



Effect of ascorbic acid and anaerobic exercise on PTZ-induced seizure in adult male rats

Sara Nazemosadat¹, Hamid Marefati¹, Mehdi Abbasnejad^{2*}, Raziieh Kooshki²

1. Dept. of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Science, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran

2. Dept. of Biology, Faculty of Basic Sciences, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran

Received: 15 May 2013

Accepted: 19 Jul 2013

Abstract

Introduction: The concentration and action of ascorbic acid in the central nervous system as a vitamin and also a neuromodulator have exercise-induced fluctuations. The present study was conducted to evaluate the effects of anaerobic exercise alone and associated with the consumption of ascorbic acid as a non pharmacological treatment for reducing seizures and increasing seizure thresholds.

Methods: In this experimental study, 28 adult male Wistar rats (200-250gr) were divided into four groups including control (PTZ), anaerobic exercise, ascorbic acid and anaerobic exercise plus ascorbic acid. After performing exercise according to the designed protocol, PTZ was used for inducing seizures (80mg/kg, IP) and seizure latency of different stages was analyzed for each group.

Results: In anaerobic exercise plus ascorbic acid group, the latency of the onset of seizure in all stages showed a significant increase in comparison with the control ($p < 0.001$). The data showed that stages 2, 3, 4 and 5 latency significantly increased in anaerobic exercise plus ascorbic acid group in comparison with the animals treated with ascorbic acid ($p < 0.05$). Seizure related mortality was significantly decreased in ascorbic acid and also anaerobic exercise plus ascorbic acid groups (0%) compared to the control group (57%, $p < 0.05$).

Conclusion: In conclusion, these data suggest that the exercise as well as ascorbic acid and also combination of them have a preventive role in PTZ-induced seizure.

Key words: Ascorbic acid, anaerobic exercise, seizure, PTZ

* Corresponding author e-mail: mabbas@mail.uk.ac.ir
Available online at: www.phypha.ir/ppj

بررسی اثر فعالیت ورزشی بی‌هوازی و اسیداسکوریک بر تشنج القا شده با پنتیلن تترازول در موش‌های صحرایی نر بالغ

سارا ناظم السادات^۱، حمید معرفتی^۱، مهدی عباس‌نژاد^{۲*}، راضیه کوشکی^۲
۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه شهید باهنر، کرمان
۲. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید باهنر، کرمان
دریافت: ۲۵ اردیبهشت ۹۲ پذیرش: ۲۸ تیر ۹۲

چکیده

مقدمه: غلظت و عملکرد اسیداسکوریک بعنوان یک ویتامین و نورومدولاتور در CNS نوسانات وابسته به ورزش دارا می‌باشد. هدف از این پژوهش بررسی تأثیر فعالیت ورزشی به‌عنوان یک درمان غیردارویی به تنهایی و توأم با مصرف اسیداسکوریک بر کاهش حملات صرع و افزایش آستانه تشنج می‌باشد.
روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۲۸ سر موش نر بالغ نژاد ویستار (۲۵۰-۲۰۰ gr) به ۴ گروه کنترل (PTZ)، فعالیت بی‌هوازی، اسید اسکوریک و فعالیت بی‌هوازی توأم با اسیداسکوریک، به طور تصادفی تقسیم شدند. بعد از انجام فعالیت ورزشی براساس پروتکل طراحی شده، PTZ برای ایجاد تشنج (IP، ۸۰ mg/kg) مورد استفاده قرار گرفت و تأخیر در مراحل مختلف تشنج برای هر یک از گروه‌ها بررسی شد.
یافته‌ها: تأخیر شروع تشنج در تمام مراحل در گروه فعالیت بی‌هوازی توأم با اسیداسکوریک در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌دار نشان داد ($p < 0.001$). همچنین تأخیر تشنج گروه فعالیت بی‌هوازی توأم با اسید اسکوریک در مراحل دوم، سوم، چهارم و پنجم در مقایسه با گروه اسید اسکوریک به‌طور معنی‌دار افزایش یافت ($p < 0.05$). مرگ و میر ناشی از تشنج نیز در گروه‌های فعالیت بی‌هوازی و فعالیت بی‌هوازی توأم با اسیداسکوریک (۰٪) در مقایسه با گروه کنترل (۵۷/۱٪) کاهش معنی‌دار نشان داد ($p < 0.05$).
نتیجه‌گیری: در مجموع نتایج این پژوهش نشان می‌دهد، اسیداسکوریک، فعالیت ورزشی و ترکیب آنها نقش ممانعت‌کننده در تشنج القاء شده با PTZ دارند.

واژه‌های کلیدی: صرع، فعالیت بی‌هوازی، اسیداسکوریک، پنتیلن تترازول

مقدمه

می‌شود [۳۶، ۴۱]. در واقع، صرع در نتیجه تغییر در آستانه تحریک‌پذیری نورون‌ها ایجاد می‌گردد [۱۷]. عوامل مختلف در ایجاد صرع دخیل می‌باشند [۱۱]، اما صرف‌نظر از عامل ایجادکننده آستانه تحمل تشنج نقش کلیدی را در احتمال وقوع صرع دارد [۲۶]. داروهای ضدصرع و به‌ویژه داروهای جدید ضدصرع هرچند توانسته‌اند حملات را تا حدود زیادی کنترل کنند ولی عوارض این داروها خود از مشکلات جدی است و در مواردی باعث تشدید حملات می‌گردند.

با توجه به عوارض ناشی از داروها، همچنین نارسا بودن شیوه‌های درمان که برای این بیماری در نظر گرفته می‌شود [۲، ۳۵]، استفاده از رویکردهای درمانی غیردارویی برای این

صرع فعالیت الکتریکی غیرطبیعی، همزمان و آشفته در مغز است که حملات ناشی از آن به طور ناگهانی شروع شده و پس از مدتی خاتمه می‌یابند. با استفاده از تکنیک‌های دقیق الکتروفیزیولوژی مشخص شده، هنگام بروز صرع در نواحی خاصی از مغز در فعالیت نورون‌ها، گیرنده‌ها، کانال‌های یونی غشایی و در میزان ترشح برخی نوروترانسمیترها اختلال ایجاد

mabbas@mail.uk.ac.ir

* نویسنده مسئول مکاتبات:

www.phypha.ir/ppj

وبگاه مجله:

اسیداسکوریبک تأخیر در تشنج اولیه را افزایش می‌دهد و قادر به کاهش قابل توجهی در پراکسیداسیون چربی بعد از تشنج می‌باشد [۱۹، ۴۵]. در مطالعه دیگر مشخص شده، اسیداسکوریبک فرکانس فعالیت صرع ناشی از پنی سیلین را در موش‌ها کاهش می‌دهد [۳].

باتوجه به نقش ویتامین C در تغذیه به‌عنوان یکی از ویتامین‌های اصلی جیره غذایی و محرز بودن نقش نورومدلاتوری و مداخله کننده این ویتامین بر میزان ترشح نوروترانسمیترهای مغزی در مطالعات قبلی [۱، ۳۷] و نیز گزارشاتی در خصوص اثرات ضد تشنجی این ویتامین از یک سو و وجود شواهدی مبنی بر اثر بخشی فعالیت ورزشی با شرایط خاص بر کاهش حملات صرع و افزایش آستانه تشنجات، در این مطالعه به بررسی نقش ترکیبی مصرف اسیداسکوریبک و انجام فعالیت ورزشی بی‌هوازی (شدتی) بر میزان مقاومت به حملات صرع به عنوان یک رویکرد غیر داروی پرداخته شده است.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق تعداد ۲۸ سر موش صحرایی نر نژاد wistar با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم با دامنه سنی ۱۰-۸ هفته مورد استفاده قرار گرفتند. موش‌ها تحت سیکل ۱۲ ساعت تاریکی، ۱۲ ساعت روشنایی در شرایط دمایی کنترل شده (21 ± 2) سانتیگراد نگهداری شدند و به جز در حین آزمایش آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند قبل از شروع طرح موش‌ها به منظور آشنایی با محیط آزمایش، مشخص شدن سلامت و عدم امتناع از فعالیت روی نوارگردان، مورد بررسی قرار گرفتند سپس حیوانات به‌طور تصادفی در گروه‌های ۷ تایی تقسیم شدند.

دستورالعمل اجرای فعالیت بی‌هوازی:

روش طراحی شده برای فعالیت بی‌هوازی از شدت تمرینی حدود ۹۰ درصد VO_{2max} که یک فعالیت شدتی به شمار می‌آید، برخوردار بود [۳۳]. براساس این پروتکل ابتدا موش‌ها با استفاده از نوارگردان با شیب ۵ درصد به مدت ۱ دقیقه با سرعت 20m/min کار گرم کردن را انجام دادند. شروع اجراء پس از گرم کردن، با ۳ دقیقه دوییدن با سرعت 40m/min بر

بیماری حائز اهمیت می‌باشند. در این بین ارتباط این بیماری و میزان فعالیت ورزشی، به‌عنوان یک رویکرد غیردارویی در سال‌های اخیر مورد توجه واقع شده است [۴، ۱۰، ۲۰]. اگرچه تأثیر آمادگی بدنی بر سلامت عمومی مشهود می‌باشد، با این حال بیماران صرعی اغلب از شرکت در فعالیت بدنی امتناع می‌کنند. بخشی از این بی‌میلی بیماران و پزشکان، ناشی از ترس از آسیب‌ها و بخشی ترس از امکان ایجاد تشنج در حین فعالیت ورزشی می‌باشد [۷]. افراد مصروع متأسفانه به دلیل درگیر بودن با بیماری و ترس از فعالیت ورزشی آمادگی جسمانی، استقامت هوازی، استقامت عضلانی، انعطاف‌پذیری و همچنین VO_{2max} (حداکثر اکسیژن مصرفی) پایینی دارند [۳۹] که می‌تواند بر روی سلامت عمومی و کیفیت زندگی - شان تأثیرگذار باشد. فعالیت ورزشی به دو شکل هوازی و غیر- هوازی صورت می‌گیرد، تمرینات هوازی به انواع ورزش‌هایی که بطور مستمر و طولانی مدت طول می‌کشند و ضربان قلب در حین تمرین کمتر از ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب می‌باشد گفته می‌شود. پیاده‌روی دوچرخه‌سواری، شنا در مسافتهای طولانی مدت از انواع تمرینات هوازی هستند. در مقابل، تمرینات بی‌هوازی برای مدت زمان کوتاه و با شدت بیش از ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب صورت می‌گیرند که منجر به متابولیسم غیرهوازی و ایجاد اسیدلاکتیک و خستگی مفرط می‌گردند، از انواع تمرینات بی‌هوازی می‌توان به دو سرعت ۱۰۰ و ۸۰۰ متر اشاره کرد [۳۸].

در شماری از مطالعات تأثیر فعالیت ورزشی بر بیماری صرع مورد بررسی قرار گرفته است برای مثال Nakken و همکاران در سال ۱۹۹۰، VO_{2max} پایین‌تری را در بیماران صرعی نسبت به افراد سالم مشاهده کردند [۳۲]. یک مطالعه توسط Wong و همکاران در سال ۲۰۰۶، نشان داد که آسیب‌های صرعی در افراد فعال نسبت به افراد مشابه (کنترل) کمتر است [۴۴]. در تحقیقی مکمل مشخص شده، فرکانس تشنج بعد از فعالیت ورزشی در بیماران صرعی کاهش می‌یابد [۲۰].

همچنین نقش اسیداسکوریبک به‌عنوان ویتامینی آنتی-اکسیدان، که در سال‌های اخیر به عنوان نورومدلاتور نیز در سیستم عصبی مرکزی معرفی شده است در میزان مقاومت به صرع حائز اهمیت می‌باشد [۲۲، ۴۳]. تحقیقات نشان می‌دهند

آنها به صورت گاوژ تجویز شد.

محاسبات آماری: در این تحقیق جهت مقایسه گروه‌های مورد آزمایش از آزمون (ANOVA) و متعاقب آن از پس آزمون توکی استفاده گردید. همچنین، مقایسه درصد مرگ و میر با استفاده از آزمون کای اسکور و Fisher's Exact Test مورد ارزیابی قرار گرفت. سطح معنی‌داری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج نشان داد: تأخیر مرحله ۱ تشنج برحسب ثانیه در گروه فعالیت بی‌هوای توأم با مصرف اسید اسکوربیک ($358/14 \pm 57/38$) در مقایسه با گروه کنترل ($84/28 \pm 8/62$) افزایش یافت ($P < 0.001$). همچنین تأخیر شروع تشنج مرحله اول در گروه اسیداسکوربیک ($304/57 \pm 33/28$) اختلاف معنی‌دار با کنترل نشان می‌دهد ($P < 0.01$)، تأخیر تشنج گروه فعالیت بی‌هوای ($279/57 \pm 46/04$) نیز در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافت ($P < 0.05$) (شکل ۱).

تأخیر مرحله ۲ تشنج برحسب ثانیه در گروه فعالیت بی‌هوای توأم با اسیداسکوربیک ($420/35 \pm 72/33$) در مقایسه با گروه کنترل ($87/42 \pm 8/60$) به طور معنی‌داری افزایش نشان می‌دهد ($P < 0.001$). تأخیر تشنج گروه اسیداسکوربیک ($321/78 \pm 60/29$) و گروه فعالیت بی‌هوای یافت، همچنین تأخیر تشنج گروه اسیداسکوربیک در مقایسه با گروه فعالیت بی‌هوای توأم با اسید اسکوربیک معنی‌دار می‌باشد ($P < 0.05$) (شکل ۲).

تأخیر مرحله ۳ تشنج برحسب ثانیه در گروه فعالیت بی‌هوای توأم با اسیداسکوربیک ($480/32 \pm 76/87$) در مقایسه با گروه کنترل ($91/71 \pm 8/63$) افزایش معنی‌دار نشان داد ($P < 0.001$). تأخیر تشنج گروه اسیداسکوربیک ($334/54 \pm 34/54$) و گروه فعالیت بی‌هوای ($348/13 \pm 64/98$) نیز در مقایسه با گروه فعالیت بی‌هوای توأم با اسیداسکوربیک کاهش یافت ($P < 0.05$) (شکل ۳).

تأخیر مرحله ۴ تشنج برحسب ثانیه در گروه فعالیت بی‌هوای توأم با اسیداسکوربیک ($510/85 \pm 79/18$) افزایش

روی نوارگردان و سپس یک دقیقه به منظور بازگشت به حالت اولیه فعال (Active recovery) با سرعت 20 m/min اجرا شد. هر ۵ روز ۱ دقیقه به مدت دویدن افزوده شد به گونه‌ای که در ۵ روز انتهایی دوره تمرین، موش‌ها ۶ دقیقه با سرعت 40 m/min دویدند. برنامه تمرینی به صورت هفته‌ای ۵ روز و هر روز ۲ بار، در مجموع مدت تمرین ۳ هفته به طول انجامید [۱۲]. بعد از تزریق پنتیلین تترازول با دوز 80 mg/kg به هر یک از موش‌ها مراحل مختلف امتیاز تشنجی (Seizure Score) براساس مشخصات رفتاری موش‌ها بصورت زیر مورد بررسی قرار گرفت [۵].

مرحله صفر: رفتارهای معمولی حیوان

مرحله یک: تشنجات منفرد میوکلونیک سر (تیک سر)

مرحله دو: تشنجات مکرر سر همراه با تکان‌های ناگهانی

اندام قدامی و سرازیر شدن بزاق دهانی

مرحله سه: تشنج کل بدن و اندام حرکتی قدامی، معمولاً

پاها از هم باز شده و حیوان بر روی پاها بلند می‌شود.

مرحله چهار: تشنج‌های کلونیک - تونیک ژنرالیزه

مرحله پنج: چرخش و پرش مکرر حیوان و افتادن به پهلو

مرحله شش: مرگ

گروه‌های مورد آزمایش:

گروه فعالیت بی‌هوای (E): در این گروه پروتکل تمرینی

به صورت هفته‌ای ۵ روز و هر روز ۲ بار اجراء شد، که در

مجموع مدت تمرین ۳ هفته به طول انجامید. در پایان این

دوره پس از آخرین جلسه تمرین به موش‌ها 80 mg/kg PTZ

به صورت درون صفاقی (IP) تزریق گردید.

گروه اسیداسکوربیک (AA): در این گروه، به میزان

250 mg/kg اسیداسکوربیک نیم‌ساعت قبل از تزریق PTZ به

صورت گاوژ به حیوانات تجویز شد.

گروه فعالیت بی‌هوای همراه با مصرف اسیداسکوربیک

(E+AA): در این گروه پروتکل تمرینی اجراء و بعد از آخرین

جلسه تمرین اسیداسکوربیک، به میزان 250 mg/kg ، نیم-

ساعت قبل از تزریق PTZ به حیوانات تجویز شد.

گروه کنترل (control): این گروه به منظور کاهش

استرس‌های احتمالی بدون هیچ‌گونه حرکتی در طول دوره

آزمایشات روی نوارگردان خاموش قرار می‌گرفتند و نرمال

سالمین به عنوان حلال داروها نیم‌ساعت قبل از تزریق PTZ به

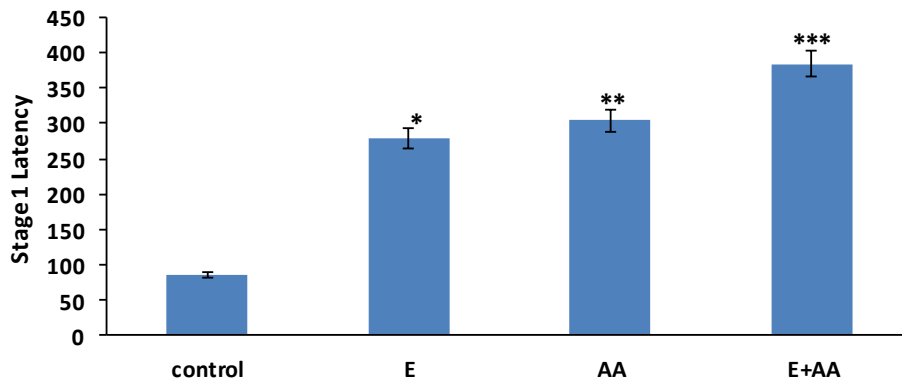


Figure 1

شکل ۱- اثر فعالیت ورزشی، اسیداسکوربیک، و فعالیت ورزشی + اسکوربیک اسید بر مدت زمان تأخیری تا شروع مرحله ۱ تشنج برحسب ثانیه (n=7).
 کنترل: Control, فعالیت ورزشی و اسید اسکوربیک: E+AA, فعالیت ورزشی: E, اسید اسکوربیک: AA
 ***p<0.001, **p<0.01, *p<0.05, vs control

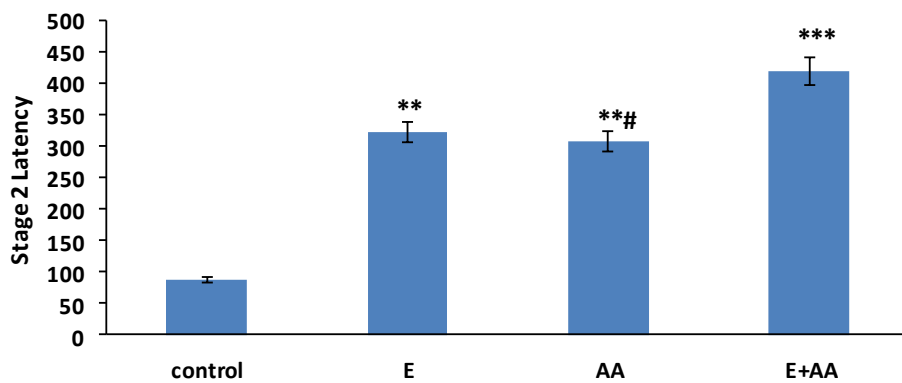


Figure 2

شکل ۲- اثر فعالیت ورزشی، اسیداسکوربیک و فعالیت ورزشی + اسکوربیک اسید بر مدت زمان تأخیری تا شروع مرحله ۲ تشنج برحسب ثانیه (n=7).
 کنترل: Control, فعالیت ورزشی و اسید اسکوربیک: E+AA, فعالیت ورزشی: E, اسیداسکوربیک: AA
 ***p<0.001, **p<0.01, vs control
 #p<0.05, vs E+AA

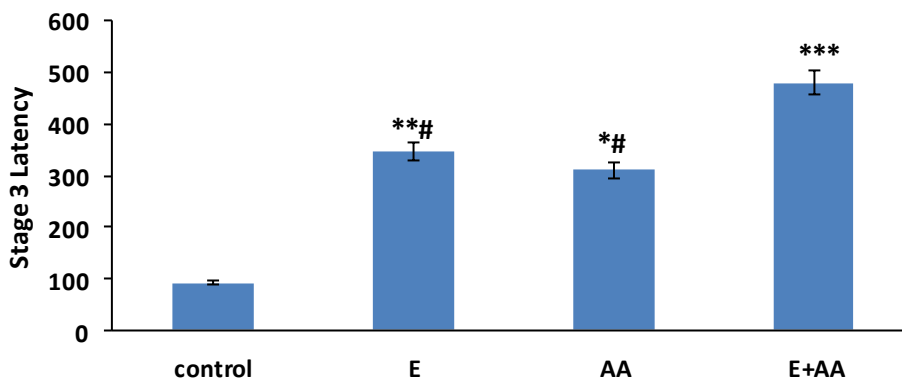


Figure 3

شکل ۳- اثر فعالیت ورزشی، اسیداسکوربیک و فعالیت ورزشی + اسکوربیک اسید بر مدت زمان تأخیری تا شروع مرحله ۳ تشنج برحسب ثانیه (n=7).
 کنترل: Control, فعالیت ورزشی و اسید اسکوربیک: E+AA, فعالیت ورزشی: E, اسیداسکوربیک: AA
 ***p<0.001, **p<0.01, *p<0.05, vs control
 #p<0.05, vs E+AA

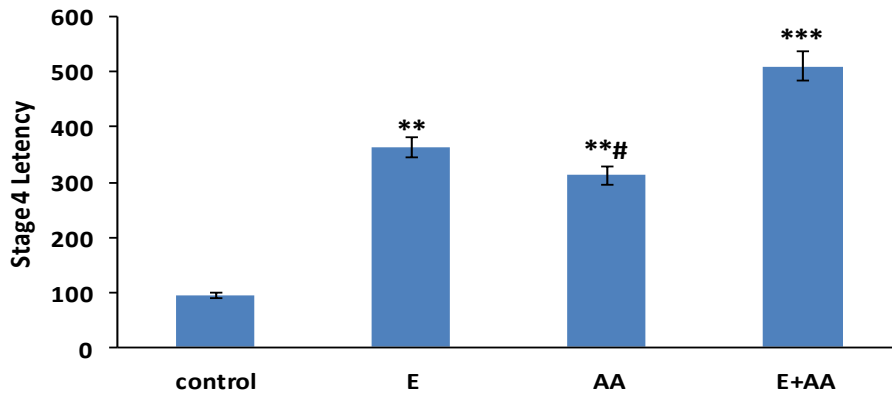


Figure 4

شکل ۴- اثر فعالیت ورزشی، اسیداسکوروبیک و فعالیت ورزشی+اسکوروبیک اسید بر مدت تأخیری تا شروع مرحله ی ۴ تشنج برحسب ثانیه (n=7).
 کنترل: Control, فعالیت ورزشی و اسید اسکوروبیک: E+AA, فعالیت ورزشی: E, اسیداسکوروبیک: AA.
^{***}p<0.001, ^{**}p<0.01, vs control
[#]p<0.05, vs E+AA

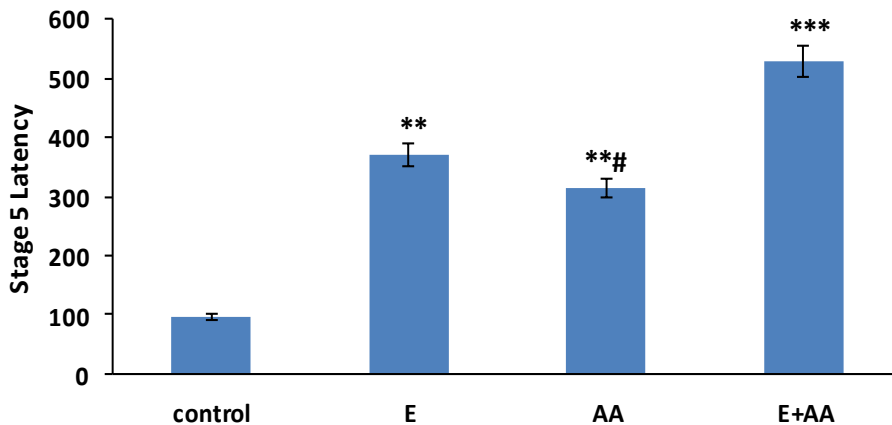


Figure 5

شکل ۵- اثر فعالیت ورزشی، اسیداسکوروبیک و فعالیت ورزشی+اسکوروبیک اسید بر مدت تأخیری تا شروع مرحله ی 5 تشنج برحسب ثانیه (n=7).
 کنترل: Control, فعالیت ورزشی و اسید اسکوروبیک: E+AA, فعالیت ورزشی: E, اسیداسکوروبیک: AA.
^{***}p<0.001, ^{**}p<0.01, vs control
[#]p<0.05 vs E+AA

معنی داری نسبت به کنترل (۹۴/۵۰±۸/۶۱) نشان داد (P<۰/۰۵) افزایش معنی دار نشان داد (۳۱۳/۹۱±۳۴/۷۴) (شکل ۵).

مقایسه درصد مرگ و میر ناشی از پنتیلین تترازول در گروه های مورد مطالعه نشان داد، درصد مرگ و میر در گروه های فعالیت بی هوازی توأم با اسیداسکوروبیک و فعالیت بی هوازی ۰٪ می باشد که اختلاف بارزی با گروه کنترل ۵۷/۱٪ نشان می دهند (P<۰/۰۵). درصد مرگ و میر گروه اسیداسکوروبیک ۴۲/۹٪ می باشد که اختلاف این گروه با کنترل معنی دار نمی باشد (شکل ۶).

معنی داری نسبت به کنترل (۹۴/۵۰±۸/۶۱) نشان داد (P<۰/۰۰۱)، همچنین اختلاف گروه فعالیت بی هوازی توأم با مصرف اسیداسکوروبیک در مقایسه با گروه اسیداسکوروبیک (۳۱۲/۰۳±۳۴/۷۱) معنی دار می باشد (P<۰/۰۵) (شکل ۴).
 تأخیر مرحله ۵ تشنج برحسب ثانیه در گروه فعالیت بی هوازی توأم با اسیداسکوروبیک (۵۲۹/۹۱±۸۰/۵۸) در مقایسه با گروه کنترل (۹۶/۶۰±۸/۶۴) افزایش معنی دار نشان داد (P<۰/۰۰۱). تأخیر تشنج گروه فعالیت بی هوازی توأم با اسیداسکوروبیک در مقایسه با گروه اسیداسکوروبیک

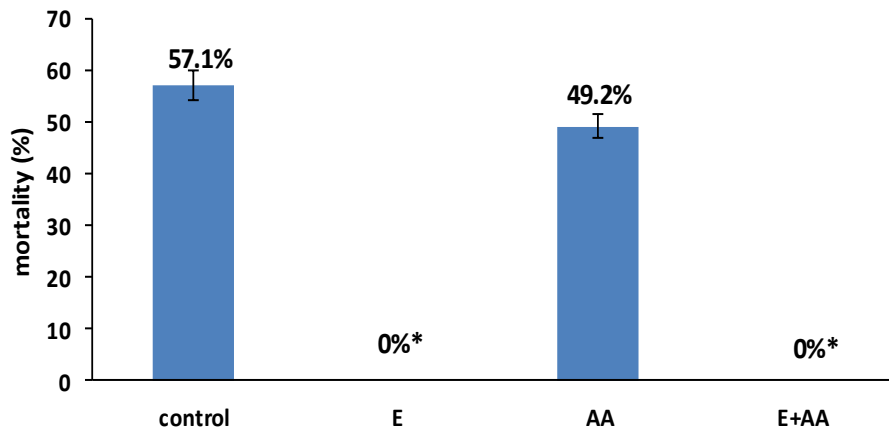


Figure 6

شکل ۶- مقایسه درصد مرگ و میر ناشی از پنتیلن تترازول بین گروه‌های چهارگانه برحسب ثابته (n=7).
*p<0.05, vs control
Control: کنترل, E: فعالیت ورزشی, E+AA: اسید اسکوربیک, AA: اسید اسکوربیک

بحث

سیستم نوروترانسمیتری در کیندلینگ آمیگدال از این فرضیه که فعالیت ورزشی با تأثیر بر کاتکولامین‌های مغزی می‌تواند پیشرفت کیندلینگ را به تأخیر اندازد، حمایت می‌کند [۲۷]. همچنین در سال‌های اخیر نقش دوپامین به‌عنوان یکی از فراوان‌ترین کاتکولامین‌ها در پاتوفیزیولوژی صرع مورد توجه واقع شده است و مشخص شده این نوروترانسمیتر نقش مهمی در تعدیل حملات صرع دارد [۲۵]. فعالیت ورزشی سطح دوپامین مغز را در حیوانات تغییر می‌دهد [۳۰] در همین خصوص مشخص شده، جایگاه اتصال برای گیرنده‌های D₂ و D₁ دوپامین در لوب تمپورال افراد صرعی کاهش می‌یابد [۴۶]. در حیواناتی که فعالیت ورزشی انجام می‌دهند سطح گیرنده‌های D₂ دوپامین و متابولیسم دوپامین در ناحیه استریاتوم افزایش می‌یابد [۲۴، ۲۸].

از دیگر نوروترانسمیترهای دخیل در بیماری صرع GABA، مهم‌ترین نوروترانسمیتر مهاری در CNS می‌باشد. در افراد با بیماری صرع فعالیت سیستم GABA کاهش می‌یابد، تغییر غلظت GABA یا تغییر گیرنده‌های آن در بافت مغزی انسان-های مصروع نشان داده شده است [۳۱، ۴۰]. در رابطه با انجام فعالیت شدتی و تغییر در غلظت GABA این تئوری وجود دارد که فعالیت ورزشی، میزان ترشح آندروفین‌ها را افزایش می‌دهد که از تخلیه‌های الکتریکی جلوگیری می‌کند. مشخص شده که تزریق بتا آندروفین اثرات ضد صرعی ایجاد می‌کند. ترشح بتا آندروفین به شدت فعالیت ورزشی بستگی

نتایج این تحقیق نشان داد که انجام فعالیت ورزشی (اجرای پروتکل تمرینی) به تنهایی و توأم با اسید اسکوربیک در به تأخیر انداختن زمان شروع تشنج بعد از تزریق PTZ و افزایش مقاومت به صرع مؤثر بوده، همچنین تأثیر قابل ملاحظه‌ای در کاهش میزان مرگ و میر گروه‌های مورد مطالعه در مقایسه با گروه کنترل ایجاد نموده است.

براساس تحقیقات صورت گرفته فعالیت ورزشی، میزان تشنج و فعالیت عصبی را کاهش می‌دهد [۳۹]. گفته شده که احتمالاً این اثر می‌تواند مربوط به نوروترانسمیترهایی باشد که رهایش آن‌ها در مدت فعالیت ورزشی افزایش می‌یابد، برای مثال بیشتر مطالعات نشان داده‌اند که سطوح کاتکولامین‌ها مغز بعد از فعالیت ورزشی حاد افزایش یافته [۹] در واقع، فعالیت ورزشی مداوم سطح نوراپی‌نفرین را افزایش داده و باعث افزایش متابولیت‌های آن در نواحی مختلف مغز می‌شود [۱۶]. مشخص شده که نوراپی‌نفرین اثر بازدارندگی قوی روی پیشرفت کیندلینگ دارد. تزریق درون صفاقی اپی‌نفرین در ابتدای آزمایش، پیشرفت تشنجات را به تأخیر می‌اندازد [۴۲]، در همین راستا مشخص شده نوراپی‌نفرین اثر بازدارندگی روی گسترش تشنج دارد و کاهش این ماده، فعالیت‌های صرعی را تسهیل می‌کند [۸]. در این مورد تغییرات در سنتز و متابولیسم کاتکولامین‌ها در مدت فعالیت ورزشی و اثر بازدارندگی این

آنتی‌اکسیدانی می‌شود، که می‌تواند آسیب‌آکسیداتیو را کاهش و مقاومت در برابر استرس‌اکسایشی را افزایش دهد و باعث کاهش حملات صرع و تأخیر شروع تشنج گردد [۳۵].

اسید آسکوربیک بر سیستم دوپامینرژیک نیز تأثیرگذار می‌باشد که این اثر بطور قابل ملاحظه‌ای وابسته به دوز می‌باشد، بدین‌صورت که در دوز کم عملکرد دوپامین را تشدید، درحالی‌که در دوزهای بیشتر از عملکرد آن جلوگیری می‌کند [۱۵]. اسید آسکوربیک بر گیرنده NMDA و مجموعه رفتارهای ناشی از آن نیز اثر مهاری دارد، که تأییدی دیگر بر اثرات ضد تشنجی این ویتامین می‌باشد [۱۸]. فعالیت ورزشی، باعث کاهش سطح گلوتامات مغزی می‌گردد. در توجیه این اثر فعالیت بدنی، می‌توان گفت که فعالیت بدنی طولانی مدت سبب افزایش آمونیاک در مغز می‌شود و به دلیل سمی بودن آمونیاک و برای جلوگیری از مسمومیت ناشی از افزایش مغزی آن، مکانیسم بیوستنز گلوتامین فعال می‌شود تا غلظت آمونیاک مغز را کاهش دهد [۲۳].

اثر توأم فعالیت ورزشی و اسیدآسکوربیک بر تشنج ناشی از PTZ برای اولین بار در این پژوهش مورد بررسی قرار گرفت، براساس یافته‌های حاصل مشخص است اثر توأم این دو عامل از تأثیر هر یک به تنهایی بیشتر است. در واقع اسیدآسکوربیک با فعالیت ورزشی در این خصوص اثر سینرژیک داشته‌اند، که این اثرات را شاید بتوان به کاهش استرس‌های اکسایشی و تغییر در رهایش یا نسبت‌های رهایش نوروترانسمیترهای مغزی از جمله GABA، نوراپی‌نفرین، اپیوئیدها و دوپامین نسبت داد که مطالعات قبلی نشان داده‌اند که اسیدآسکوربیک در کار آنها مداخله می‌کند [۱، ۲۱]. در هر صورت شناخت مکانیسم دقیق احتیاج به پژوهش‌های مکمل دارد.

سپاسگزاری

بدین‌وسیله از معاونت پژوهشی و تحصیلات تکمیلی دانشگاه شهید باهنر به دلیل حمایت مالی تشکر و قدردانی می‌گردد.

دارد، با افزایش شدت فعالیت ورزشی میزان ترشح بتآندروفین هم افزایش می‌یابد [۲۹]. ورزش‌های شدتی میزان بتآندروفین و لاکتات را نسبت به ورزش‌های سبک‌هوای، بالاتر می‌برند و باعث کاهش pH پلاسما می‌گردد از آنجا که غلظت GABA، تحت تأثیر تغییرات pH می‌باشد، این حالت اسیدی باعث افزایش غلظت GABA در مغز می‌شود که اثر ضد تشنجی دارد، بنابراین در اینجا اسیدوز به عنوان یک مکانیسم حفاظتی عمل می‌کند که با افزایش آستانه تشنج همراه است [۴۱].

از دیگر هورمون‌های درگیر در بیماری صرع، ملاتونین می‌باشد. مطالعات بر روی چندین مدل حیوانی پیشنهاد می‌کند که ملاتونین قادر به کاهش تشنج است. بیماران صرعی، سطوح ملاتونین پائینی دارند که این تغییر می‌تواند منجر به بروز تشنج گردد. این هورمون همچنین با فعالیت ورزشی تنظیم می‌شود و بعد از فعالیت ورزشی حاد سطح این هورمون افزایش می‌یابد [۱۴].

مطالعات دیگر نشان داده‌اند که صرع، متابولیسم رادیکال‌های آزاد را در مغز موش تغییر می‌دهد و استرس‌اکسیداتیو با آسیب ناشی از تشنجات و صرع در ارتباط می‌باشد [۶]. همچنین پراکسیداسیون چربی غشاء با افزایش سطوح رادیکال‌های آزاد و یا کاهش در فعالیت دفاعی آنتی‌اکسیدان، ایجاد می‌گردد [۱۹]. تحقیقات مکمل در این زمینه نشان داده‌اند سطوح پراکسیداسیون چربی در طول مدت حمله حاد صرع ناشی از پیلوکارپین در موش‌های صحرایی افزایش می‌یابد. ویتامین C، مالون دی‌آلدئید هیپوکمپ را کاهش می‌دهد و فعالیت کاتالاز (آنزیم‌های ضد اکسایشی) را در سطوح زیاد، حفظ می‌کند، در نتیجه این ویتامین عملکرد مثبتی در کاهش سطوح پراکسیداسیون چربی دارد و با عملکرد آنتی‌اکسیدان منجر به کاهش انواع رادیکال‌های آزاد می‌گردد [۱۳]. بنابراین، ویتامین C عامل محافظ عصبی است که گفته شده تأخیر در زمان شروع تشنج را افزایش می‌دهد، همچنین مطالعات نشان می‌دهند فعالیت ورزشی منظم باعث سازگاری

References

- [1] Abbasnejad M, Nasri S, Nazem H, Bahaaddini M, The Effect of ascorbic acid injection into the lateral ventricle on spatial learning and memory in adult male rats. *Physiol Pharmacol* 12 (2008) 227- 237.
- [2] Acharya M, Hattiangady B, Shetty AK, Progress in neuroprotective strategies for preventing epilepsy. *Prog Neurobiol* 84 (2008) 363-404.
- [3] Alaei H, Esmaeili M, Nasimi A, Pourshanazari A, Ascorbic acid decrease morphine self-administration and with drawl symptoms in rats. *Pathophysiology* (2005) 103-107.
- [4] Arida RM, Esper AC, Antonio C, Scorza A, Physical Activity and Epilepsy. *Sports Med* 38 (2008) 607-615.
- [5] Bandyopadhyay A, Pentylentetrazol (PTZ)-kindling development in intact and subcortical structure lesioned rats. *Indian J Exp Biol* 27 (1989) 829-30.
- [6] Berg M, Bruhn T, Frandsen A, Schousboe A, Diemer NH, Kainic acidinduced seizures and brain damage in the rat: role of calcium homeostasis *J Neurosci Res* 40 (1995) 641-646.
- [7] Bjorholt PG, Nakken KO, Rohme K, Leisure time habits and physical fitness in adults with epilepsy. *Epilepsia* 31 (1990) 83-87.
- [8] Bortolotto ZA, Cavalheiro EA, Effect of DSP4 on hippocampal kindling in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 24 (1986) 777-779.
- [9] Brown B, Van Huss W, Exercise and rat brain catecholamines. *J Appl Physiol* 34 (1973) 664-669.
- [10] Cordova F, Epilepsy and sport. *Aust Fam Physician* 22 (1993) 558-562.
- [11] Dasheiff RM, Fitz JG, The kindling model of epilepsy: a review. *Prog Neurobiol* 15 (1980) 139-159.
- [12] Debruille C, Luyckx M, Ballester L, Brunet C, Odou P, Dine T, Gressier B, Cazin M, Cazin JC, Serum opioid activity after physical exercise in rats. *Physiol Res* 48 (1999) 129-133.
- [13] Dekkers JC, The Role of Antioxidant Vitamins and Enzymes in The prevention of Exercise Induced muscle Damage. *Sports Med* 21 (1996) 213-238.
- [14] De Lacerda S, Janjoppi L, Scorza FA, Amado E, Cavalheiro E, Arida E, Physical exercise program reverts the effects of pinealectomy on the amygdala kindling development. *Brain Res Bull* (2007) 216-220.
- [15] Chandrashekhar D, Ashish D, Kulkarni SK, Antagonistic activity of ascorbic acid (Vitamin C) on dopaminergic modulation apomorphin-induced stereotypic behavior in mice. *Pharmacology* 77 (2006) 38-45.
- [16] Dunn AL, Reigle TG, Youngstedt SD, Armstrong RB, Dishman RK, Brain norepinephrine and metabolites after treadmill training and wheel running in rats. *Med Sci Sports Exerc* 28 (1996) 204-209.
- [17] Dunwiddie TV, Adenosine and suppression of seizures. *Adv Neurol* 79 (1999) 1001-1010.
- [18] Enrico P, Esposito G, Mura MA, Fresu LD, Natale G, Miele E, Desole MS, Miele M, Effect of morphine on striatal dopamine metabolism and ascorbic and uric acid release in freely moving rats. *Brain Res* 745 (1997) 173-182.
- [19] Erakovic V, Zupan G, Varljen J, Laginja J, Simonic A, Lithium plus pilocarpine induced status epilepticus–biochemical changes. *Neurosci Res* 36 (2000) 157-166.
- [20] Eriksen H, Ellersten B, Gronningsaeter H, Nakken K, Loyning Y, Ursin H, Physical exercise in women with intractable epilepsy. *Epilepsia* 35 (1994) 1256-1264.
- [21] Esmaeilpour Bezenjani K, Abbasnejad M, Esmaeili Mahani S, Masoumi Ardakani Y, The Effect of Intrahippocampal Injection of Ascorbic Acid on Spatial Learning and Memory in Adult Male Rats. *Physiol Pharmacol* 13 (2010) 353-361.
- [22] Gonon F, Buda M, Cespuaglio R, Jout M, Pujol JF, In vivo electrochemical Detection of catechols in the neostriatum of anaesthetized rats: dopamine or DOPAC. *Nature* 286 (1980) 902-904.
- [23] Guezennec CY, Abdelmalki A, Serrurier B, Merino D, Bigard X, Berthelot M, Pierard C, Peres M, Effects of prolonged exercise on brain ammonia and amino acids. *Int J Sports Med* 19 (1998) 323-327.
- [24] Hattori S, Naoi M, Nishino H, Striatal dopamine turnover during treadmill running in the rat: Relation to the speed of running. *Brain Res Bull* 35 (1994) 41-49.
- [25] Haut SR, Albin RL, Dopamine and epilepsy: hints of complex subcortical roles. *Neurology* 71 (2008) 784-785.
- [26] Keeta D, Bonnie JS, *Manual of school Health second Edition* (2005) P: 265-277.
- [27] Le Gal La Salle G, Wada JA, editor. *Amygdaloid kindling in the rat: regional differences and general*

- properties*. New York: Raven Press, 1981.
- [28] MacRae PG, Spirduso WW, Cartee GD, Parrar RP, Wilcox RE, Endurance training effects on striatal dopamine receptor binding and striatal dopamine metabolite levels. *Neurosci Lett* 79 (1987) 138-144.
- [29] McMurray RG, Forsythe WA, Mar MH, Hardy CJ, Exercise intensity-related responses of beta-endorphin and catecholamines. *Med Sci Sports Exerc* 19 (1987) 570-574.
- [30] Meeusen R, Smolders I, Sarre S, de Meirleir K, Keizer H, Serneels M, Ebinger G, Michotte Y, Endurance training effects on neurotransmitter release in rat striatum: an in vivo microdialysis study. *Acta Physiol Scand* 159 (1997) 335-341.
- [31] Nagatomo K, Ueda Y, Doi T, Takaki M, Tsuru N, Functional role of GABA transporters for kindling development in GLAST KO mice. *Neurosci Res* 57 (2007) 319-321.
- [32] Nakken KO, Bjorholt PG, Johannessen SI, Løyning T, Lind E, Effect of physical training on aerobic capacity, seizure occurrence, and serum level of antiepileptic drug in adults with epilepsy. *Epilepsia* 31 (1990) 88-94.
- [33] Noakes T, editor. *The Lore of Running*. Oxford University Press, 1989.
- [34] Park S, The Synergic Effect of Physical Exercise and Riluzole on Kainic Acid-induced Seizure Activity in Mice. *Int J Appl Sports Sci* 21 (2009) 17-27.
- [35] Radak Z, Kumagai S, Taylor A.W, Naito H, Goto S, Effects of exercise on brain function: role of free radicals. *Appl Physiol Nutr Metab* 32 (2007) 942-946.
- [36] Radhakrishnan K, Challenges in the Management of Epilepsy in Resource Management of Epilepsy in Resource-poor Countries. *Nat Rev Neurol* 5 (2009) 323-330.
- [37] Salari S, Aabbasnejad M, Firuzeh Badreh, Esmaeili Mahani S, The effect of oral ascorbic acid pretreatment on feeding changes following injection in nucleus accumbens shell in adult male rats. *Tehran Univ Med J* 69 (2012) 703-709.
- [38] Schwarz L, kindermann W, changes in beta-endorphin levels in response to aerobic and anaerobic exercise. *Sports Med* 13 (1992) 25-36.
- [39] Steinhoff BJ, Neuss K, Thegeder H, Reimers CD, Leisure time activity and physical fitness in patients with epilepsy. *Epilepsia* 37 (1996) 1221-1227.
- [40] Treiman DM, GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia* 42 (2001) 8-12.
- [41] Velisek L, Dreier JP, Stanton PK, Heinemann U, Moshe SL, Lowering of extracellular pH suppresses low-Mg²⁺-induced seizures in combined entorhinal cortex-hippocampal slices. *Exp Brain Res* 101 (1994) 44-52.
- [42] Welsh KA, Gold PE, Attenuation of epileptogenesis: proactive effect of a single epinephrine injection on amygdaloid kindling. *Behav Neural Biol* 40 (1984) 179-185.
- [43] Wen L, Chun F, Mei H, Kun X, Opposite effects of sulpiride and SCH 23390 on ethanol-induced striatal ascorbic acid release in intact and 6-hydroxydopamine lesioned rats. *Brain Res* 869 (2000) 31-38.
- [44] Wong J, Wirrell E, Physical activity in children/teens with epilepsy compared with that in their siblings without epilepsy. *Epilepsia* 47 (2006) 631-639.
- [45] Xavier SM, Barbosa CO, Barros DO, Silva RF, Oliveira AA, Freitas RM, Vitamin C antioxidant effects in hippocampus of adult Wistar rats after seizures and status epilepticus induced by pilocarpine. *Neurosci Lett* 420 (2007) 76-79.
- [46] Yakushev IY, Dupont E, Buchholz HG, Tillmanns J, Debus F, Cumming P, Heimann A, Fellgiebel A, Luhmann, Landvogt C, Werhahn KJ, Schreckenberger M, Potschka H, Bartenstein P, In vivo imaging of dopamine receptors in a model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* (2010) 451-22.