مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۰، شماره ۱، بهار ۸۹، صفحات ۲۲ تا ۲۸

Original Article

بررسی نقش کانال‌های پتاسیمی وابسته به ATP در تغییرات آستانه تشنجات کلونیک القاء شده با پنتیلن تترازول در موش‌های سوری دیابتیک نوع ۱

حامد شفارودی[۱]، مهرداد هاشمی[۲]، احمدرضا دهپور[۳]

[۱] استادیار، دکترای فارماکولوژی، گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم دارویی تهران
[۲] استادیار، دکترای ژنتیک مولکولی، گروه ژنتیک مولکولی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران
[۳] استاد، دکترای ژنتیک مولکولی، گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

سابقه و هدف: *اگرچه شواهدی وجود دارد که دیابت حساسیت به تشنج را افزایش می‌دهد، مکانیسم دقیق این پدیده مشخص نشده است. از سوی دیگر بسیاری از مطالعات حاکی از دخالت کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP (K_{ATP}) در تنظیم آستانه تشنج می‌باشند. بنابراین، این مطالعه با هدف بررسی اثر دیابت بر آستانه تشنج کلونیک القاء شده با پنتیلن‌تترازول در موش‌های سوری و بررسی نقش احتمالی کانال‌های K_{ATP} در این اثر انجام شد.*

روش بررسی: *در این مطالعه تجربی، موش‌های سوری به وسیله تزریق داروی استرپتوزوسین دیابتیک گردیدند و آستانه تشنج القاء شده با پنتیلن‌تترازول در آنها در زمان‌های ۳ روز، ۱، ۲، ۴، ۶ و ۸ هفته بعد از القاء دیابت در مقایسه با گروه شاهد غیردیابتیک ارزیابی شد. هر گروه شامل ۱۰ حیوان بود.*

یافته‌ها: *در مقایسه با گروه شاهد، آستانه تشنج بطور وابسته به زمان در حیوانات دیابتیک تغییر نمود، بطوری که در هفته دوم بعد از القاء دیابت به حداکثر خود رسید و بعد از آن تا هفته ۸ بطور معنی‌داری کاهش یافت. دوز غیرمؤثر گلی‌بن‌کلامید (بلوک‌کنندهٔ K_{ATP}، ۱ mg/kg، i.p.)، اما نه ۴-آمینوپیریدین (بلوک‌کنندهٔ کانال پتاسیمی وابسته به ولتاژ، ۱ mg/kg، i.p.)، باعث کاهش معنی‌دار آستانه تشنج موش‌های دیابتیک ۲ هفته‌ای شد که این اثر با تجویز هم‌زمان کروماکالیم (۱۰ µg/kg، i.p.) مهار شد. به علاوه، دوز غیرمؤثر کروماکالیم (۱۰ µg/kg، i.p.) باعث افزایش معنی‌دار آستانه تشنج در حیوانات دیابتیک ۸ هفته‌ای شد که این اثر با تجویز هم‌زمان گلی‌بن‌کلامید (۱ mg/kg، i.p.)، ولی نه ۴-آمینوپیریدین (۱ mg/kg، i.p.)، مهار شد.*

نتیجه‌گیری: *آستانه تشنج در دیابت بطور وابسته به زمان تغییر می‌کند، به‌گونه‌ای که در اوایل دیابت افزایش و متعاقب آن کاهش می‌یابد. این تغییرات ممکن است در اثر تغییرات فعالیت کانال‌های پتاسیمی K_{ATP} در طول دیابت باشد.*

واژگان کلیدی: *دیابت، آستانه تشنج، کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP، گلی‌بن‌کلامید، کروماکالیم، موش سوری.*

مقدمه

دیابت یکی از مهم‌ترین اختلالات متابولیک شایع می‌باشد که سیستم‌های مختلف بدن را درگیر می‌کند. تحقیقات مختلف نشان داده‌اند که شیوع این بیماری در دهه‌های اخیر به نحو چشم‌گیری افزایش یافته است. اگرچه مطالعات اندکی بر روی اثرات بیماری دیابت بر عملکرد اعصاب مرکزی انجام شده است، برخی از بررسی‌ها حاکی از آن است که کارکردهای سیستم اعصاب مرکزی (CNS) می‌تواند دستخوش تغییرات عمیقی ناشی از دیابت شود (۱). برای مثال، نشان داده شده است که آستانه تشنج القاء شده با الکتروشوک در موش‌های

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم دارویی تهران، گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دکتر حامد شفارودی (email: hamedshafaroodi@yahoo.com)
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۸/۲۵
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۸/۱۰/۲۲

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-15]

صحرایی، ۴ هفته بعد از القاء دیابت توسط داروی آلوکسان، کاهش چشم‌گیری می‌یابد (۲)، که این امر نشان‌دهنده افزایش تحریک‌پذیری (Excitability) سیستم اعصاب مرکزی در طول بیماری دیابت می‌باشد. در مدل دیگری از تشنج به وسیله flurothyl (flurothyl seizure test) در موش‌های صحرای نشان داده شد که تشنج‌های کلونیک القاء شده با flurothyl بطور معنی‌داری ۲ هفته بعد از القاء دیابت به وسیله داروی استرپتوزوسین کاهش می‌یابند (۳). هم‌چنین نشان داده شده است که فعالیت اپیلپتی‌فرم در هیپوکامپ موش‌های صحرایی در محیط *in vitro* بطور معنی‌داری با افزایش غلظت گلوکز و هیپرگلیسمی افزایش می‌یابد (۳). هرچند این مطالعات حاکی از اثرات تخریبی دیابت بر آستانه تشنج در مدل‌های تشنج در موش‌های صحرایی می‌باشد، اثرات وابسته به زمان دیابت بر روی آستانه تشنج در مدل‌های مختلف تشنج و گونه‌های حیوانی دیگر مبهم باقی مانده است.

از سوی دیگر بررسی‌های متعدد نشان داده‌اند که کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP (K_{ATP}) نقش مهمی را در کنترل تشنج در بسیاری از مدل‌های *in vivo* و *in vitro* تشنج در مدل‌های مختلف حیوانی ایفا می‌کند (۶-۴). با استفاده از مدل تشنج‌های پارشیال در هیپوکامپ، گزارش شده است که داروهای باز کننده کانال‌های K_{ATP} همانند کروماکالیم و لوکروماکالیم می‌توانند هر دو عمل anticonvulsant و proconvulsant در موش‌های صحرایی داشته باشند (۶). کانال‌های K_{ATP} پس‌سیناپسی ممکن است در کنترل تحریک‌پذیری در وضعیت‌هایی که در آن ATP کاهش می‌یابد نقش داشته باشند، درحالی که کانال‌های پره-سیناپتیک ممکن است در آزادشدن نوروترانسمیترهای مهاری همچون GABA نقش داشته باشند (۹-۷). با توجه به نقش حیاتی کانال‌های پتاسیمی در بسیاری از روندهای پاتوفیزیولوژیک دیابت در بسترهای عروقی و اعصاب از یک‌سو (۱۲-۱۰) و نقش تنظیمی آن در آستانه تشنج و تحریک‌پذیری اعصاب مرکزی از سوی دیگر، به نظر می‌رسد که این کانال‌ها در اثر پاتوفیزیولوژیک دیابت بر آستانه تشنج نقش حیاتی بازی نمایند. با اینحال، تاکنون هیچ مطالعه‌ای این مسئله را در دیابت چه در مدل‌های حیوانی و چه در بیماران دیابتی بررسی ننموده است. لذا این مطالعه با هدف بررسی تغییرات آستانه تشنج با استفاده از مدل تشنج کلونیک القاء شده با پنتیلن‌تترازول (PTZ) در زمان‌های مختلف بعد از القاء دیابت در موش‌های سوری انجام شد. هم‌چنین با استفاده از داروهای اختصاصی مهارکننده و بازکننده اختصاصی کانال‌های K_{ATP} دخالت این کانال‌ها در اثرات احتمالی دیابت بر آستانه تشنج کلونیک بررسی شد.

مواد و روشها

در مطالعه تجربی حاضر، از موش‌های سوری نژاد NMRI با وزن ۲۳ تا ۳۰ گرم استفاده شد. حیوانات در یک اتاق با کنترل نور کافی با سیکل شبانه‌روزی ۱۲ ساعته نگهداری می‌شدند و به آنها غذا و آب کافی داده می‌شد. آزمایشات مطابق با توصیه کمیته اخلاقی انجام شدند. حیوانات به دو گروه اصلی تقسیم شدند: الف) گروه دیابتیک (Diabetic) که حیوانات این گروه‌ها با تزریق یک دوز داخل صفاقی استرپتوزوسین (۱۴۰ mg/kg، i.p.) که در بافر سیترات (pH=۴/۵) حل شده بود، دیابتیک می‌شدند؛ ب) گروه شاهد (Control) که در این حیوانات تنها محلول بافر سیترات بدون استرپتوزوسین به آنها تزریق می‌شد.

هریک از این دو گروه اصلی به ۶ زیرگروه که هریک شامل ۱۰ موش سوری بودند، تقسیم شدند که به ترتیب بعد از سه روز، ۱، ۲، ۴، ۶ و ۸ هفته از تزریق، آستانه تشنج ناشی از PTZ در آنها بررسی شد.

جهت دیابتیک نمودن حیوانات، ابتدا موش‌های سوری نر با وزن ۳۰-۲۲ گرم به مدت ۲۴ الی ۴۸ ساعت تحت شرایط گرسنگی قرار داده شدند. بیماری دیابت توسط تزریق داخل صفاقی (i.p.) از داروی استرپتوزوسین (۶۵ mg/kg) که در ۰/۳ml بافر سیترات (pH=۴/۵) حل گردیده، در حیوانات ایجاد می‌گردید. در حیوانات شاهد، تنها ۰/۳ml محلول بافر سیترات بدون داروی استرپتوزوسین تزریق می‌شد. پس از ۴۸ ساعت توسط نوار مخصوص BM Test Comber 9 test (گلوگومتر) وجود قند در خون سرمی بررسی می‌گردید. در صورتی که قند آنها بالاتر از ۳۰۰ mg/dl بود، حیوانات به عنوان دیابتیک شناخته شده و آزمایشات متعاقباً در زمان مقرر برای آنها در هر گروه انجام می‌شد.

نحوه بررسی آستانه تشنج در موش‌ها به این صورت بود که بعد از گذشتن زمان مقرر در هر زیرگروه، PTZ (۰/۵ درصد) به وسیله پمپ مخصوص و توسط یک سوزن مخصوص Butterfly شماره ۳۰ به ورید دمی (i.v.) موشها تزریق می‌شد. تزریق در هنگامی که حرکات کلونوس اندام جلو و متعاقباً کلونوس کامل بدن مشاهده می‌شد، قطع شده و میزان PTZ تزریق شده بر حسب mg/kg وزن موش به عنوان معیاری برای آستانه تشنج کلونیک درنظر گرفته می‌شد.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-15]

جدول ۱- قند خون و وزن موش‌های گروه کنترل و دیابتیک (القا، شده با استرپتوزوسین) در گروه‌های جداگانه در زمان‌های مختلف ۰ و ۳ روز، یک هفته، ۲، ۴، ۶ و ۸ هفته بعد از تزریق بافر سیترات (کنترل) و استرپتوزوسین (دیابتیک).*

		روز صفر	روز سوم	هفته اول	هفته دوم	هفته چهارم	هفته ششم	هفته هشتم
قند خون (mg/dl)	غیردیابتیک	۱۳۸/۴±۳/۴	۱۴۳±۴/۵	۱۳۵/۶±۶/۷	۱۳۹/۸±۷/۶	۱۴۶/۹±۱۰/۲	۱۴۲/۶±۱۲	۱۳۶±۱۰
	دیابتیک	۱۴۲±۳/۲	[b]۳۶۵/۸±۷۰	[a]۳۴۹±۶۶/۵	[b]۴۲۶/۸۷±۳۱	[b]۵۴۱±۵۳/۷	[b]۵۳۷/۸±۳۷	[b]۴۸۹/۴±۴۷/۴
وزن (گرم)	غیردیابتیک	۲۳/۳±۰/۴۷	۲۴/۵±۰/۵۹	۲۷/۳۴±۱/۲	۳۱/۳±۰/۰۱	۳۵/۲±۰/۸	۳۹±۱/۰۷	۴۱/۱±۰/۸۱
	دیابتیک	۲۴/۳±۰/۴۲	۲۶/۴±۱/۴	۲۳/۸±۱/۶	[b]۲۳/۵±۰/۸۸	[b]۲۳/۹±۱/۱۳	[b]۲۵/۲±۱/۲	[b]۳۲/۱±۱/۴۴

* داده ها به صورت میانگین ± خطای معیار بیان شده‌اند.
[a] $P<0/05$؛ [b] $P<0/001$ در مقایسه با گروه شاهد هم‌زمان

بررسی دخالت کانال‌های پتاسیمی در تغییرات احتمالی به وجود آمده در آستانه تشنج حیوانات دیابتیک به صورت زیر بررسی شد:

۱. در موش‌های شاهد و دیابتیک ۲ هفته، داروی گلی‌بن‌کلامید (بلوک‌کننده کانال پتاسیمی وابسته به ATP، ۱ mg/kg به صورت i.p.) ۳۰ دقیقه قبل از تزریق PTZ و اندازه‌گیری آستانه تشنج به موش‌ها تزریق شد.

۲. در موش‌های شاهد و دیابتیک ۲-هفته، ۵ دقیقه قبل از تزریق گلی‌بن‌کلامید و ۳۵ دقیقه قبل از تزریق PTZ داروی کروماکالیم (۱۰ µg/kg به صورت i.p.) به موش‌ها تزریق شد.

۳. در موش‌های شاهد و دیابتیک ۲ هفته، داروی ۴-آمینوپیریدین (بلوک کننده کانال پتاسیمی وابسته به ولتاژ، ۱ mg/kg به صورت i.p.) ۳۰ دقیقه قبل از تزریق PTZ و اندازه‌گیری آستانه تشنج به موش‌ها تزریق شد.

۴. در موش‌های شاهد و دیابتیک ۲ هفته، ۵ دقیقه قبل از تزریق ۴-آمینوپیریدین و ۳۵ دقیقه قبل از تزریق PTZ داروی کروماکالیم (۱۰ µg/kg به صورت i.p.) به موش‌ها تزریق شد.

۵. در موش‌های شاهد و دیابتیک ۸-هفته، داروی گلی‌بن‌کلامید (بلوک کننده کانال پتاسیمی وابسته به ATP، ۱ mg/kg به صورت i.p.) ۳۰ دقیقه قبل از تزریق PTZ و اندازه‌گیری آستانه تشنج به موش‌ها تزریق شد.

۶. در موش‌های شاهد و دیابتیک ۸ هفته، ۵ دقیقه قبل از تزریق گلی‌بن‌کلامید و ۳۵ دقیقه قبل از تزریق PTZ داروی کروماکالیم (۱۰ µg/kg به صورت i.p.) به موش‌ها تزریق شد.

۷. در موش‌های کنترل و دیابتیک ۸ هفته، داروی ۴-آمینوپیریدین (بلوک کننده کانال پتاسیمی وابسته به ولتاژ، ۱ mg/kg به صورت i.p.) ۳۰ دقیقه قبل از تزریق PTZ و اندازه‌گیری آستانه تشنج به موش‌ها تزریق شد.

۸. در موش‌های شاهد و دیابتیک ۸ هفته، ۵ دقیقه قبل از تزریق ۴-آمینوپیریدین و ۳۵ دقیقه قبل از تزریق PTZ داروی کروماکالیم (۱۰ µg/kg به صورت i.p.) به موش‌ها تزریق شد.

داروهای گلی‌بن‌کلامید، کروماکالیم، ۴-آمینوپیریدین و استرپتوزوسین، همگی از شرکت سیگما (Sigma, Bristol, UK) خریداری شدند. پنتیلن‌تترازول از شرکت آراطب در ایران خریداری شد.

داده‌ها به صورت میانگین ± خطای معیار از میانگین (Mean±S.E.M.) بیان شدند. تحلیل آماری به وسیله One- or Two-way Ananlysis of Variance (ANOVA) صورت گرفت که متعاقب آن آزمون Newman-Keuls post hoc test صورت پذیرفت. $p<0/05$ به لحاظ آماری معنی‌دار (Significant) تلقی شد.

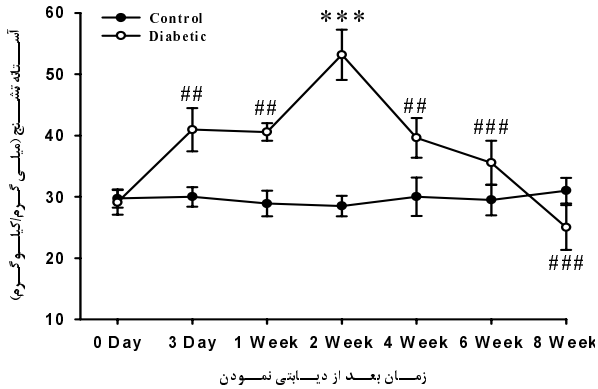
یافته‌ها

همان‌طور که در جدول ۱ نشان داده شده است، موش‌های سوری که به آنها استرپتوزوسین تزریق شده بود، دچار دیابت شده بودند و قند خون آنها در مقایسه با گروه‌های شاهد که تنها بافر سیترات گرفته بودند به طور معنی‌داری بالاتر بود ($p<0/001$). همچنین، گروه دیابتیک ۲ هفته به بعد نسبت به گروه شاهد هم‌زمان خود از وزن کمتری ($p<0/001$) برخوردار بودند که نشان‌دهنده وضعیت کاتابولیسم در دیابت بوده و این اثر خود را از هفته دوم نشان می‌دهد.

همان‌طور که در شکل ۱ مشاهده می‌شود، آستانه تشنج القاء شده با PTZ در موش‌های دیابتیک نسبت به گروه شاهد هم-زمان خود به طور وابسته به زمان تغییر نمود ($p<0/0001$). همان‌طور که در این شکل نشان داده شده است، آستانه تشنج در ۲ هفته اول القاء دیابت در موش‌های دیابتیک به طور وابسته

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-15]

به زمان افزایش یافت، به طوری که موش‌های دیابتیک ۲ هفته نسبت به گروه شاهد هم‌زمان خود بطور معنی‌داری دارای آستانه تشنج بالاتری بودند (p<۰/۰۰۱)، ولی از هفته دوم تا هشتم بعد از القاء دیابت، آستانه تشنج بطور معنی‌داری پایین آمده و در هفته هشتم پس از دیابت به گروه شاهد هم‌زمان خود رسید. در این زمان، آستانه تشنج کمی از گروه شاهد هم‌زمان خود پایین‌تر بود ولیکن این تفاوت معنی‌دار نبود (NS).

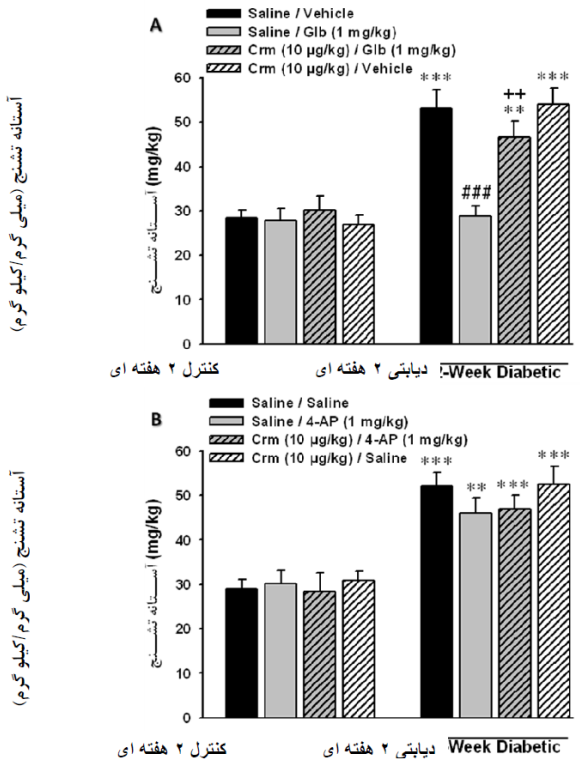


نمودار ۱- تغییرات وابسته به زمان آستانه تشنج القاء شده با PTZ در موش‌های شاهد (بافر سیترات) و دیابتیک (با STZ) در زمانهای صفر، ۳-روزه، یک، ۲، ۴، ۶ و ۸ هفته پس از تزریق بافر یا STZ.

داده ها به صورت میانگین ± خطای معیار بیان شده‌اند. * P<۰/۰۵ و *** p<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه شاهد هم‌زمان خود. ## p<۰/۰۱ و ### p<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه دیابتیک دو هفته‌ای.

همان‌طور که در شکل ۲A نشان داده شده است، گلی‌بن‌کلامید (۱ mg/kg، .i.p) اثر معنی‌داری بر آستانه تشنج حیوانات شاهد ۲ هفته‌ای نداشت، اما بطورمعنی‌داری (p<۰/۰۰۱) آستانه تشنج حیوانات دیابتیک ۲ هفته‌ای را کاهش داد. آستانه تشنج القاء شده با PTZ در این گروه دیابتیک که در آنها گلی‌بن‌کلامید تزریق شده بود، تفاوت معنی‌داری با حیوانات شاهد غیردیابتیک ۲ هفته‌ای نداشت. هم‌چنین، این اثر کاهش‌دهنده گلی‌بن‌کلامید در موش‌های دیابتیک ۲ هفته‌ای توسط تزریق هم‌زمان کروماکالیم (۱۰ µg/kg به صورت .i.p) خنثی شد. این دوز کروماکالیم به تنهایی بر آستانه تشنج حیوانات دیابتیک و غیردیابتیک ۲ هفته‌ای هیچ اثری نداشت (شکل ۲A). همان‌طور که در شکل ۲B مشاهده می‌شود، داروی مهارکننده کانال‌های پتاسیمی وابسته به ولتاژ یعنی ۴-آمینوپیریدین (۱ mg/kg، .i.p) اثری بر تغییرات آستانه تشنج موش‌های شاهد و دیابتیک ۲ هفته‌ای، چه به صورت تنها و چه به صورت تزریق همزمان با کروماکالیم (۱۰ µg/kg به صورت .i.p)، نداشت که نشان‌دهنده عدم درگیری این نوع کانال‌ها در افزایش آستانه تشنج حیوانات دیابتیک ۲ هفته‌ای است.

همان‌طور که در شکل ۳A نشان داده شده است، کروماکالیم (۱۰ µg/kg به صورت .i.p) باعث افزایش معنی‌دار در آستانه تشنج موش‌های دیابتیک ۸ هفته‌ای شد (p<۰/۰۵). این دوز کروماکالیم هیچ اثر معنی‌داری بر روی آستانه تشنج حیوانات غیردیابتیک ۸ هفته‌ای نداشت. هم‌چنین تزریق گلی‌بن‌کلامید (۱ mg/kg، .i.p) قبل از کروماکالیم، از اثر افزایش‌دهندهٔ کروماکالیم در موش‌های دیابتیک ۸ هفته‌ای جلوگیری نمود (p<۰/۰۵). این دوز گلی‌بن‌کلامید به تنهایی یا همراه با کروماکالیم (۱۰ µg/kg به صورت .i.p) هیچ اثر معنی‌داری بر روی آستانه تشنج حیوانات شاهد ۸ هفته‌ای نداشت (شکل ۳A).

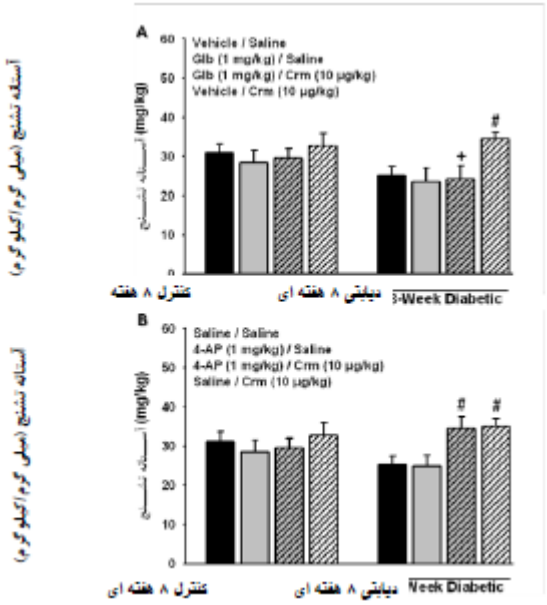


نمودار ۲- (**A**) اثر گلی‌بن‌کلامید (Glb، ۱ mg/kg) یا حلال آن (DMSO) بر آستانه تشنج القاء شده با PTZ در موش‌های کنترل ۲-هفته‌ای (بافر سیترات) و دیابتیک ۲-هفته‌ای (با STZ)، به تنهایی یا در ترکیب با کروماکالیم (Crm، ۱۰ µg/kg) یا حلال آن (سالین). (**B**) اثر ۴-آمینوپیریدین (4-AP، ۱ mg/kg) یا حلال آن (سالین) بر بر آستانه تشنج القاء شده با PTZ در موشهای کنترل ۲-هفته‌ای (بافر سیترات) و دیابتیک ۲-هفته‌ای (Diabetic با STZ)، به تنهایی یا در ترکیب با کروماکالیم (Crm، ۱۰ µg/kg) یا حلال آن (سالین).

داده ها به صورت میانگین ± خطای معیار بیان شده‌اند. * p<۰/۰۵ و *** p <۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه شاهد هم‌زمان خود. ### p<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه دیابتیک دو هفته‌ای سالین/حلال (DMSO) و ++ p<۰/۰۱ در مقایسه با گروه دیابتیک ۲-هفته‌ای سالین/Glb (۱ mg/kg).

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-15]

همان‌طور که در شکل 3B نشان داده شده است، داروی ۴-آمینوپیریدین با دوز ۱ mg/kg (بصورت داخل صفاقی) اثری بر تغییرات آستانه تشنج موش‌های شاهد و دیابتیک ۸-هفته‌ای، چه به صورت تنها و چه به صورت تزریق همزمان با کروماکالیم (۱۰ µg/kg .i.p) نداشت که نشان‌دهنده عدم درگیری این کانال‌ها در تغییرات آستانه تشنج حیوانات دیابتیک ۸ هفته‌ای است.



نمودار ۳- (A) اثر کروماکالیم (Crm، ۱۰ µg/kg) یا حلال آن (سالین) بر آستانه تشنج القاء شده با PTZ در موش‌های شاهد ۸-هفته‌ای (بافر سیترات) و دیابتیک ۸-هفته‌ای (با STZ)، به تنهایی یا در ترکیب با گلی‌بن‌کلامید (Glb، ۱ mg/kg) یا حلال آن (DMSO). **(B)** اثر کروماکالیم (Crm، ۱۰ µg/kg) یا حلال آن (سالین) بر آستانه تشنج القاء شده با PTZ در موش‌های شاهد ۸-هفته‌ای (بافر سیترات) و دیابتیک ۸-هفته‌ای (با STZ)، به تنهایی یا در ترکیب با ۴-آمینوپیریدین (4-AP، ۱ mg/kg) یا حلال آن (سالین).

داده ها به صورت میانگین ± خطای معیار بیان شده‌اند. $^{\#}$ $p<۰/۰۵$ در مقایسه با گروه دیابتیک ۸-هفته‌ای حلال (DMSO)/ سالین و $^{+}$ $p<۰/۰۵$ در مقایسه با گروه دیابتیک ۸-هفته‌ای حلال (DMSO)/Crm (۱۰ µg/kg).

بحث

در این مطالعه ما برای اولین بار نشان دادیم که آستانه تشنج القا شده با داروی PTZ بطور وابسته به زمان تغییر می‌یابد، به طوری که در هفته دوم دیابت به حداکثر خود رسیده و بعد از آن بطور معنی‌داری تا هفته هشتم کاهش می‌یابد. آستانه تشنج حیوانات دیابتیک ۸ هفته‌ای کمتر از حیوانات کنترل ۸ هفته‌ای بود، هرچند این تفاوت معنی‌دار نبود. همچنین ما نشان دادیم که دوز غیرمؤثر داروی گلی‌بن‌کلامید باعث جلوگیری از افزایش معنی‌دار آستانه تشنج در موش‌های دیابتیک ۲ هفته‌ای شد که این اثر با کروماکالیم خنثی گردید. از سوی دیگر کروماکالیم باعث افزایش معنی‌دار آستانه تشنج در موش‌های دیابتیک ۸ هفته‌ای گردید که این اثر به وسیله گلی‌بن‌کلامید خنثی گردید. این یافته‌ها برای اولین‌بار حاکی از دخالت کانال‌های پتاسیمی وابسته به ATP در تغییرات وابسته به زمان آستانه تشنج در دیابت می‌باشد.

بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که کانال‌های K_{ATP} نقش مهمی را درتنظیم آستانه تشنج ایفا می‌کنند. دورهٔ هیپرگلیسمی آزمایشگاهی به نظر می‌رسد که یک عامل تعیین کنندهٔ مهم در اثرات مشاهده شده دیابت بر عملکرد کانال پتاسیمی K_{ATP} باشد؛ چراکه گزارشاتی حاکی از آن است پاسخ‌های شل‌شدگی به فعالیت کانال پتاسیمی K_{ATP} در مراحل اولیه دیابت افزایش می‌یابد. برای مثال، دیلاتاسیون وابسته به یک بازکنندهٔ کانال پتاسیمی صناعی به نام Cromakalim در شرائین بزرگ کرونری سگ یک هفته بعد از درمان با آلوکسان افزایش یافت و پاسخ‌ها در شرائین کوچک کرونری بدون تغییر باقی ماند (۱۳). همچنین، تنها ۲ هفته بعد از تزریق استرپتوزوسین، فعالیت کانال‌های پتاسیمی K_{ATP} باعث پاسخ‌های شل‌شدگی افزایش یافته در آرتریول‌های آوران کلیوی در موش‌های صحرایی شد (۱۴). به‌علاوه، چون گلی‌بن‌کلامید (مسدودکنندهٔ کانال پتاسیمی) ممکن است باعث انقباض و تنگ‌شدگی قابل ملاحظه عروق شود، ممکن است که بیان و فعالیت پایه کانال‌های پتاسیمی K_{ATP} در جریان خون کلیوی در مراحل اولیهٔ دیابت افزایش یابد (۱۴). این حالت ممکن است در افزایش فیلتراسیون گلومرولی و جریان خون کلیوی که در مراحل اولیهٔ دیابت چه به طور بالینی و چه به طور آزمایشگاهی رخ می‌دهد، دخیل باشد (۱۵). بنابراین، افزایش کانال‌های پتاسیمی K_{ATP} در این زمان ممکن است منعکس‌کنندهٔ یک وضعیت متابولیکی خیلی شدید (کاهش سطوح ATP) در سلول‌های عضلهٔ صاف عروقی، که نسبتاً سریع بعد از شروع هیپرگلیسمی رخ می‌دهد، باشد. فعالیت افزایش یافتهٔ K_{ATP} در عروق خونی در طی استرس متابولیک مانند ایسکمی ممکن است جهت حفظ پرفیوژن بافتی خیلی مفید باشد. بنابراین، بافت‌ها می‌توانند به آسیب‌های ایسکمیک که بعد از گذشتن یک مدت طولانی از دیابت که منجر به اختلال در عملکرد کانالهای پتاسیمی می‌شود، مستعدتر شوند (۱۶).

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-15]

از سوی دیگر، اثرات گیج‌کنندهٔ عملکرد کانال پتاسیمی که در حدود هفتهٔ ۴ تا ۸ بعد از القاء هیپرگلیسمی رخ می‌دهد، شاید به خاطر بدتر شدن و آسیب تدریجی مکانیسم‌های عروقی در طول پیشرفت بیماری باشد. برای مثال، در یک بررسی نشان داده شد که پاسخ‌های شل‌شدگی به کروماکالیم در عروق مقاوم کرونری، اما نه در بستر عروق مزانتریک یا آئورتی، بعد از ۲ ماه از هیپرگلیسمی کاهش می‌یابد (۱۷). هم‌چنین، هیپرپلاریزاسیون القاء شده با pinacidil (یک باز کنندهٔ کانال K_{ATP} صناعی) در شریان مزانتریک بعد از ۸ تا ۱۲ هفته از دیابت حفظ شده بود و تغییر نکرده بود (۱۷). Zimmerman و همکارانش نیز نشان دادند که پاسخ‌های شل‌کنندگی بازکننده‌های کانال پتاسیمی K_{ATP} در شرائین مغزی موش-های دیابتیک، ۴ تا ۸ هفته بعد از ایجاد دیابت، کاهش یافت که در نتیجه کاهش آزادسازی NO مشتق شده از اندوتلیوم بود که عملکرد کانال K_{ATP} در آنها بوسیلهٔ دادن یک داروی NO donor حفظ شد (۱۸). در مطالعه حاضر نیز ما نشان دادیم که در موش‌های دیابتیک ۸ هفته، دوز غیرمؤثر داروی کروماکالیم باعث افزایش معنی‌دار آستانه تشنج القاء شده با PTZ شد. این در حالی بود که همین دوز در گروه‌های شاهد ۸ هفته اثری بر آستانه تشنج نداشت. این یافته با مطالعات قبلی که نشان دهندهٔ اثرات سوء دیابت بر عملکرد کانال‌های پتاسیمی K_{ATP} است، مطابقت دارد.

از این مطالعه نتیجه‌گیری می‌شود که در دیابت بطور وابسته به زمان، آستانه تشنج تغییر می‌کند، به‌گونه‌ای که در اوایل دیابت افزایش و متعاقب آن کاهش می‌یابد. این تغییرات ممکن است در اثر تغییرات فعالیت کانال‌های پتاسیمی K_{ATP} در طول دیابت باشد.

REFERENCES

1. Tsui H, Winer S, Jakowski G, Dosch H-M. Neuronal elements in the pathogenesis of type 1 diabetes. Rev Endoc Metabol Disord 2003; 4: 301–10.
2. Koltai M, Minker E. Changes of electro-shock seizure threshold in alloxan diabetic rats. Experientia 1975; 31: 1369.
3. Schwechter EM, Velísková J, Velísek L. Correlation between extracellular glucose and seizure susceptibility in adult rats. Ann Neurol 2003; 53: 91-101.
4. Narita M, Suzuki T, Misawa M, Nagase H, Nabeshima A, Ashizawa T, et al. Role of central ATP-sensitive potassium channels in the analgesic effect and spinal noradrenaline turnover-enhancing effect of intracerebroventricularly injected morphine in mice. Brain Res 1992; 596: 209-14.
5. Yamada K, Inagaki N. Neuroprotection by KATP channels. J Mol Cell Cardiol 2005; 38: 945-49.
6. Katsumori H, Ito Y, Higashida H, Hashii M, Minabe Y. Anti- and proconvulsive actions of levcromakalim, an opener of ATP-sensitive K^+ channel, in the model of hippocampus-generating partial seizures in rats. Eur J Pharmacol 1996; 311: 37-44.
7. Amoroso S, Schmid-Antomarchi H, Fosset M, Lazdunski M. Glucose, sulfonylureas, and neurotransmitter release: role of ATP-sensitive K^+ channels. Science 1990; 247: 852-54.
8. Stanford IM, Lacey MG. Electrophysiological investigation of adenosine trisphosphate-sensitive potassium channels in the rat substantia nigra pars reticulata. Neuroscience 1996; 74: 499-509.
9. Yamada K, Ji JJ, Yuan H, Miki T, Sato S, Horimoto N, et al. Protective role of ATP-sensitive potassium channels in hypoxia-induced generalized seizure. Science 2001; 292: 1543-46.
10. Kamata K, Miyata N, Kasuya Y. Functional changes in potassium channels in aortas from rats with streptozotocin-induced diabetes. Eur J Pharmacol 1989; 166: 319-23.
11. Cameron NE, Cotter MA. Impaired contraction and relaxation in aorta from streptozotocin-diabetic rats: role of polyol pathway. Diabetologia 1992;35:1011-1019.
12. Glocker S, Quast U. Binding and effects of P1075, an opener of ATP-sensitive K+ channels, in the aorta from streptozotocin-treated diabetic rats. Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol 1997; 356: 210-15.
13. Kersten JR, Brooks LA, Dellsperger KC. Impaired microvascular response to graded coronary occlusion in diabetic and hyperglycemic dogs. Am J Physiol 1995; 268: H1667-74.
14. Ikenaga H, Bast JP, Fallet RW, Carmines PK. Exaggerated impact of ATP-sensitive K+ channels on afferent arteriolar diameter in diabetes mellitus. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 1199-207.
15. Troy JL, Brenner BM. Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. Kidney Int 1981; 19: 410-15.
16. Sobey CG. Potassium channel function in vascular disease. Arteriscler Thromb Vasc Biol 2001; 21: 28-38.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-15]

17. Fukao M, Hattori Y, Kanno M, Sakuma I, Kitabake A. Alterations in endothelium-dependent hyperpolarization and relaxation in mesenteric arteries from streptozotocin-induced diabetic rats. Br J Pharmacol 1997; 121: 1383-91.

18. Zimmerman PA, Knot HJ, Stevenson AS, Nelson MT. Increased myogenic tone and diminished responsiveness to ATP-sensitive K^+ channel openers in cerebral arteries from diabetic rats. Circ Res 1997; 81: 996-1004.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-15]