین گروه های آزمایشی ۱ و ۲ با گروه کنترل وجود ندارد، لیکن پس از تزریق دوز حاد (۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) تستوسترون به گروه آزمایش ۱ و تجویز دوز مزمن (۰/۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به گروه آزمایش ۲، سطح تستوسترون در سرم به طور قابل توجهی افزایش می یابد ($p < 0/001$). اختلاف میانگین تستوسترون سرم در گروه آزمایش ۳، قبل و بعد از گنادکتومی نیز از لحاظ آماری معنی دار است ($p < 0/001$). به این ترتیب مدل هایی با افزایش و کاهش سطح پلاسمایی تستوسترون جهت بررسی اثرات احتمالی این هورمون در حملات صرع فراهم آمده است.

مقایسه میزان و شدت بروز حملات تشنجی در گروه با افزایش سطح پلاسمایی تستوسترون در گروه های آزمایش ۱ و ۲، نشان دهنده تأخیر بیشتر در شروع حملات تشنجی و کاهش دوره زمانی حملات تونیک - کلونیک (مرحله ۴ و ۵) است، لیکن در مقایسه با گروه های کنترل، این اثرات فاقد اختلاف ارزشمند آماری می باشند.

بررسی نتایج به دست آمده، نشان دهنده کاهش نسبی دوره های تأخیری و افزایش دوره زمانی حمله های جنرالیزه (مرحله ۴ و ۵) در گروه گنادکتومی شده است، به عبارتی کاهش میزان

تستوسترون در این گروه سبب افزایش سرعت و تداوم دوره های بروز حمله های تشنجی در مقایسه با گروه کنترل گردیده است. در مقایسه دوره تأخیری در بروز حملات، قبل و بعد گنادکتومی نیز تفاوت معنی دار فقط برای مراحل ۱ و ۲ حملات تشنجی به چشم می خورد. همان گونه که ذکر شد، تجویز تستوسترون به میزان ۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به رت های گنادکتومی شده با کنترل و مهار حملات خفیف (مراحل ۱ و ۲) همراه می باشد که خود احتمال تأثیر درد و استرس ناشی از عمل جراحی را رد می کند. همچنین کاهش میزان هورمون در گروه گنادکتومی شده با افزایش معنی دار دوره زمانی حمله های حرکتی بزرگ همراه بوده است. به این ترتیب از شواهد موجود، چنین بر می آید که در اثر کاهش سطح پلاسمایی هورمون تستوسترون، دوره های تأخیری حملات تشنجی کوچک (مراحل ۱ و ۲) کاهش یافته و دوره زمانی حمله های حرکتی بزرگ تونیک - کلونیک (مراحل ۴ و ۵) افزایش می یابد. با توجه به این که مراحل تشنجی ۱ و ۲ مشتمل بر تکان گذرای سر و اندام های حرکتی قدامی بسیار شبیه صرع آبسانس (حمله های گذرای همراه با وقفه های بسیار کوتاه مدت هوشیاری) است، می توان گفت احتمالاً هورمون تستوسترون در سطح نرمال خود می تواند در کنترل صرع آبسانس مؤثر باشد که نتایج به دست آمده با نتیجه تحقیقات گالینا و همکاران^(۱) (۱۹۹۸) مبنی بر گزارش اثر

1-Galina et al

ضدآبسانس آندروژن ها با استناد به ثبت امواج الکتروانسفالوگرام در رت های گنادکتومی شده، مطابقت دارد [۸].

عملکرد تستوسترون یا دی هیدروتستوسترون بیشتر از طریق گیرنده های پروتئینی آندروژنی ایفا می شود که پراکنش وسیع و کاملاً انتخابی در مغز دارد. آندروژن ها، احتمالاً نظیر سایر استروئیدها، با عملکرد مستقیم بر غشای سلول یا تأثیر بر سایر گیرنده های غشایی یا دیگر پیک های ثانویه درونی سلول، نظیر؛ آدنوزین منو فسفات، در تنظیم فعالیت های سلولی به شیوه غیر ژنومی دخالت می نمایند [۹ و ۱۰]. اثرات غیر ژنومی آندروژن ها از طریق تبدیل آنها به دیگر متابولیت های نورواستروئیدی صورت می گیرد. مکانیسم عمل این متابولیت های نورواستروئیدی برخلاف هورمون های استروئیدی از طریق اتصال به جایگاه ویژه خود در گیرنده های مرتبط با گاما آمینوبوتریک اسید اعمال می گردد [۱۱].

طبق شواهد موجود به نظر می رسد اثرات ضد تشنجی تستوسترون، احتمالاً از طریق همین مکانیسم بوده و متابولیت های نورواستروئیدی نقش اصلی را در این روند به عهده داشته باشند. از طرفی نتایج تحقیقات بسیاری خاطرنشان ساخته اند که استروئیدهای فعال کننده عصبی، دارای جایگاه اختصاصی ویژه ای بر روی گیرنده های گاما آمینوبوتریک اسید بوده، اثراتی مشابه

بنزدیازپین ها و باربیتورات ها به جا می گذارند. برخی مشتقات متابولیکی هورمون های استروئیدی در نورون های مغزی وجود دارند که فاقد فعالیت هورمونی بوده، با تأثیر روی گیرنده های غشایی اثرات مهاری سریعی اعمال می کنند. این مشتقات که اپالون نام دارند، از طریق اتصال به گیرنده گاما آمینوبوتریک اسید، اثراتی مشابه با بنزدیازپین ها و باربیتورات ها به جا می گذارند [۱۲ و ۸، ۶].

نتایج تحقیقات اخیر نشان داده اند تجویز یکی از متابولیت های تستوسترون (۳ آلفادیول) در رت های گنادکتومی شده با اثرات ضد تشنجی قابل توجهی همراه است [۵]. به این ترتیب با استناد به نتیجه تحقیقات سایر محققین و شواهد به دست آمده در این پژوهش، می توان اثرات ضد تشنجی آندروژن ها به خصوص تستوسترون را به عملکرد متابولیت های نورواستروئیدی ویژه ای نسبت داد که با تأثیر بر گیرنده های غشایی به ویژه گیرنده های گاما آمینوبوتریک اسید نوع A، از مسیرهای غیرژنومی، فعالیت سلول را دستخوش تغییر می سازند [۱۱-۱۳].

شواهد حاصل از تحقیق حاضر حاکی از عدم تأثیر سطوح بالاتر از حد نرمال تستوسترون در کاهش حملات تشنجی است و نیز احتمال تبدیل حمله های عمومی به خفیف را نیز در این مورد رد می کند، لیکن طبق نتایج موجود، در شرایط کاهش

سطح پلاسمایی تستوسترون، حملات تشنجی کوچک (مراحل ۱ و ۲) به طور قابل تأملی شدت یافته و دوره زمانی مراحل ۴ و ۵ به طور چشمگیری افزایش می یابد که می توان چنین برآورد نمود که غلظت های طبیعی آندروژن ها به خصوص تستوسترون، احتمالاً به عنوان یکی از عوامل مؤثر در مهار و پیشگیری از وقوع حملات تشنجی خفیف (آبسانس) مطرح هستند، لیکن اظهار نظر قطعی در این مورد مستلزم انجام پژوهش های گسترده تری است [۱۴ و ۱۵].

در کل باید گفت علی رغم تحقیقات متعددی که در مورد کاهش سطح آندروژن ها در اثر تجویز داروهای ضد صرع صورت گرفته، در مورد عکس این حالت یعنی اثرات تغییر سطوح پلاسمائی آندروژن ها و دیگر هورمون ها از جمله پرولاکتین و گنادوتروپین ها بر حملات صرعی، نتایج قطعی و مستحکمی در دست نمی باشد و افق وسیعی برای پژوهش و تحقیق گسترده شده است که پیشنهاد می گردد مد نظر پژوهشگران قرار گیرد .

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از مسئول محترم آزمایشگاه تشخیص طبی به ویژه دکتر اجتهادی که در سنجش تستوسترون نهایت همکاری و دقت را مبذول داشته اند، تشکر و قدردانی می شود .

The Effect of Plasma Testosterone on Epileptiform Seizures Induced by Pentylene Tetrazole (PTZ) in Normal and Gonadectomized Male Rats

Jajvandian R*,
Barahooii moghadam NM**,
Moghimi A***,
Behnam rasooli M****.

*Msc in Physiology, Islamic Azad University Bojnourd Branch.

**Msc in Physiology, Ferdowsi University of Mashad.

*** Associate Professor of Neurophysiology, Ferdowsi University of Mashad.

**** Professor of Physiology, Ferdowsi University of Mashad.

KEYWORDS:

Epilepsy ,
Androgene,
Testosterone,
Pentylentetrazole,
Rat

Received: 24/12/1383

Accepted: 25/2/1384

Corresponding Author: Jajvandian R
E-mail: jajvandian@gmail.com

ABSTRACT:

Introduction & Objective: It has been verified that androgene concentration in epileptic men who were treated with antiepileptic drugs is decreased and this results in a decrease in sexual activities in such patients. Although there are many investigations regarding the effects of antiepileptic drugs on the rate of serum androgens and particularly testosterone, little is known about the probable effects of androgens on epileptic seizures. In this study the effects of plasma level of testosterone on epileptiform seizures in three cases (normal, increased and decreased) induced with Pentylentetrazole (PTZ) in Wistar male rats were investigated.

Materials & Methods: Wistar male rats with similar response and sensitivity to PTZ and epileptiform seizures were randomly assigned to the five following groups (n=8 for each group). 1st experimental group: Intramuscular injection of testosterone (5 mg/Kg BW) and after 2 hours intraperitoneal injection of PTZ (25mg/Kg BW/for max. 3 times); 2nd experimental group: treatment with testosterone (0.5 mg/Kg BW) for 10 days and injections of PTZ thereafter; control group for 1st & 2nd experimental rats where they received sesame oil and then PTZ in a protocol precisely similar to the 1st and 2nd groups; 3rd experimental group: PTZ injections and recording of epileptiform convulsions before gonadectomy (as control) and repeat of PTZ injections after 10 days. The last protocol was performed in two groups: gonadectomized, without any testosterone injections, and gonadectomized but with one dose of testosterone.

Results: The results show that increase in serum testosterone level does not affect epileptiform convulsions, whereas the reduction of testosterone level increases the partial seizures ($p<0.001$) and duration of tonic-clonic seizures ($p<0.05$).

Conclusion: Results of this study show that testosterone has an anticonvulsant effect and this effect might be through neurosteroid metabolites, where these metabolites affect on GABA A receptor complex.

REFERENCES:

- [۱] رباطی - رم ، رباطی - ام . در ترجمه نورولوژی بالینی به انضمام ضمایم منتخب اعصاب هاریسون، گرین برگ ، د، امین اف ج (مؤلفین). چاپ اول . تهران: انتشارات چراغ دانش، ۱۳۸۲، : ۲۷۰-۲۵۵.
- [2]Chepurnov SA, Chepurnova NE, Abbasova KR, etal. Neuropeptide thyroliberin-adaptive endogenous anticonvulsant defense of brain. *Uspekhi Physiologicheskikh Nauk, Russian Academy of Sciences* 2002; 33:29-39.
- [3]Jurge B. Epilepsy and prolactin,in adults : a clinical review. *Epilepsy research* 1996;24:1-7.
- [4]Backstrom T, Gee KW. Steroids in relation to epilepsy and anaesthesia. *Wiley (Ciba Foundation Symposium 153)*. 1990. 220-240.
- [5]Frye CA, Reed TA. Androgenic neurosteroids: anti-seizure effects in an animal model of epilepsy. *Psychoneuro Endocrinology* 1998;23: 385-399.
- [6]Herzog AG. Reproductive endocrine considerations and hormonal therapy for men with epilepsy. *Epilepsia* 1991; 32: 834-837.
- [7]Patsalos PN. Anticonvulsant drugs, hormones and seizure threshold. In: Trimble M. *Woman and epilepsy*. UK: Wiley, Chichester; 1991; 135-144.
- [8]Galina DK, Coenen A, Chepurnov SA, etal. The Wag. Rijn rat model of absence epilepsy. *Netherland: The Nijmegen-Moscow research*; 1998; 61-70.
- [9]Joels M. Steroid hormones and excitability in the mammalian brain. *Front Neuroendocrinology* 1997;18 : 2-48.
- [10]Isojarvi JI. Serum hormones in male epileptic patients receiving anti-convulsant medications . *Arch Neurol* 1990; 47:670-676.
- [11]Martini L, Melkangi RC, Maggi R. Androgen and progesterone metabolism in the central and peripheral nervous system. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 1993; 47: 195-205.
- [12]Lancel M, Faulhaber J, Holsboer F, etal. Progesterone induces changes in sleep comparable to those of agonistic GABA_A receptor modulators . *American Journal of Physiology* 1996; 271: 763-772.
- [13]McEwen BS. Endocrine effects on the brain and their relationship to behaviour. In: Siegel GJ. *Basic neurochemistry: molecular,cellular,and medical aspects*.New York:Raven press; 1989; 893-913.
- [14]Majewska MD, Harrison NL, Schwartz RD,etal. Steroid hormone metabolites are barbiturate – like modulators of GABA-receptor. *Science* 1986;232: 1004-1007.
- [15]Lancel M, Faulhaber J, Schiffelholz T, etal. Allopregnenolone affects sleep in a benzodiazepine - like fashion. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy* 1997; 282: 1213-1218.