● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره هفتم، شمارهٔ ۳، تابستان ۱۳۸۴، صفحه ۳۹-۳۴
دریافت: ۸۲/۱۱/۱، پذیرش: ۸۳/۷/۲۲

اثر فنی توئین بر ضبط و فراخوانی حافظه در موش سفید کوچک

دکتر اردشیر ارضی[1*]، دکتر حسین رحمت[2]

۱- استاد گروه فارماکولوژی و سم شناسی دانشگاه علوم پزشکی اهواز۲- داروساز

سابقه و هدف: فنی توئین یکی از داروهائی است که جهت درمان اپی‌لپسی و آریتمی قلبی مصرف می‌شود. از آنجائی که ممکن است این دارو در مصرف دراز مدت سیستم های مختلف عصبی اثراتی اعمال نماید، لذا در مطالعه حاضر سعی بر آن شده که اثر این دارو بر روی حافظه در مدل حیوانی مورد بررسی قرار گیرد، تا پایه‌ای برای مطالعات بعدی برروی مدل انسان باشد.

مواد و روشها: در این مطالعه با استفاده از دستگاه اجتنابی غیر فعال، اثر دوز حاد و مزمن فنی توئین روی حافظه موشهای سفید کوچک نر و ماده (به صورت تصادفی) مورد بررسی قرار گرفت. اثر دوزهای حاد و مزمن فنی‌توئین بر روی حافظه از طریق مقایسه قدمگذاری حیوانات دریافت کننده فنی توئین با گروه شاهد (دریافت کننده پروپیلن گلیکول ۳۰ درصد) و گروه کنترل (بدون درمان) مورد مطالعه قرار گرفت.

یافته ها: دوز حاد ۱۲۵ میلی‌گرم به کیلوگرم فنی توئین از طریق تزریق داخل صفاقی موجب تضعیف ضبط حافظه گردیده و همچنین دوزهای مزمن ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم (برای ۲۱ روز متوالی) موجب تضعیف حافظه شد.

نتیجه گیری: کاربرد دوزحاد و دوز مزمن فنی توئین موجب تضعیف حافظه می‌گردد.

واژه های کلیدی: *فنی توئین، حافظه، موش سفید کوچک.*

مقدمه

فنی توئین در سال ۱۹۰۸ توسط Bitz سنتز شد و اثر ضد تشنج آن پس از انجام یک سری مطالعات مستمر، در سال ۱۹۳۸ توسط Merrit و Putman کشف گردید، این دارو جهت درمان انواع صرع پارشیال، صرع بزرگ و صرع ممتد مصرف می‌شود، اما روی صرعهای کوچک بی اثر است. فنی توئین همچنین به عنوان یک داروی بلوک کننده کانال یون سدیم جهت درمان آرتیمی قلبی بکار می‌رود(۱). بسیاری از داروهای متداول و پر مصرف می‌توانند بر روی حافظه آثار مثبت و یا منفی از خود باقی گذارند(۵-۲). از آنجائی که کاربرد بعضی از این داروها برای مدت طولانی و گاهی برای تمام عمر صورت می‌گیرد، لذا آگاهی از اثرات ناخواسته دارو منجمله اثر آن بر روی حافظه مسئله مهمی می‌باشد زیرا به بیمار کمک خواهد کرد که آگاهانه اقدام به برنامه‌ریزی صحیح در زندگی شخصی، اجتماعی و حرفه‌ای خود نماید. بر این اساس در مطالعه حاضر اثر فنی توئین به عنوان یک داروی ضد صرع که در بسیاری از موارد در تمام طول زندگی بیمار کاربرد بالینی دارد، بر روی حافظه مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها

در این مطالعه از موش‌های سفید کوچک نر و ماده از گونه Swiss Webster تهیه شده از انستیتو رازی حصارک کرج استفاده گردید. موشها در اطاق حیوانات نگهداری شده و از آب لوله‌کشی شهر و غذای فشرده مخصوص استفاده نمودند. دمای اطاق حیوانات

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.3.5.6]

در محدود۲±۲۳ درجه تنظیم و حیوانات در وضعیت ۱۲ساعت روشنائی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. آزمایشات در محیطی آرام و دور از سر و صدا صورت گرفت و از هر حیوان صرفاً یک بار استفاده شد.

جهت انجام این مطالعه از دستگاه آزمون اجتناب غیر فعال استفاده گردید. این دستگاه از یک محفظه مکعبی از جنس پلاستیک سفید شفاف به ابعاد ۲۰×۲۵×۲۵ سانتی‌متر با کف سیمی مشبک که در وسط دارای سکوی عایق به قطر ۹ سانتی‌متر و ضخامت یک سانتی‌متر که استوانه پلاستیکی شفاف تو خالی به قطر ۱۰ سانتی‌متر و به ارتفاع ۲۰ سانتی‌متر روی آن قرار می‌گیرد، تشکیل شده است. یک دستگاه الکتروشوک با دو نوع خروجی با ولتاژ مستقیم ۶۰ ولت، ولتاژ متناوب ۶۰ ولت و نیز شدت جریان مستقیم و متناوب ۱ تا ۲ میلی آمپر و شکل موج مربعی بالا رونده و دو قطبی با فرکانس ۵۰ هرتز از طریق دو انشعاب ورودی و خروجی به کف سیمی محفظه مکعبی متصل می‌شود (ساخت گروه تحقیقات دانشکده فنی دانشگاه شهید چمران اهواز) (۶). حیوانات به صورت تصادفی به چهار گروه ۸ تائی (گروه آزمایش۱، گروه آزمایش۲، گروه شاهد دارو و گروه کنترل) تقسیم شدند.

مطالعه اثر دوزهای حاد فنی‌توئین بر ضبط حافظه: روز اول، موشهای گروههای مختلف به صورت دستجات ۴تائی وارد محفظه مکعبی دستگاه شدند و به مدت ۳ دقیقه با محیط داخل محفظه آشنا گشتند. روز دوم، موشهای هر گروه به طور انفرادی روی سکوی داخل استوانه قرار گرفتند و پس از ۱۰ ثانیه استوانه به آرامی برداشته شد و زمان قدم گذاری موش از سکو به کف سیمی محفظه با کرونومتر دقیقاً مورد سنجش قرار گرفت و سپس موشها به قفس‌های خود برگردانده شده و به اطاق حیوانات انتقال یافتند. روز سوم، موشهای هر گروه به طور انفرادی روی سکوی داخل استوانه قرار گرفتند و پس از ۱۰ ثانیه، استوانه به آرامی برداشته شد. پس از قدم‌گذاری حیوان، شوک الکتریکی با ولتاژ خروجی متناوب ۶۰ ولت و شدت جریان ۱ آمپر برای مدت یک ثانیه از طریق کف سیمی محفظه به حیوان وارد شد. سپس حیوانات گروه آزمایش ۱ و ۲ به ترتیب ۱۰۰ و ۱۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم فنی توئین، گروه شاهد دارو، حجم معادل حامل دارو (پروپیلن گلیکول ۳۰ درصد) به صورت داخل صفاقی دریافت نمودند و حیوانات گروه کنترل، چیزی دریافت نکردند. پس از این مرحله حیوانات به قفسهای خود برگردانده شده و به اطاق حیوانات منتقل شدند. روز چهارم یعنی ۲۴ ساعت پس از شوک روز قبل، هر موش به طور انفرادی روی سکوی محفظه قرار گرفت و پس از ۱۰ ثانیه استوانه به آرامی برداشته شد و زمان قدم‌گذاری هر یک از موشها از سکو به کف سیمی محفظه توسط کرونومتر مورد سنجش قرار گرفت(۶).

مطالعه اثر دوزهای حاد فنی توئین بر فراخوانی حافظه: روز اول و دوم مطالعه دقیقاً شبیه به آزمایش ضبط حافظه بود. روز سوم، موشهای هر گروه به طور انفرادی روی سکوی داخل محفظه قرار گرفتند و پس از ۱۰ ثانیه استوانه به آرامی برداشته شد. پس از قدم‌گذاری موش، شوک الکتریکی به حیوان داده شد و سپس موشها به قفسهای خود بازگردانده شده و به اطاق حیوانات منتقل گشتند. روز چهارم یعنی ۲۴ ساعت پس از شوک الکتریکی، موشهای گروه‌های آزمایش ۱ و ۲ به ترتیب ۱۰۰ و۱۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم فنی توئین و گروه شاهد دارو، حجم معادل حامل (پروپیلن گلیکول ۳۰ درصد) از طریق داخل صفاقی دریافت کردند و گروه کنترل چیزی دریافت ننمود. سپس بلافاصله موشهای هر گروه به صورت انفرادی روی سکوی داخل محفظه قرار گرفتند و پس از۱۰ ثانیه استوانه به آرامی برداشته شد و زمان قدم‌گذاری موش به کف سیمی محفظه مورد سنجش قرار گرفت. در پایان کار، موشها به قفسهای خود برگردانده شده و به اطاق حیوانات منتقل گشتند(۷).

مطالعه اثر دوزهای مزمن فنی توئین بر حافظه: در این مطالعه که به مدت ۲۱ روز متوالی ادامه یافت. هر روز ساعت۱۲ ظهر به موشهای گروه‌های آزمایش به ترتیب دوزهای ۵، ۱۲/۵، ۲۵، ۵۰، ۷۵ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم فنی توئین و به موشهای گروه شاهد دارو ۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم حامل دارو (پروپیلن گلیکول ۳۰ درصد) از طریق داخل صفاقی تزریق و به موشهای گروه کنترل، چیزی تزریق نشد. چهار ساعت پس از تزریق روز بیست و یکم موشهای هر گروه به صورت انفرادی در داخل محفظه روی سکو قرار گرفتند و پس از ۱۰ ثانیه استوانه به آهستگی برداشته شد و پس از قدم‌گذاری حیوان به کف سیمی محفظه، شوک الکتریکی با ولتاژ خروجی مستقیم از طرق کف محفظه به حیوان وارد شد. موشها پس

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.3.5.6]

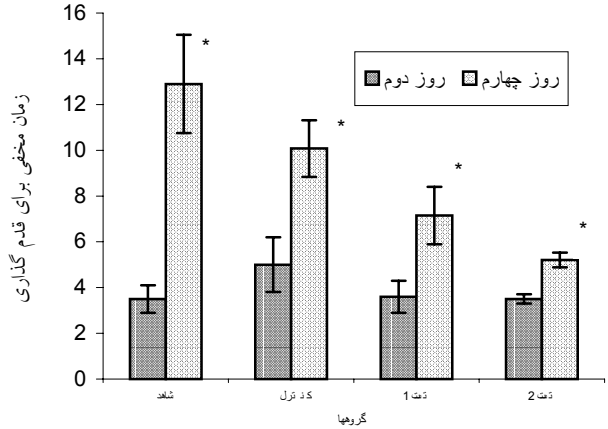
از دریافت شوک، معمولاً سریع بر روی سکوی عایق باز می‌گشتند، اما در صورت عدم بازگشت، حداکثر پس از ۳ ثانیه شوک الکتریکی قطع می‌گشت. پس از پایان این مرحله موشها به قفسهای خود برگردانده شدند و به اطاق حیوانات منتقل گشتند. در روز بیست دوم یعنی دقیقاً ۲۴ ساعت پس از انجام مرحله قبل، موشهای گروه‌های مختلف هر یک به طور انفرادی روی سکوی داخل استوانه قرار گرفتند و پس از۱۰ ثانیه، استوانه به آرامی برداشته شد. در صورتی که حیوان قبل از گذشت ۶۰ ثانیه عمل قدم‌گذاری را انجام می‌داد، آزمایش خاتمه یافته تلقی می‌شد و در غیر این صورت، حداکثر ۶۰ ثانیه مطالعه ادامه می‌یافت و چنانچه در این مدت عمل قدم‌گذاری به پائین سکو صورت نمی‌گرفت، آزمایش قطع و مطالعه نیز پایان یافته محسوب می‌گردید(۸).

در این مطالعه جهت مقایسه میانگین زمان قدم‌گذاری کامل در روزهای دوم و چهارم هر گروه به طور مستقل، از روش آماری t-test و جهت مقایسه میانگین زمان قدم‌گذاری در روزهای چهارم در گروه‌های مختلف از روش آنالیز واریانس و جهت شناسائی این تفاوتها از آزمون توکی استفاده گردید. در مطالعه اثر کاربرد مزمن فنی توئین بر حافظه نتایج بر اساس درصد قدم‌گذاری از روی سکو محاسبه شد. تجزیه و تحلیل آماری در آزمونهای ضبط و فراخوانی حافظه به صورت مجزا انجام گردید.

یافته ها

میانگین زمان قدم‌گذاری در روز چهارم نسبت به روز دوم همان گروه در تمام گروه‌ها در آزمونهای ضبط و فراخوانی حافظه، طولانی‌تر شد. محاسبات آماری نشان می‌دهند که این تفاوت زمانی در آزمون ضبط حافظه در چهار گروه مختلف معنی‌دار می‌باشد ($p<۰/۰۵$) (نمودار۱). اما این اختلاف زمانی در آزمون فراخوانی حافظه تنها بین روزهای دوم و چهارم گروه دریافت کننده دوز ۱۲۵mg/kg فنی توئین معنی‌دار بود($p<۰/۰۵$)(نمودار۲).

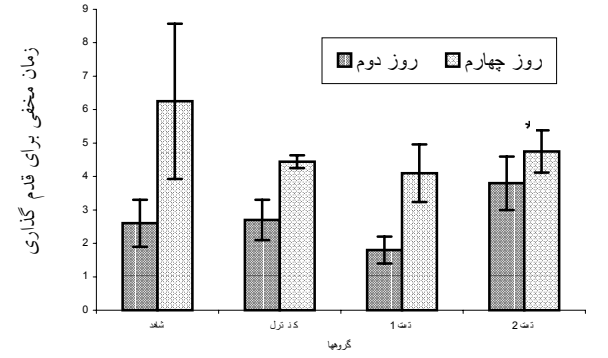
اختلاف میانگین قدم‌گذاری در روز چهارم در گروه‌های چهارگانه آزمون ضبط حافظه تنها بین گروه دریافت کننده ۱۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم فنی توئین و گروه شاهد معنی‌دار است ($p<۰/۰۵$) (نمودار۳)، در حالی که در آزمون فراخوانی حافظه هیچکدام از میانگین‌های قدم‌گذاری در مقایسه با گروه شاهد تفاوت معنی‌داری نشان ندادند(نمودار ۴).



گروه شاهد: پروپیلن گلیکول ۳۰٪ گروه کنترل: بدون تزریق
تست ۱: فنی توئین (۱۰۰mg/kg) تست ۲: فنی توئین (۱۲۵mg/kg)

نمودار۱. مقایسهٔ زمان قدم‌گذاری موش به کف سیمی محفظه در روزهای دوم و چهارم در آزمون ضبط حافظه (دوز حاد)

* اختلاف معنی‌دار است($p<۰/۰۵$). تعداد حیوانات هر گروه در ابتدای آزمایش ۸ عدد انتخاب شد.
تمام تزریقات به صورت داخل صفاقی انجام شد.



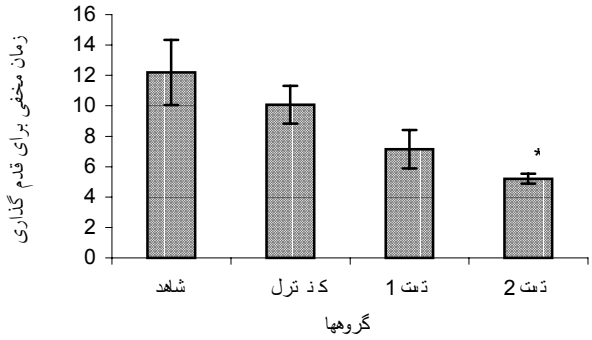
گروه شاهد: پروپیلن گلیکول ۳۰٪ گروه کنترل: بدون تزریق
تست ۱: فنی توئین (۱۰۰mg/kg) تست ۲: فنی توئین (۱۲۵mg/kg)

نمودار۲. مقایسهٔ زمان قدم‌گذاری موش به کف سیمی محفظه در روزهای دوم و چهارم در آزمون فراخوانی حافظه (دوز حاد)

* اختلاف معنی‌دار است($p<۰/۰۵$). تعداد حیوانات هر گروه در ابتدای آزمایش ۸ عدد انتخاب شد.
تمام تزریقات به صورت داخل صفاقی انجام شد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.3.5.6]

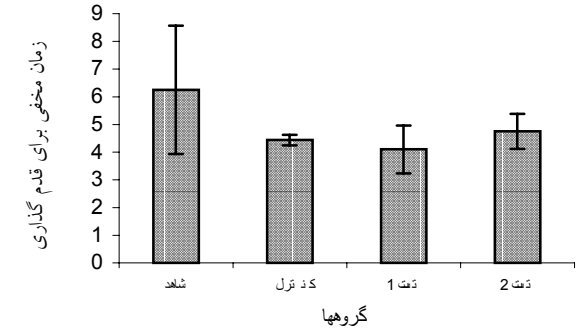
در آزمون کاربرد مزمن فنی‌توئین، عمل قدم‌گذاری در گروه‌های دریافت کننده دوزهای ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم فنی‌توئین،۱۰۰٪ صورت پذیرفت در حالی که در گروه‌های شاهد و کنترل به ترتیب در ۶۲/۵٪ و ۷۵٪ عمل قدم‌گذاری انجام شد. لازم به یادآوریست که دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از فنی‌توئین موجب بروز آثار جانبی به صورت ناهماهنگی در حرکات و عدم تعادل حیوان شد.



گروه شاهد: پروپیلن گلیکول ۳۰٪ گروه کنترل: بدون تزریق
تست ۱: فنی توئین (۱۰۰mg/kg) تست ۲: فنی توئین (۱۲۵mg/kg)

نمودار۳. مقایسهٔ زمان قدم‌گذاری موش به کف سیمی محفظه در روز چهارم در آزمون ضبط حافظه (دوز حاد)

* اختلاف با گروه شاهد معنی‌دار است($p<۰/۰۵$). تعداد حیوانات هر گروه در ابتدای آزمایش ۸ عدد انتخاب شد.تمام تزریقات به صورت داخل صفاقی انجام شد.



گروه شاهد: پروپیلن گلیکول ۳۰٪ گروه کنترل: بدون تزریق
تست ۱: فنی توئین (۱۰۰mg/kg) تست ۲: فنی توئین (۱۲۵mg/kg)

نمودار۴. مقایسهٔ زمان قدم‌گذاری موش به کف سیمی محفظه در روز چهارم در آزمون فراخوانی حافظه (دوز حاد)

* تعداد حیوانات هر گروه در ابتدای آزمایش ۸ عدد انتخاب شد.تمام تزریقات به صورت داخل صفاقی انجام شد.

بحث و نتیجه گیری

سیستم‌های نروترانسمیتری مختلفی بر روی حافظه اثر می‌گذارند. مطالعات نشان داده‌اند که مهار انتقال عصبی در سیستم کولینرژیک موجب اختلال در حافظه و یادگیری می‌گردد. فنی توئین سنتزاستیل کولین را از طریق تغییر در فعالیت آنزیم کولین استیل ترانسفراز کاهش می‌دهد و به همین دلیل موجب اختلال در حافظه می‌گردد(۷). همچنین سیستم کولینرژیک می‌تواند موجب توهم و هذیان همراه با کاهش قدرت یادگیری و حافظه گردد(۲و۸).

سیستم سروتونرژیک مرکزی در حافظه و یادگیری دارای نقش مؤثری است. فعالیت این سیستم موجب اختلال در حافظه و یادگیری می‌شود(۹). تجویز مستمر فنی توئین سبب افزایش میزان سروتونین مغز شده که به دنبال آن یادگیری و حافظه دچار نقصان می‌گردد(۳). چنین گزارش شده که نرونهای سروتونرژیک هسته رافه میانی، نرونهای کولینرژیک را در کورتکس و هیپوکامپ و استریاتوم مهار می‌کنند(۴). احتمالاً افزایش سطح سروتونین ازطریق مهار سیستم کولینرژیک موجب اختلال در عملکرد حافظه و یادگیری می‌شود(۱۰).

مطالعات نشان داده‌اند که تحریک سیستم دوپامینرژیک مرکزی موجب بهبود حافظه و یادگیری می‌گردد. برای مثال، تزریق داخل هیپوکامپی اگونیستهای سیستم دوپامینرژیک مانند آپومورفین وارگوتامین، فراخوانی حافظه را بهبود می‌بخشند(۱۱).

براساس تحقیقات انجام شده، مقادیر بسیار اندک نوراپی نفرین(۵ میکروگرم بر کیلوگرم) موجب بهبود حافظه شده در حالیکه مقادیر بالای آن روی حافظه اثری ندارد. نوراپی نفرین ممکن است فرآیند تحکیم حافظه را از طریق بعضی از مکانیسمهای غیر مستقیم مانند اثر بر تغییرات قلبی ـ عروقی تعدیل نماید، زیرا به نظر نمی‌رسد که نوراپی نفرین از سد خونی مغزی عبور کند.

براساس مطالعات انجام شده توسط Balakrishnan pandhi و pandhi فنی توئین و والپروآت سدیم موجب کاهش آگاهی و تضعیف حافظه طولانی مدت می‌گردند(۱۳و۱۲). Read و همکاران نشان دادندکه داروهای ضد تشنج کاربامازپین، والپروآت سدیم و فنی توئین با حداکثر دوز درمانی در بیماران مسن (۶۰ تا ۸۸ سال) علیرغم بالا بردن غلظت خونی این داروها، در مقایسه با گروه کنترل

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.3.5.6]

تفاوت معنی‌داری در کاهش توجه، آگاهی و حافظه ایجاد نمی‌کنند (۱۴). Vohora و همکاران در مطالعه‌ای باین نتیجه دست یافتند که بیماران مبتلا به صرع از اختلالات شناختی رنج می‌برند که می‌تواند ناشی از بیماری و عوارضی جانبی داروهای ضد صرع متداول منجمله فنی توئین باشد(۱۵). مطالعات دیگری در مدل‌های انسانی نیز صورت گرفته که نشان می‌دهند که بیماران مبتلا به صرع که فنی توئین دریافت می‌کنند، در مقایسه با افرادی که دارو مصرف نمی‌نمایند، از حافظه ضعیف‌تر برخوردار می‌باشند(۱۸-۱۶).

نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان می‌دهد که کاربرد فنی توئین به صورت دوز واحد ۱۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم از طریق داخل صفاقی موجب اختلال در ضبط حافظه در موش سفید کوچک می‌شود و کاربرد طولانی مدت (۲۱ روز) دوزهای ۵۰ و۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم آن موجب اختلال در حافظه می‌شود.

مطالعات نشان می‌دهند که فنی توئین موجب کاهش سطح استیل کولین در مغز شده که این مسئله موجب اختلال در حافظه می‌گردد(۵). ازطرفی به نظر می‌رسد که بالا رفتن شدید استیل کولین در مغز به دلیل هذیان موجب تضعیف یادگیری و حافظه می‌گردد(۸). از سوی دیگر مطالعات نشان می‌دهند که تحریک سیستم سروتونرژیک مرکزی می‌تواند موجب اختلال در حافظه و یادگیری شود(۸). یافته‌ها نشان می‌دهند که سطح سروتونین در هیپوکامپ موشهای صحرائی که تحت تجویز دوزهای درمانی فنی توئین قرار گرفته‌اند افزایش یافته و متعاقب آن اختلال در یادگیری و حافظه در آنها مشاهده شده است(۸). احتمال دارد که فنی توئین با افزایش میزان سروتونین موجب مهار آزادسازی استیل کولین در مغز گردد(۴و۲). مطالعه دیگری نشان می‌دهد که فنی توئین در دوزهای محدوده درمانی و کمتر از آن سطح خونی دوپامین را در هیپوکامپ مغز موش صحرائی افزایش می‌دهدکه این خود موجب بهبود حافظه می‌گردد(۹و۸). از طرفی نشان داده شده که سیستمهای کولینرژیک و دوپامینرژیک استریاتوم و نهایتاً تداخل آنها می‌تواند در یادگیری فضائی نقش داشته باشد(۷).

بر اساس نتایج مختلف بدست آمده توسط محققین روی مدلهای مختلف حیوانی و روی مدل انسانی و همچنین نتایج حاصل از این مطالعه، فنی توئین با دوزهای بالای موجب اختلال در حافظه و یادگیری شده و با دوزهای پائین اثر چندانی روی حافظه و یادگیری ندارد. در کاربرد مزمن فنی توئین در بیماران صرعی، از آنجائی که خواسته و یا ناخواسته تجمع داروئی در بدن صورت می‌گیرد. بنظر می‌رسد که این دارو موجب اختلال در حافظه و یادگیری شود.

تقدیر و تشکر

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند که از زحمات مهندس لطیفی به عنوان مشاور آماری مقاله تشکر و قدردانی نمایند.

****

References

1. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. The pharmacological basis of therapeutics, 10th ed, Mc Graw Hill, New York, USA 2001; P: 528.

2. Itoh J, Nabeshima T, Kameyan T. Utility of an elevated plus maze for the evaluation of memory in mice: effect of nootropics scoplamine and electroconvulsive shock. Psychopharmacology 1990; 101 27-33.

۳. عظیمی س. اصول روانشناسی عمومی، انتشارات چهر تهران ۱۳۶۰؛ ص: ۳۰۵ و ۹۰- ۳۸۳.

4. Jackson D, Stachowiak MK, Bruno JP, Zigmond MJ. Inhibition of steriatal acetylcholine release by endogenous serotonin. Brain Res 1988; 457: 259-66.

5. Domino EF, Olds ME. Effect of d-amphetamine, scopolamine, chlordiazepoxide and diphenylhydantoin on self stimulation and brain acetylcholine. Psycho Pharmacol 1992; 23: 1-16.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.3.5.6]

6. Saha N, Datta H, Sharma PL. Effect of morphine on memory: Interactions with naloxan, propranolol and haloperidol. Pharmacology 1991;42: 10-14.

7. Whishaw IQ, Mittleman G, Bunch ST, Dunnett SB. Impairment in the acquisition retention and selection of spatial navigation strategies after medial Caudate Putamen lesions in rats. Brain Res 1997; 24: 125-38.

8. Sudha S, Lakshmana MK, Paradhan N. Chronic phenytoin induced impairment of learning and memory with associated changes in brain acetylcholine esterase activity and monoamine levels. Pharmacol Biochem Behav 1995; 52: 119-24.

9. Essman WB. Age dependent effect on 5-TH Upon memory consolidation and cerebral protein synthesis. Pharmacol Biochem Behav 1993; 1: 7-14.

10. Jaffard R, Destrade C, Durkin T, Ebrel A. Memory formation as related to genotype or experimental variations of hippocampal cholinergic activity in mice. Pharmacology 1989; 22: 1093-6.

11. Grecksch G, Matthies H. The role of dopaminergic mechanisms in the rat hippocamps for the consolidation in a brightness discrimination. Sycho Pharmacol 1981; 75: 165-8.

12. Balakrishnan S, Pandni P. Effect of nimodipine on the cognitive dysfunction induced by phenytoin and valproate in rats. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1997; 19: 693-7.

13. Pandhi P, Balakrishnan S. Cognitive dysfunction induced by phenytoin and valproate in rats: effect of nitric oxide. Indian J Physiol Pharmacol 1999; 43: 378-82.

14. Read CL, Stephen LJ, Stolarek IH, Paul A, Sills GJ, Brodie MJ. Cognitive effect of anticonvulsant monotherapy in elderly patients. Seizure 1998; 7: 159-62.

15. Vohora D, Pal SN, Pillai KK. Protection from phenytion? induced cognitive deficit by Baco monniera, a reputed Indian nootropic plant. J Ethnopharmacol 2000; 71: 383-90.

16. Meador KJ, Loring DW, Abney OL, Allen ME, Zamrini EY. Effect of carbamazepine and phenytioin on EEG and memory in healthy adults. Epilepsia 1993; 34: 153-7.

17. Andrewes DG, Bullen JG, Tomlison L, Elwes DC, Reynolds EH. A comparative study of the cognitive effect of phenytoin and carbamazepine in new referrals with epilepsy. Epilepsia 1986; 27: 128-34.

18. Dodrill CB. Effect of antiepileptic drugs on abiloities. JC Psychiatry 1988; 49: 31-4.

آدرس نویسنده مسئول: اهواز، دانشکده داروسازی، گروه فارماکولوژی و سم شناسی، تلفن: ۳۲۴۲۱۹۷-۰۶۱۱.

arzi_ardeshir@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.3.5.6]