

## تحقیقی

### اثر آسپرین بر یادگیری و حافظه مختل شده به وسیله کیندلینگ پنتیلن ترازول در موش صحرائی نر

معصومه نظیفی\*<sup>۱</sup>، دکتر فتح الله فتحی آذربایجانی<sup>۲</sup>، دکتر مینو ایلیخانی پور<sup>۲</sup>، دکتر فرح فرخی<sup>۲</sup>

۱- کارشناس ارشد فیزیولوژی، گروه زیست شناسی دانشکده علوم دانشگاه ارومیه. ۲- استادیار گروه زیست شناسی دانشکده علوم دانشگاه ارومیه.

#### چکیده

**زمینه و هدف:** در سال‌های اخیر مطالعات زیادی در مورد اثر سودمند آسپرین بر اختلالات یادگیری و حافظه در بیماری‌های سیستم عصبی صورت گرفته است. این مطالعه به منظور بررسی اثر آسپرین بر یادگیری و حافظه مختل شده به وسیله کیندلینگ پنتیلن ترازول در موش صحرائی نر انجام شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه تجربی ابتدا حیوانات به صورت تصادفی به شش گروه ۸ تایی تقسیم شدند. به سه گروه از این حیوانات به ترتیب آسپرین (۳۰ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم خوراکی) و نرمال سالین از یک هفته قبل و در طی القاء کیندلینگ تجویز شد. کیندلینگ در این سه گروه به وسیله تزریق پنتیلن ترازول (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم داخل صفاقی) القاء شد. دو گروه از حیوانات هم‌زمان با سایر گروه‌ها آسپرین در دو دوز ۱۵ و ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم را به صورت خوراکی دریافت کردند. گروه دیگر تنها سالین را در سراسر بررسی دریافت کردند و به عنوان گروه کنترل سالم عمل کردند. بعد از القاء کیندلینگ یادگیری و حافظه موش‌ها در دستگاه شاتل باکس ارزیابی شد. بررسی به سه مرحله سازش، اکتساب و تست یادسپاری تفکیک شد. زمان تأخیر اولیه (IL) قبل از دریافت شوک الکتریکی و زمان تأخیر حین عبور (STL) ۲۰ دقیقه و ۲۴ ساعت پس از آموزش به عنوان شاخص یادگیری و حافظه مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین فعالیت حرکتی حیوانات با استفاده از تست جعبه باز ارزیابی شد.

**یافته‌ها:** کیندلینگ پنتیلن ترازول به شکل معنی‌داری زمان تأخیر اولیه و همچنین زمان تأخیر حین عبور، ۲۰ دقیقه و ۲۴ ساعت پس از اکتساب را کاهش داد و آسپرین به شکل معنی‌داری سبب افزایش این زمان در موش‌های کیندله گردید ( $P < 0/05$ ). همچنین آسپرین تأثیر معنی‌داری بر فعالیت حرکتی حیوانات نداشت.

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان داد که تجویز آسپرین سبب کاهش میزان اختلال یادگیری و حافظه ایجاد شده توسط کیندلینگ شیمیایی با پنتیلن ترازول می‌گردد.

**کلید واژه‌ها:** آسپرین، کیندلینگ، پنتیلن ترازول، یادگیری، حافظه

\* نویسنده مسؤول: معصومه نظیفی، پست الکترونیکی: nazifmaesome@yahoo.com

نشانی: ارومیه، ۱۱ کیلومتری جاده سرو، پردیس نازلو، دانشگاه ارومیه، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی، تلفن: ۲۹۷۲۱۰۳ (۰۴۴۱)، شماره: ۲۷۷۶۷۰۷

وصول مقاله: ۸۷/۱۰/۷، اصلاح نهایی: ۸۸/۳/۱۰، پذیرش مقاله: ۸۸/۳/۲۴

## مقدمه

مشاهدات بالینی نشان داده است که بیماران صرعی اغلب نواقصی را در حافظه و یادگیری از خود نشان می‌دهند (۱). اما به دلیل عدم شناخت کافی از آسیب‌زایی این بیماری، تاکنون راهی قطعی برای درمان و یا کاهش عوارض جانبی این بیماری یافت نشده است.

در سال‌های اخیر شواهد زیادی در مورد اثرات سودمند داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی در بیماری‌های تخریب‌کننده نورونی و ناهنجاری‌های شناختی به دست آمده است (۲).

آسپرین یک داروی ضدالتهابی غیراستروئیدی است که علاوه بر خاصیت ضدالتهابی با جلوگیری از تجمع پلاکتی برای بهبود جریان خون و کنترل و پیشگیری سکتة مغزی در بیماران دچار ایسکمی مغزی کاربرد دارد (۲). مطالعات زیادی در مورد تأثیر اسپرین بر یادگیری در بیماری‌های گوناگون سیستم عصبی مرکزی صورت گرفته است. در موش‌های پیر که به دلیل تخریب سلول‌های عصبی دچار اختلال حافظه شده بودند؛ مصرف اسپرین به مدت ۶ هفته سبب افزایش و بهبود حافظه گردید (۳و۲). همچنین اسپرین موجب یادگیری بهتر در موش‌های جوان بالغ نسبت به موش‌های کنترل شده است. گرچه تغییرات مشاهده شده معنی‌دار نبود (۲)؛ همین مطالعه نشان داد که برخلاف موش‌های جوان، اسپرین در موش‌های مسن موجب تغییرات معنی‌داری در افزایش یادگیری شده است (۲).

در مطالعه‌ای دیگر تجویز خوراکی اسپرین به مرد ۶۰ ساله‌ای که دچار کمبود حافظه شده بود؛ موجب بهبود وضعیت سلول‌های عصبی گردید (۴). همچنین اسپرین توانست در بهبود عملکردهای درکی در بیماران با ناهنجاری شیزوفرنی مؤثر باشد (۵).

داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی در پیشرفت بیماری آلزایمر تأثیر کاهشی دارد و مصرف طولانی مدت این داروها از پیشرفت اختلال در یادگیری و شناخت جلوگیری می‌کند (۲).

کیندلینگ مدلی از صرع مزمن است که در آن تحریک مکرر یک ناحیه مغزی به وسیله یک محرک الکتریکی و یا

شیمیایی که در ابتدا قادر به ایجاد تشنج نیست؛ در حیوان ایجاد تشنج می‌کند.

تحقیقات بر روی مدل‌های آزمایشگاهی ایجاد صرع نیز نشان داده است که به دنبال کیندلینگ الکتریکی و شیمیایی یادگیری مختل می‌گردد (۶).

با توجه به این که اثر ضد تشنجی اسپرین و سایر داروهای ضدالتهابی مورد بررسی قرار گرفته (۷و۸)؛ ولی تاکنون تحقیقی در مورد اثر این ترکیبات بر عملکردهای درکی در مدل‌های صرع صورت نگرفته؛ این مطالعه به منظور تعیین اثر اسپرین بر یادگیری و حافظه موش‌های صحرایی در مدل کیندلینگ صرع انجام شد.

## روش بررسی

در این مطالعه تجربی از ۴۸ سر موش صحرایی نر نژاد آلبینو (تهیه شده از مرکز نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه ارومیه) با وزن بین ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات در اتاقی با حرارت ۲۴ درجه سانتی‌گراد و شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند و آب و غذا به طور آزاد در اختیار آنها قرار داشت. کلیه نکات مربوط به کار با حیوانات در این مطالعه رعایت شد. حیوانات به شش گروه ۸ تایی تقسیم شدند:

۱- حیواناتی که از یک هفته قبل از شروع کیندلینگ و در حین کیندلینگ، نرمال سالی‌ن را از طریق گاوژ دریافت کردند (گروه کنترل صرعی).

۲- حیواناتی که از یک هفته قبل از شروع کیندلینگ و در حین کیندلینگ، اسپرین با دوز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم را از طریق گاوژ دریافت کردند (گروه اسپرین ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم PTZ+).

۳- حیواناتی که از یک هفته قبل از شروع کیندلینگ و در حین کیندلینگ، اسپرین با دوز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم را از طریق گاوژ دریافت کردند (گروه اسپرین ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم PTZ+).

۴- حیواناتی که در سراسر بررسی فقط نرمال سالی‌ن دریافت کردند (گروه کنترل سالم).

۵- حیواناتی که در سراسر بررسی فقط اسپرین با دوز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم را از طریق گاوژ دریافت کردند (گروه

کف محفظه تاریک برای شوک دادن به پای حیوان استفاده شد. برای اعمال تحریک به محفظه تاریک از دستگاه استیمولاتور خاص (ساخت شرکت ایرانی برج صنعت شماره ۱۰۶۲) استفاده شد. در این تحقیق، روش بررسی رفتار احترازی به شرح زیر بود:

۱- مرحله سازش (Adaptation): در این مرحله هر حیوان برای دو روز متوالی قبل از شروع آزمایش حداقل به مدت ۵ دقیقه در داخل دستگاه قرار داده شد.

۲- مرحله اکتساب (Acquisition): در این مرحله (روز سوم) برای شروع آزمایش حیوان را در محفظه روشن قرار داده و پس از دو دقیقه در گیلوتینی را باز و مدت زمانی که طول می کشید تا حیوان از محفظه روشن به محفظه تاریک برود؛ یادداشت گردید. این مدت زمان تحت عنوان تأخیر اولیه یا IL (Initial Latency) اطلاق گردید. پس از ورود حیوان در پایین آورده و شوک الکتریکی به میزان 0.5S, 1.5MA, 0.5HZ اعمال شد. در پایان کار پس از یک دقیقه حیوان به قفس منتقل گردید.

۳- مرحله آزمون یا یادسپاری (Retention): این مرحله مشابه مرحله قبل بود و با قرار دادن حیوان در محفظه روشن شروع می شد. با این تفاوت که زمان ورود حیوان به محفظه تاریک، هیچ گونه شوکی اعمال نمی شد. در این مرحله، تأخیر حین عبور (STL) (Step-through latency) اندازه گیری گردید. منظور از STL مدت زمان حضور حیوان در محفظه روشن، قبل از ورود به محفظه تاریک بود. اندازه گیری حافظه ۲۰ دقیقه و ۲۴ ساعت بعد از مرحله اکتساب صورت گرفت. در این مرحله حد نهایی زمان ۶۰۰ ثانیه بود (۱۰ و ۱۱).

برای تعیین فعالیت حرکتی موش ها از تست جعبه باز (Open field test) استفاده گردید. این تست در اتاقی که شرایط اتاق نگهداری حیوانات را داشت و در محفظه ای چوبی به طول های ۱۰۰×۱۰۰ سانتی متر و ارتفاع ۳۰ سانتی متر پوشیده شده با رنگ سفید انجام شد. داخل محفظه چوبی با خط های قرمز رنگ به ۲۵ خانه (۲۰×۲۰ سانتی متر) تقسیم شده بود. حیوانات در زمان مقرر در خانه مرکزی قرار داده شدند و اعمال آنها به مدت ۵ دقیقه مورد بررسی قرار گرفت. تعداد دفعاتی که حیوان وارد خانه های جدول می شد؛ شمارش

آسپرین ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم).

۶- حیواناتی که در سراسر بررسی فقط آسپرین با دوز ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم را از طریق گاوآژ دریافت کردند (گروه آسپرین ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم).

آسپرین تهیه شده از شرکت سیگما، آلمان) برای گاوآژ به صورت سوسپانسیون در نرمال سالین ۹ درصد تهیه شد. غلظت ها به نحوی تنظیم شدند که محلول خوراکی در محدوده دوز مد نظر در ازاء هزار گرم وزن حیوان، یک میلی لیتر از حلال به حیوان تجویز گردید.

یک هفته پس از شروع تیمار سه گروه اول، با تزریق درون صفاقی پنتیلین تترازول (تهیه شده از شرکت سیگما، آلمان) با دوز ۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن حیوان، هر ۴۸ ساعت یک بار، کیندل (صرعی) شدند (۹).

مراحل تشنج در این مدل از صرع، براساس تحقیقات قبلی (۹) به پنج مرحله تقسیم شد که عبارتند بودند از:

مرحله صفر = عدم پاسخ

مرحله اول = انقباض عضلات صورت و گوش ها

مرحله دوم = موج انقباضی بدن

مرحله سوم = پرش های میوکلونیک و ایستادن روی دو پا

مرحله چهارم = افتادن به پهلو

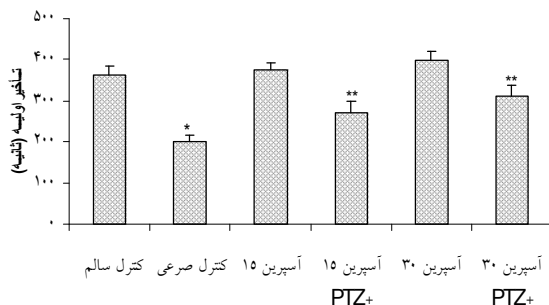
مرحله پنجم = افتادن به پشت و حملات عمومی تونیک و کلونیک

فعالیت های تشنجی در طول ۲۰ دقیقه پس از هر بار تزریق پنتیلین تترازول ارزیابی شدند. با ادامه تزریقات به تدریج تشنج در موش ها پیشرفت کرد و پس از ۱۲ تا ۱۵ بار تزریق تمامی موش ها مرحله پنجم تشنج را از خود نشان دادند. تزریقات در این سه گروه ادامه پیدا کرد تا هر حیوان ۳ بار پشت سر هم، مرحله پنجم تشنج را از خود نشان دهد؛ به این ترتیب این حیوان به عنوان حیوان کیندله (صرعی) در نظر گرفته شد (۹).

برای بررسی رفتار اجتنابی غیرفعال به عنوان شاخصی از یادگیری و حافظه حیوان از یک دستگاه شانل باکس جعبه ای از جنس فلاکسی گلاس و به ابعاد ۲۰×۸۰×۲۰ سانتی متر دارای یک محفظه روشن (Safe side) و یک محفظه تاریک (Unsafe side) استفاده شد. بین این دو محفظه یک درب گیلوتینی ارتباط دهنده وجود داشت. میله های فلزی موجود در

گردید (۱۲).

( $P < 0/05$ ) و تیمار با اسپرین در هر دو دوز ۳۰ و ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم به شکل معنی داری ( $P < 0/05$ ) این زمان را در مقایسه با گروه کنترل صرعی کاهش داد که این اثر با افزایش دوز افزایش یافت ( $F=23/509$ ) (نمودار ۲).



نمودار ۲: اثر تیمار با اسپرین (۳۰ و ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم) بر زمان تأخیر اولیه در موش‌های کیندل (n=8)،  $F=23/509$ ،  $P < 0/05$  \*، در مقایسه با گروه کنترل سالم،  $P < 0/05$  \*\* در مقایسه با گروه کنترل صرعی، مقایسه  $Mean \pm SEM$  این زمان بین گروه‌های اسپرین ۱۵ و اسپرین ۳۰ و اسپرین ۳۰ را نشان می‌دهد. یادگیری در این گروه‌ها نسبت به گروه کنترل صرعی بهبود یافته است. همچنین مقایسه این زمان بین گروه اسپرین ۱۵ و اسپرین ۳۰ با گروه کنترل سالم تفاوت معنی داری را نشان نمی‌دهد.

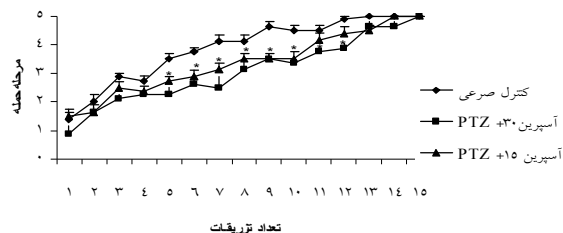
اسپرین در هر دو دوز ۳۰ و ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم سبب افزایش STL، ۲۰ دقیقه پس از اکتساب در مقایسه با گروه کنترل سالم گردید؛ ولی این اختلاف معنی دار نبود. در موش‌های گروه کنترل صرعی کاهش معنی داری در مورد STL، ۲۰ دقیقه پس از اکتساب در مقایسه با گروه کنترل سالم به دست آمد ( $P < 0/05$ ) و تیمار مزمن با اسپرین (گروه اسپرین ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم و گروه اسپرین ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم) سبب افزایش معنی دار ( $P < 0/05$ ) این زمان در مقایسه با گروه کنترل صرعی گردید. این اثر با افزایش دوز افزایش یافت ( $F=26/128$ ) (نمودار ۳).

میزان STL، ۲۴ ساعت پس از اکتساب به شکل معنی داری در گروه کنترل صرعی نسبت به گروه کنترل سالم کاهش یافت و تیمار با اسپرین در هر دو دوز ۳۰ و ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم به شکل معنی داری ( $P < 0/05$ ) این زمان را در مقایسه با گروه کنترل صرعی کاهش داد که این اثر نیز با افزایش دوز افزایش یافت ( $F=23/509$ ) (نمودار ۴).

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها و رسم نمودارها به ترتیب از نرم‌افزار SPSS و Excel استفاده شد. نتایج حاصل به صورت میانگین  $\pm$  خطای معیار میانگین ارائه گردید. توزیع نرمال داده‌ها توسط آزمون نرمالیتی کولموگراف-اسمیرنوف بررسی شد. در مورد اثر اسپرین بر یادگیری و حافظه موش‌های کیندل برای تحلیل داده‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون Tukey استفاده شد. برای بررسی اثر اسپرین بر روند ایجاد کیندلینگ از آزمون کراسکال والیس و من ویتنی-یو استفاده گردید.  $P < 0/05$  به عنوان معیار معنی دار بودن اختلاف‌ها در نظر گرفته شد.

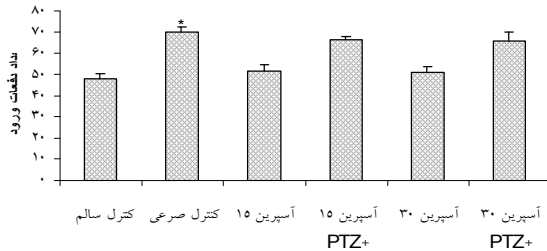
### یافته‌ها

نتایج حاصل از این بررسی نشان داد که تزریق مکرر پنتیلن تترازول سبب پیشرفت کیندلینگ در حیوانات تحت تجربه شده است. تفاوتی در تکامل مرحله حمله بین گروه‌های دریافت کننده اسپرین با گروه کنترل صرعی دیده شد و شدت اکتساب کیندلینگ (تکامل مرحله حمله) در این گروه‌ها از گروه کنترل صرعی کمتر بود. این اختلاف در مورد دوز ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم بیشتر بود (نمودار ۱).



نمودار ۱: اثر تیمار مزمن با اسپرین (۳۰ و ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم) بر تکامل مرحله حمله،  $P < 0/05$  \* در مقایسه با گروه کنترل صرعی، ( $n=8$ )، اسپرین در هر دو دوز ۳۰ و ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم سبب کاهش شدت اکتساب کیندلینگ در مقایسه با گروه کنترل صرعی گردید.

با توجه به مقایسه میانگین زمان تأخیر اولیه، میزان تأخیر اولیه در گروه‌های دریافت کننده اسپرین ۱۵ میلی گرم و ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم افزایش یافته است؛ ولی این افزایش معنی دار نبود. میزان تأخیر اولیه IL به شکل معنی داری در گروه کنترل صرعی نسبت به گروه کنترل سالم کاهش یافت



نمودار ۵: اثر تیمار با آسپرین (۳۰ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر تعداد دفعات ورود به خانه‌های جدول در تست جعبه باز، ( $n=8$ )،  $F=11/395$ ،  $P<0/05$  \* در مقایسه با گروه کنترل سالم،  $P<0/05$  \*\* نشان‌دهنده در مقایسه با گروه کنترل صرعی، مقایسه  $Mean \pm SEM$  نشان‌دهنده عدم تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های دریافت‌کننده آسپرین و گروه کنترل سالم می‌باشد. همچنین مقایسه نشان‌دهنده عدم تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های صرعی دریافت‌کننده آسپرین و گروه کنترل صرعی می‌باشد.

### بحث

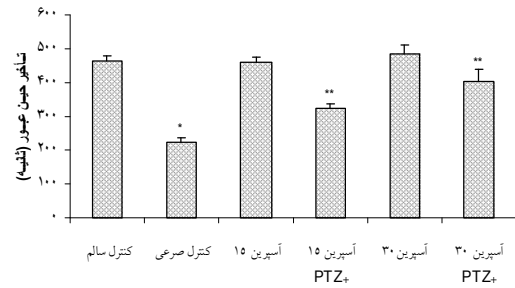
با توجه به این که در بررسی اثر یک ترکیب بر فعالیت‌های درکی در بیماری صرع در نظر گرفتن اثر آن بر شدت تشنجات حائز اهمیت می‌باشد (۱)؛ در این بررسی اثر آسپرین را بر شدت تکامل مرحله حمله در روند القاء کیندلینگ به عنوان شاخصی از شدت تشنجات بررسی نمودیم.

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که تزریق مکرر پنتیلن ترازول سبب پیشرفت کیندلینگ در حیوانات تحت تجربه شده است. تفاوتی در تکامل مرحله حمله بین گروه‌های دریافت‌کننده آسپرین با گروه کنترل صرعی دیده شد و شدت تشنجات در این گروه‌ها کمتر از گروه کنترل صرعی بود که نشان‌دهنده ایمن بودن (۱) آسپرین برای انجام بررسی‌های بعدی است.

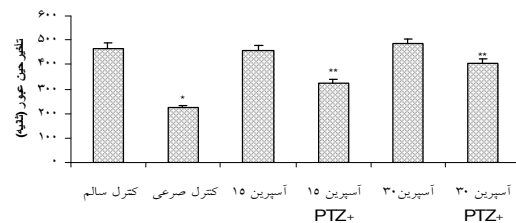
در توجه این اثر می‌توان به فرضیه التهابی بودن بیماری صرع و مطالعات گذشته در مورد اثر داروهای ضدالتهابی بر بیماری صرع اشاره نمود.

در سال‌های اخیر شواهد افزایش یافته‌ای به نقش فرایندهای التهابی از جمله افزایش آنزیم‌های سیکلواکسیژناز و سنتز پروستاگلندین‌ها در بیماری صرع و همچنین اثر داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی در بهبود بیماری اشاره داشته‌اند (۱۳و۷).

Dhir اثر آسپرین (۳۰ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم خوراکی) را در مدل حاد بیماری القاء شده با پنتیلن ترازول بررسی نمود و اثر ضدصرعی این ترکیب را در این مدل گزارش نمود.



نمودار ۳: اثر تیمار با آسپرین (۳۰ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر زمان تأخیر حین عبور ۲۰ دقیقه پس از مرحله اکتساب در موش‌های کیندله ( $n=8$ )،  $F=26/128$ ،  $P<0/05$  \* در مقایسه با گروه کنترل سالم،  $P<0/05$  \*\* در مقایسه با گروه کنترل صرعی، مقایسه  $Mean \pm SEM$  این زمان بین گروه‌های آسپرین ۱۵ + PTZ+ و آسپرین ۳۰ + PTZ+ نشان می‌دهد؛ قدرت به یادآوری ۲۰ دقیقه پس از اکتساب در این گروه‌ها نسبت به گروه کنترل صرعی بهبود یافته است. همچنین مقایسه این زمان بین گروه آسپرین ۱۵ و آسپرین ۳۰ با گروه کنترل سالم تفاوت معنی‌داری نشان نداد.



نمودار ۴: اثر تیمار با آسپرین (۳۰ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر زمان تأخیر حین عبور ۲۴ ساعت پس از مرحله اکتساب در موش‌های کیندله ( $n=8$ )،  $F=23/59$ ،  $P<0/05$  \* در مقایسه با گروه کنترل سالم،  $P<0/05$  \*\* در مقایسه با گروه کنترل صرعی، مقایسه  $Mean \pm SEM$  این زمان بین گروه‌های آسپرین ۱۵ + PTZ+ و آسپرین ۳۰ + PTZ+ نشان می‌دهد؛ قدرت به یادآوری ۲۴ ساعت پس از اکتساب در این گروه‌ها نسبت به گروه کنترل صرعی بهبود یافته است. همچنین مقایسه این زمان بین گروه آسپرین ۱۵ و آسپرین ۳۰ با گروه کنترل سالم تفاوت معنی‌داری نشان نداد.

تفاوت معنی‌داری در مورد تعداد دفعات ورود به خانه‌های جدول در تست جعبه باز بین گروه‌های دریافت‌کننده آسپرین و گروه کنترل سالم مشاهده نشد. کیندلینگ سبب افزایش تعداد دفعات ورود در مقایسه با گروه کنترل سالم گردید و تیمار با آسپرین در گروه‌های آسپرین ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم + PTZ+ و آسپرین ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم + PTZ+ سبب کاهش تعداد دفعات ورود در مقایسه با کنترل صرعی گردید؛ ولی این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $F=11/395$ ) (نمودار ۵).

سایر اختلالات از جمله اختلال یادگیری و حافظه گردد (۱۷). از طرفی اسپرین دارای تأثیرات نیرومند بر شبکه عروقی بافت‌ها از جمله مغز می‌باشد. اسپرین اولین داروی ضدانعقادی در بیماری‌های ایجاد شده به دلیل مشکلات عروقی می‌باشد (۲). به نظر می‌رسد که اسپرین در این بیماری‌ها تضعیف شناخت را بهبود بخشیده و یا به تعویق می‌اندازد و مکانیزم این تأثیر از طریق بازدارندگی آسیب عروق مغزی، افزایش جریان خون و کاهش حملات کم‌خونی است (۱۹ و ۲۰). اسپرین موجب برقراری جریان خون مناسب به سلول‌های مغزی در این افراد می‌شود و به دنبال آن با رسیدن اکسیژن، مواد غذایی کافی و در اختیار بودن یون‌های مناسب (۲۰ و ۲۱) پدیده یادگیری و تثبیت حافظه بهبود می‌یابد (۱۹).

در این تحقیق اسپرین سبب افزایش یادگیری در موش‌های سالم گردید؛ ولی این افزایش معنی‌دار نبود. این یافته مطابق با نتایج تحقیقات قبلی در مورد اثر اسپرین بر یادگیری و حافظه در موش‌های جوان و سالم است (۱۹). با توجه به این که در مطالعات قبلی اسپرین سبب افزایش معنی‌دار یادگیری در موش‌های پیر (۲) و همچنین بهبود یادگیری در سایر بیماری‌ها از جمله مدل‌های حیوانی سخته مغزی و آلزایمر (۲۲) گردید و با توجه به این که در مطالعه حاضر نیز اسپرین سبب بهبود یادگیری در این مدل گردید؛ به نظر می‌رسد اسپرین در رفع مشکلات شناختی در برخی بیماری‌هایی که در آن مسأله التهاب عصبی و مشکلات عروقی مطرح است؛ می‌تواند مؤثر باشد. نظر به این که موجودات سالم با این مشکلات مواجه نمی‌باشند؛ کمتر به تأثیرات تسهیلی اسپرین واکنش نشان می‌دهند و افزایش یادگیری می‌تواند ناشی از افزایش جریان خون به مغز باشد (۱۸). این موضوع می‌تواند توجیه‌کننده این مطلب باشد که تأثیر اسپرین در افزایش یادگیری موش‌های سالم، همان‌طور که نتایج این تحقیق و سایر تحقیقات مشخص کرده است از نظر آماری معنی‌دار نشان داده نشده است.

در این مطالعه اسپرین تأثیر معنی‌داری بر فعالیت حرکتی حیوانات تحت بررسی نشان نداد. همچنین تیمار با اسپرین سبب کاهش اندک فعالیت حرکتی در حیوانات صرعی در مقایسه با حیوانات صرعی که این دارو را دریافت نکرده بودند؛ گردید و این کاهش نیز معنی‌دار نبود که نشان‌دهنده اثر

Dhir این اثر را به مهار عوامل التهابی از جمله آنزیم سیکلواکسیژناز و مهار سنتز پروستاگلندین‌ها توسط این ترکیبات نسبت داد (۸).

در مورد اثر اسپرین بر یادگیری و حافظه در حیوانات صرعی، اسپرین سبب افزایش تأخیر اولیه (IL) در حیوانات صرعی گردید که به مفهوم تغییر توانایی موش‌ها در کسب اطلاعات جدید و بهبود یادگیری در این حیوانات می‌باشد (۱۱ و ۱۰). همچنین اسپرین سبب افزایش تأخیر حین عبور (STL) ۲۰ دقیقه و ۲۴ ساعت پس از مرحله اکتساب در حیوانات صرعی شد که نشان‌دهنده توانایی بیشتر این حیوانات در بازیابی اطلاعات و بهبود حافظه می‌باشد (۱۱ و ۱۰).

تشنجات صرعی به شکل وسیعی سبب آسیب نورونی در نواحی لیمبیک به خصوص هیپوکمپ می‌شود که منجر به اختلال یادگیری در این مدل می‌شود (۱۴). اسپرین در بیماری‌های سیستم عصبی (همانند آلزایمر و شیزوفرنی) که در آن آسیب و زوال نورونی در ناحیه هیپوکمپ مسؤوول اختلال یادگیری و حافظه می‌باشد؛ اثرات بهبوددهنده بر یادگیری و حافظه داشته است (۲). همچنین عمل ضدالتهابی اسپرین در بهبود مواردی که به دلیل التهاب نورون‌ها دچار مشکلات کمبود شناخت شده‌اند؛ به خوبی درک شده است (۲).

به دنبال کیندلینگ شیمیایی با پنتیلن ترازول افزایش رادیکال‌های آزاد مغز منجر به اختلال فعالیت‌های درکی در این حیوانات می‌گردد و حذف آنها سبب کاهش اختلال در یادگیری در این مدل می‌گردد (۱۵). همچنین در توجیه اثر بهبود دهنده اسپرین بر یادگیری و حافظه در ناهنجاری‌های عصبی مطالعات گذشته به خواص آنتی‌اکسیدانی آن نیز اشاره داشته‌اند (۱۶).

در بررسی اثرات تسهیلی اسپرین بر یادگیری و حافظه، علاوه بر خاصیت ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی اسپرین اثر آن بر عروق و خون‌رسانی سلول‌های مغزی نیز قابل طرح است. شواهد کلینیکی و آزمایشگاهی به شکل قوی پیشنهاد می‌کند که تشنجات صرعی با آسیب عروق مغزی و ناهنجاری‌های عروقی مرتبط می‌باشد (۱۷ و ۱۸). آسیب عروق مغزی در بیماری صرعی می‌تواند منجر به اختلال در تنظیم جریان خون، ناتوانی در تأمین جریان خون مناسب به مغز و آسیب نورونی و

## تشکر و قدردانی

مقاله حاضر حاصل پایان‌نامه کارشناسی ارشد بود. از جناب آقای دکتر فیروز قادری پاکدل عضو محترم هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه به خاطر راهنمایی‌های ارزشمند، کمال تشکر را داریم.

## References

- 1) Holmes GL. The long-term effects of seizures on the developing brain: clinical and laboratory issues *Brain Dev.* 1991 Nov;13(6):393-399.
- 2) Smith JW, Al-Khamees O, Costall B, Naylor RJ, Smythe JW. Chronic aspirin ingestion improves spatial learning in adult and aged rats *Pharmacol Biochem Behav.* 2002 Jan-Feb;71(1-2):233-238.
- 3) Chang C, Hinds TR, Impey S, Strom DR. Hippocampal neurotoxicity of Delta 9 tetra hydrocannabinol. *J Neurosci.* 1998; 18(14):5322-5332.
- 4) Uchiyama N, Kida S, Watanabe T, Yamashita J, Matsui O. Improved cerebral perfusion and metabolism after stenting for basilar artery stenosis: technical case report. *Neurosurgery.* 2001 Jun;48(6):1386-1391.
- 5) Laan W, Selten JP, Kahn RS, Huisman AM, Heijnen CJ, Grobbee DE, et al. Acetylsalicylic acid as an adjuvant therapy for schizophrenia. *Trials.* 2006 Oct 23;7:31.
- 6) McNamara RK, Kirkby RD, dePape GE, Skelton RW, Corcoran ME. Differential effects of kindling and kindled seizures on place learning in the Morris water maze. *Hippocampus.* 1993 Apr;3(2):149-152.
- 7) Choi J, Koh S. Role of brain inflammation in epileptogenesis *Yonsei Med J.* 2008 Feb 29;49(1):1-18.
- 8) Dhir A, Naidu PS, Kulkarni SK. Effect of cyclooxygenase inhibitors on pentylenetetrazol (PTZ)-induced convulsions: Possible mechanism of action *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006 Dec 30;30(8):1478-1485.
- 9) Palizvan MR, Khazae MR, Nakhaee MR, Chanavi Rad E. [Effect of dietary administration of Cis and Trans fatty acids on learning and memory impairment induced by pentylenetetrazole kindling in male rats] *J Arak Uni Med Sci.* 2007;14(56):63-69. [Article in Persian]
- 10) Solgi Z, Rostmi P, Nourjah P. [The central effects of Noscapiene on passive avoidance memory and learning in male Rat.] *Biology Journal of Iran.* 2004;17(2):162-154. [Article in Persian]
- 11) Roghani M, Baluch Nejad T, Taheri S. [The effect of oral feeding of aerial part of *vaccinium myrtillus* on learning and memory in diabetic rats] *J Iran Uni Med Sci.* 2007;14(57):69-66.

نسبتاً خالص آسپرین در بهبود یادگیری و حافظه در این حیوانات می‌باشد.

## نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تجویز آسپرین سبب کاهش میزان اختلال یادگیری و حافظه ایجاد شده توسط کیندلینگ شیمیایی با پنتیلن تترازول می‌شود.

[Article in Persian]

- 12) Pardon MC, Perez-Diaz F, Joubert C, Cohen-Salmon C. Age-dependent effects of a chronic ultramild stress procedure on open-field behavior in B6D2F1 female mice. *Physiol Behav.* 2000; 70(1-2):7-13.
- 13) Allan SM, Rothwell NJ. Cytokines and acute neurodegeneration *Nat Rev Neurosci.* 2001 Oct;2(10):734-744.
- 14) Cavazos JE, Sutula TP. Progressive neuronal loss induced by kindling: a possible mechanism for mossy fiber synaptic reorganization and hippocampal sclerosis. *Brain Res.* 1990 Sep 10;527(1):1-6.
- 15) Rauca C, Zerbe R, Jantaze H. Formation of free hydroxyl radicals after pentylenetetrazol-induced seizure and kindling. *Brain Res.* 1999;847(2):347-351.
- 16) Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 8<sup>th</sup>. Stamford: Appleton and Lange;2004; pp: 532-547.
- 17) Turjman F, Massoud TF, Sayre JW, Viñuela F, Guglielmi G, Duckwiler G. Epilepsy associated with cerebral arteriovenous malformations: a multivariate analysis of angioarchitectural characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995 Feb;16(2):345-350.
- 18) Parfenova H, Carratu P, Tcheranova D, Fedinec A, Pourcyrus M, Leffler CW. Epileptic seizures cause extended postictal cerebral vascular dysfunction that is prevented by HO-1 overexpression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005 Jun;288(6):H2843-2850.
- 19) Noshinfar E, Emamian SH, Shabani A. [Evaluation of effect of aspirin on learning and memory in male rats] *J Paramedicine Faculty of Shahid Behsti Uni Med Sci.* 2004;4(2):287-294. [Article in Persian]
- 20) Naghdi N, Jalalvand A, Haeri Rohani E, Majlesi N. [Effect of injection of fluoxetine in CA1 region of hippocampus on spatial learning and memory of rat] *J Physiology & Pharmacology.* 2000;4(2):219-228. [Article in Persian]
- 21) Moazedi A, Parsa M, Rashidi SH, Chinipardaz R. [Effect of nutritional diet contain of pasteurized butter on spatial learning in T maze in rats] *J physiology & pharmacology.* 2001;5(2):179-187. [Article in Persian]
- 22) Whalley LJ, Mowat DH. Aspirin and cognitive function. *BMJ.* 2007 May 12;334(7601):961-962.