

## بررسی اثر ضد تشنجی عصاره آبی-الکلی گیاه عودالصلیب بر تشنجات حاصل از تزریق پنتیلن تترازول در موش‌های سوری نر

نویسندگان: محسن خلیلی<sup>۱\*</sup>، مهرداد روغنی<sup>۱</sup>، زهرا کیاسالاری<sup>۱</sup>، بتول رحمتی<sup>۱</sup>،  
افشین مجد<sup>۱</sup>، غلامحسین قائدی<sup>۱</sup>، فریبا انصاری<sup>۲</sup>

۱. مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران.  
۲. گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد، تهران، ایران

E-mail: najafabady@yahoo.com

\* نویسنده مسئول: محسن خلیلی

### چکیده

مقدمه و هدف: باتوجه به شیوع بیماری صرع و عدم پاسخ‌دهی برخی از بیماران به درمان‌های موجود و معرفی گیاه عودالصلیب در طب سنتی به عنوان داروی ضد تشنج، در مطالعه حاضر به بررسی اثر ضد تشنجی عصاره آبی-الکلی ریزوم این گیاه بر روی تشنج ناشی از کیندلینگ شیمیایی پرداخته شده است.

مواد و روش‌ها: چهل سرموش سوری نر به ۵ گروه ۱. کنترل؛ ۲. والپروات؛ ۳، ۴ و ۵. عصاره گیاه عود با دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg تقسیم شدند. همه گروه‌ها با تزریق پنتیلن تترازول (۱۰۰ mg/kg) صرعی و مراحل تشنج: ۱. انقباضات میوکلونیک؛ ۲. پرش اندام؛ ۳. تشنج ژنرالیزه؛ ۴. انقباض تونیک اندام‌های عقبی در آن‌ها ثبت شد. در موش‌های گروه درمان ۳۰ دقیقه قبل از تزریق پنتیلن تترازول عصاره تزریق می‌شد. نهایتاً داده‌های مراحل صرع در گروه‌های مختلف با آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و مقایسه بین تک‌تک گروه‌های آزمایشی با آزمون تکمیلی توکی انجام شد.

نتایج: داده‌های این مطالعه نشان داد که عصاره با دوز ۱۰۰ mg/kg قادر به افزایش معنی‌دار آستانه شروع تونوس (۱۴/۱۷±۱۸۶/۵۰) نسبت به گروه کنترل (۱۶/۳۶±۱۱۷/۷۵) گردید که با  $p < ۰/۰۵$  معنی‌دار بود. همچنین مدت زمان HLTE به ترتیب با مصرف سه دوز ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg عصاره عود  $۵/۲۸±۰/۶$  و  $۳/۳±۱/۷۹$  و  $۴/۷۶±۱/۰۱$  به دست آمد که نسبت به گروه کنترل (۷/۸۵±۱/۲۰) معنی‌دار شدند ( $p < ۰/۰۵$ ).

نتیجه‌گیری: به طور کلی نتایج این مطالعه نشان داد که اگرچه عصاره گیاه قادر به تغییر زمان آستانه مراحل پیش‌تشنجی در حیوان نمی‌شود، اما خود مرحله تشنج توسط دوز متوسط این گیاه به‌طور بارز کاهش می‌یابد. همچنین مدت زمان HLTE به عنوان یک شاخص مهم در پروسه تشنج، با مصرف این گیاه کاهش مشخص پیدا می‌کند.

واژگان کلیدی: تشنج، عودالصلیب، پنتیلن تترازول، موش سوری

دوماهنامه علمی-پژوهشی  
دانشگاه شاهد  
سال بیست‌وسوم-شماره ۱۲۰  
دی ۱۳۹۴

دریافت: ۱۳۹۴/۰۶/۱۱  
آخرین اصلاح‌ها: ۱۳۹۴/۰۷/۲۱  
پذیرش: ۱۳۹۴/۰۷/۲۹

## مقدمه

صرع یکی از شایع‌ترین بیماری‌های نورولوژیک مزمن بعد از سکته مغزی می‌باشد. بر اساس مطالعات انجام‌شده، یک‌درصد مردم دنیا مبتلا به صرع می‌باشند. تقریباً ۶٪ مردم حداقل یک بار تشنج را تجربه کرده‌اند (۱). در ایران نیز طبق یک تحقیق، شیوعی معادل ۱/۲٪ دارد. تخمین زده می‌شود که ۳۰٪ از بیماران صرعی نیازمند درمان‌های جدیدتر می‌باشند و تنها ۶۲/۲٪ از آن‌ها می‌توانند به زندگی عادی خود ادامه دهند (۲). تشنج (seizure) فعالیت بیش از حد و ناگهانی قسمتی از سیستم عصبی مرکزی می‌باشد و در نتیجه تخلیه هم‌زمان تعدادی از نورون‌های مغز به وجود می‌آید که موجب از بین رفتن هوشیاری، حرکات تشنجی و اختلالات روانی یا مجموعه‌ای از این حالات می‌شود (۶-۳). صرع (epilepsy) نوعی اختلال در سیستم عصبی است که در نتیجه وقوع دوره‌ای و ناگهانی و غیرقابل پیش‌بینی تشنجهای ایجاد می‌شود. به عبارتی صرع اختلال ناگهانی در عملکرد سیستم عصبی در اثر تخلیه الکتریکی با فرکانس بالا یا به طور هم‌زمان با فرکانس پایین و ولتاژ بالا می‌باشد که می‌تواند علاوه بر قشر مغز، ناحیه ساقه مغز و حتی طناب نخاعی را درگیر کند. پس از پایان حمله صرعی، فرد احساس خواب‌آلودگی می‌کند و برای مدت طولانی در حالت خستگی به خواب فرومی‌رود (۷). بسته به محل تخلیه در مغز و میزان گسترش امواج، علائم بالینی متفاوت است: به عنوان مثال تخلیه در ناحیه پس سری موجب توهمات بینایی و تخلیه در ناحیه حرکتی پا در قشر فرونتال موجب حرکات تشنجی در پا می‌شود (۷). درمان فرد مبتلا به صرع نیاز به بررسی دقیق و تشخیص نوع حمله و علت آن دارد. برای این امر داروهای ضد تشنجی، مفید می‌باشند، ولی روش‌هایی برای کنترل و کاهش حملات وجود دارند. از جمله خواب منظم و کافی، رژیم غذایی مناسب و منظم، عدم مصرف سیگار و الکل و سایر عوامل. روش‌های درمانی صرع شامل دارودرمانی، روش‌های

مبتنی بر پاداش و تنبیه، تحریک عصب واگ، جراحی و... می‌باشد که از این بین دارودرمانی رایج‌ترین روش می‌باشد (۸).

در حال حاضر باتوجه به پیشرفت فارماکولوژی هنوز این علم قادر به درمان قطعی نمی‌باشد. بنابراین، باتوجه به سابقه طولانی مدت طب سنتی و باتوجه به عوارض جانبی کمتر داروهای گیاهی، منشأ طبیعی و بی‌خطر بودن نسبی آن‌ها رویکرد خاصی نسبت به طب سنتی و درمان گیاهی وجود دارد (۹، ۱۰). باتوجه به معرفی تعداد زیادی از گیاهان بومی ایران به عنوان گیاهان ضد صرع که از آن جمله می‌توان گیاهان سیاه‌دانه، سعد کوفی، زیره سبز و... را نام برد، از این میان گیاه عودالصلیب به عنوان یکی از مهم‌ترین گیاهان ضد صرع معرفی شده است (۱۱). این گیاه با نام علمی (*Paeonia officinalis*) گیاهی چندساله به بلندی ۳۰ تا ۶۰ سانتی‌متر و دارای ریزوم لوله‌ای ضخیم و متعدد است. برگ‌های آن پهن و منشعب بوده و در حدود ۷-۱۰ سانتی‌متر طول دارد. اسانس روغنی فرار قسمت متورم زیرزمینی آن خاصیت آنتی‌بیوتیکی دارد و از رشد مایکروکوکوس پیروژیس جلوگیری می‌کند. قسمت زیرزمینی دارای اسانس روغنی فرار نوع پروتئید، نشاسته، قند و مواد رزینی است (۱۱). باتوجه به اینکه در علوم دارویی فعلی بهترین روش درمان بیماران صرعی استفاده از داروهای آگونیست گیرنده گابا به عنوان مهارکننده فعالیت نورون‌ها و همچنین داروهای آنتاگونیست گیرنده‌های NMDA (مثل فلوبامات، توپیرامات) به عنوان تحریک‌کننده‌های اعصاب مرکزی استفاده می‌شود. حال باتوجه به مطالعات انجام‌شده بر روی خانواده گیاه پانیا مشخص شده اعضای این خانواده دارای ترکیباتی هستند که می‌توانند نقش اساسی در تحریک سیستم گابائوتریک ایفا کنند (۱۳، ۱۲) و می‌توان انتظار اثربخشی این رده از گیاهان در مهار صرع، به خصوص صرع‌های شیمیایی را داشت.

مراحل مختلف این نوع القای تشنج شامل مراحل: ۱. انقباضات میوکلونیک؛ ۲. پرش اندام یا clonus؛ ۳. تشنج ژنرالیزه؛ ۴. انقباض تونیک اندامهای عقبی؛ ۵. مرگ حیوان می‌باشد. در اینجا مدت زمانی که طول می‌کشد تا حیوان بعد از تزریق PTZ وارد مراحل نام‌برده شود و تعداد مرگ، داده‌های ما را تشکیل می‌دهد. حیوانات مورد مطالعه به ۵ گروه و در هر گروه ۸ سرموش قرار داشت: گروه کنترل که فقط PTZ با دوز ۱۰۰ mg/kg به صورت داخل صفاقی دریافت می‌کند؛ گروه دوم والپروئیک اسید با دوز ۱۵۰ mg/kg به صورت داخل صفاقی دریافت می‌کند؛ گروه‌های سوم، چهارم و پنجم به ترتیب عصاره گیاه را با دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg دریافت می‌کردند. در گروه‌های دوم تا پنجم تحقیق، ۳۰ دقیقه بعد از تزریق والپروات یا عصاره‌ها PTZ تزریق می‌شد. بلافاصله پس از تزریق PTZ حرکات تشنجی که شامل: ۱. میوکلونوس؛ ۲. کلونوس؛ ۳. تشنج ژنرالیزه؛ ۴. HLTE به دقت مشاهده شدند و زمان‌های شروع هر کدام از مراحل ثبت شد. پس از اتمام مراحل موش‌ها به مدت نیم ساعت تحت نظر بودند و تعداد مرگ‌ها نیز ثبت شد.

#### روش تجزیه و تحلیل

در ابتدا آزمون پارامتریک بودن داده‌ها صورت گرفت. در صورت پارامتریک بودن، مقایسه گروه‌ها با آنالیز واریانس و مقایسه تک‌تک گروه‌ها با آزمون کمکی توکی صورت گرفت. در صورت غیرپارامتریک بودن داده‌ها آزمون کورسکال‌والیس و من‌ویتنی به کار برده شد.

علاوه بر این باتوجه به نقش بارز و مشخص اکسیدان‌ها در روند بیماری صرع (۱۴) و اثر قوی آنتی‌اکسیدانی این گیاه (۱۵)، اثر ضد تشنجی این گیاه قابل‌پیش‌بینی می‌باشد. نهایتاً باتوجه به گزارشات تجربی زیاد در خصوص مصرف این گیاه به عنوان داروی ضد صرع و وجود ترکیبات مؤثره هم‌راستا با مکانیسم‌های ضد تشنجی در این گیاه، مطالعه حاضر به بررسی اثر عصاره آبی-الکلی ریزوم گیاه بر تشنج شیمیایی ناشی از تزریق پنتیلن تترازول پرداخته است.

#### مواد و روش‌ها

##### حیوانات مورد مطالعه

در این تحقیق از موش‌های سوری سفید نر (n=۴۰) نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۵-۳۵ گرم در حیوان‌خانه دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد تحت شرایط طبیعی با درجه حرارت  $21 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ، سیکل تاریکی‌روشنایی ۱۲ ساعته و رطوبت ۴۰-۳۰٪ استفاده شد. آب و غذای استاندارد بدون هیچ محدودیتی در اختیار آن‌ها قرار گرفت. هنگام شروع آزمایش حیوانات از حیوان‌خانه به آزمایشگاه انتقال داده شده و حدود ۳۰-۲۰ دقیقه برای سازش یافتن با محیط آزمایشگاه زمان داده می‌شد و سپس تزریقات انجام می‌گرفت.

##### القای تشنج توسط پنتیلن تترازول

یکی از مدل‌های مطالعاتی صرع در این تحقیق، مدل شیمیایی بود. ماده شیمیایی مورد استفاده پنتیلن تترازول می‌باشد که یکی از مواد تشنج‌زای سیستمیک است و به طور وسیعی برای ایجاد فعالیت صرعی در حیوانات آزمایشگاهی به کار می‌رود و مدل خوبی برای بررسی صرع کوچک می‌باشد. پنتیلن تترازول در مقادیر بالاتر از حد تشنج‌زا به حیوان تزریق می‌شد و بلافاصله تشنج را القا می‌کرد. به طور کلی بعد از تزریق داخل صفاقی، مراحل مختلفی بروز می‌کند که هر کدام از این مراحل می‌توانند نشان‌دهنده نوعی حمله صرعی باشند.

## نتایج

نداشت. هرچند در گروه‌های تحت درمان با والپروئیک اسید (۵۷/۵۰±۷/۲۵) یک افزایش مختصر در سطح آستانه ایجاد میوکلونوس ایجاد شد.

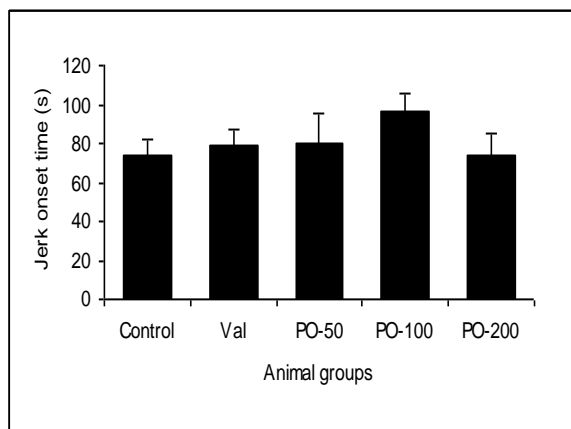
اثر غلظت‌های مختلف عودالصلیب و والپروئیک اسید بر تشنجات ناشی از تزریق پنتیلین تترازول همان‌طور که در نمودار و جدول شماره ۱ مشاهده می‌گردد آستانه شروع میوکلونوس در گروه‌های درمان نسبت به گروه کنترل (۵۵/۲۲±۹/۵۴) تفاوت معنی‌داری

جدول ۱. مقایسه اثر غلظت‌های مختلف عودالصلیب و والپروئیک اسید بر تشنجات ناشی از تزریق پنتیلین تترازول

مورتالیته	زمان HLTE	زمان تأخیر (ثانیه)			گروه‌های درمانی
		تونوس	کلونوس	میوکلونوس	
%۷۵	۷/۸۵±۱/۲۰	۱۱۷/۷۵±۱۶/۳۶	۷۳/۶۶±۸/۱۴	۵۵/۲۲±۹/۵۴	کنترل
%۶۵	۸/۴۰±۲/۵	* ۱۹۶/۳۰±۱۷/۱۸	۷۵/۵۰±۸/۷۷	۵۷/۵۰±۷/۲۵	والپروئیک اسید
%۸۷	* ۵/۲۸±۰/۶۰	۹۴/۳۷±۸/۲۰	۸۰/۵۰±۱۴/۹۷	۳۸/۴۲±۵/۰۵	عودالصلیب (۵۰ mg/kg)
%۸۳	* ۳/۳±۱/۷۹	۱۸۶/۵۰±۱۴/۱۷*	۹۶/۵۰±۹/۳۶	۴۹/۸۷±۶/۱۱	عودالصلیب (۱۰۰ mg/kg)
%۷۵	* ۴/۷۶±۱/۰۱	۱۴۶/۳±۱۶/۴۲	۷۳/۵۰±۱۱/۲۸	۴۳/۸۷±۹/۸۱	عودالصلیب (۲۰۰ mg/kg)

اعداد جدول، میانگین ± انحراف از معیار می‌باشد. n=۸ در هر گروه.  
\* تفاوت با گروه کنترل  $p < 0/05$  می‌باشد.

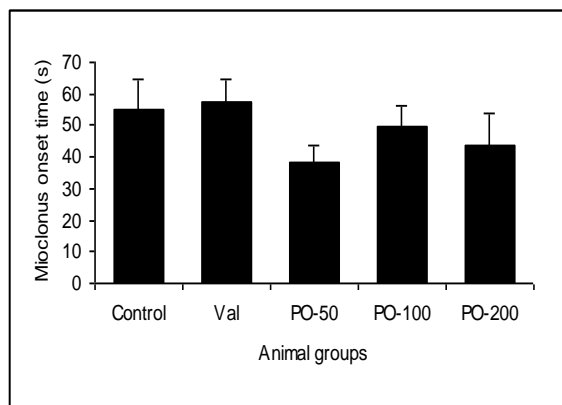
ملاحظه می‌گردد، آستانه شروع کلونوس نیز در گروه‌های درمان با گروه کنترل  $۷۳/۶۶±۸/۱۴$  تفاوت معنی‌داری نداشت، هرچند افزایش در آستانه ایجاد کلونوس نسبت به گروه کنترل دیده شد.



نمودار ۲. اثر غلظت‌های مختلف عودالصلیب و

والپروئیک اسید بر آستانه فاز کلونوس (جرک).

ستون‌ها نشان‌دهنده میانگین ± انحراف از معیار آستانه شروع فاز کلونوس می‌باشد. (n=۸ در هر گروه). Val، والپروئیک اسید و PO نشانگر عودالصلیب می‌باشد.



نمودار ۱. اثر غلظت‌های مختلف عودالصلیب و

والپروئیک اسید بر آستانه فاز میوکلونوس.

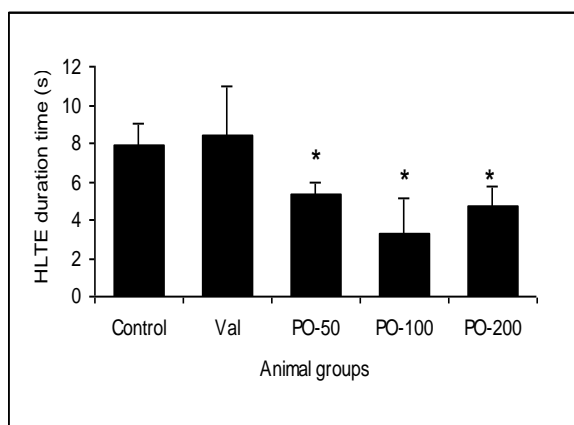
ستون‌ها نشان‌دهنده میانگین ± انحراف از معیار آستانه شروع فاز میوکلونوس می‌باشد. n=۸ در هر گروه. Val، والپروئیک اسید و PO نشانگر عودالصلیب می‌باشد.

اثر غلظت‌های مختلف عودالصلیب و والپروئیک اسید بر کلونوس ناشی از تزریق پنتیلین تترازول

نمودار ۲ نسبت‌های مختلف عصاره گیاه و والپروئیک اسید را بر فاز کلونوس ناشی از تزریق PTZ نشان می‌دهد. همان‌طور که در این نمودار و جدول شماره ۱

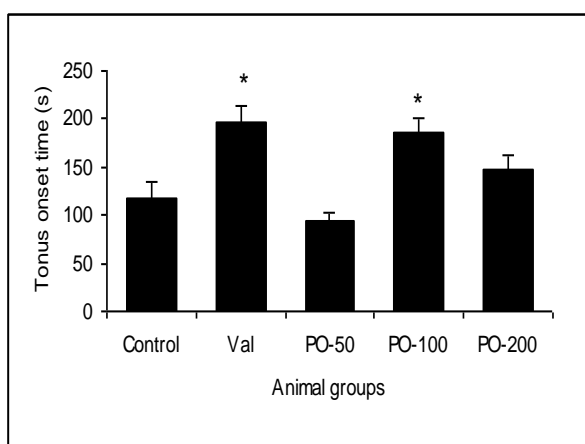
### اثر غلظت‌های مختلف عودالصلیب و والپروئیک اسید بر تونوس ناشی از تزریق پنتیلن تترازول

همان‌طور که در نمودار ۳ و جدول ۱ مشاهده می‌گردد، والپروئیک اسید به تنهایی توانست آستانه تشنج را از  $117/75 \pm 16/36$  در گروه کنترل به  $196/30 \pm 17/18$  برساند که با  $P < 0/05$  رابطه معنی‌داری داشت. همچنین مصرف عصاره گیاه با دوز  $100 \text{ mg/kg}$  آستانه تشنج را به شکل معنی‌داری نزدیک به  $186/50 \pm 14/17$  افزایش داد ( $p < 0/05$ ).



### نمودار ۲. اثر غلظت‌های مختلف عودالصلیب و والپروئیک اسید بر مدت زمان HLTE.

ستون‌ها نشان‌دهنده میانگین  $\pm$  انحراف از معیار آستانه شروع فاز میوکلونوس می‌باشد.  $n=8$  در هر گروه. Val، والپروئیک اسید و PO نشانگر عودالصلیب می‌باشد. \* نشان‌دهنده  $p < 0/05$  نسبت به گروه کنترل می‌باشد.



### اثر غلظت‌های مختلف عودالصلیب و والپروئیک اسید بر مورتالیتی ناشی از پنتیلن تترازول

همان‌طور که جدول ۱ نشان می‌دهد، در میزان مورتالیتی در بین گروه تحت درمان با ترکیب دارو در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری دیده نشد. در گروهی که تحت درمان با والپروئیک اسید بوده‌اند، کاهش بارز وجود دارد ولی به شکل معنی‌داری کاهش نشان نداده است.

### نمودار ۳. اثر غلظت‌های مختلف عودالصلیب و والپروئیک اسید بر آستانه فاز تونوس.

ستون‌ها نشان‌دهنده میانگین  $\pm$  انحراف از معیار آستانه شروع فاز تونوس می‌باشد.  $n=8$  در هر گروه. Val، والپروئیک اسید و PO نشانگر عودالصلیب می‌باشد. \* نشان‌دهنده  $p < 0/05$  نسبت به گروه کنترل می‌باشد.

### اثر غلظت‌های مختلف عودالصلیب و والپروئیک اسید بر HLTE ناشی از تزریق پنتیلن تترازول

نمودار ۴ به مقایسه اثر نسبت‌های مختلف عصاره و والپروئیک اسید بر مدت زمان HLTE پرداخته است. همان‌طور که ملاحظه می‌گردد، هر سه دوز مصرفی عصاره (۵۰، ۱۰۰ و  $200 \text{ mg/kg}$ ) توانسته‌اند به ترتیب مدت زمان HLTE را از  $7/85 \pm 1/2$  در گروه کنترل به  $5/28 \pm 0/62$ ،  $3/3 \pm 1/79$  و  $4/76 \pm 1/01$  برسانند که با  $P < 0/05$  معنی‌دار می‌باشند.

### بحث

نتایج این تحقیق نشان داد که به طور کلی ریزوم گیاه عودالصلیب دارای یک اثر کاهندگی در شدت و مدت تشنج است و متغیرهای تشنج را تحت کنترل قرار می‌دهد. این نتیجه کلی هماهنگ با اطلاعات موجود در طب سنتی ایران و آسیا مبنی بر اثربخشی این گیاه در درمان صرع است. در مورد مکانیسم اثر عودالصلیب در درمان صرع، اول بایستی مکانیسم ایجاد صرع بررسی گردد. ناقلین شیمیایی و یون‌های مختلف با مکانیسم‌های

فرایند اکسیداسیون نقش اساسی در روند پیشرفت تشنج دارد. حال با استناد به مطالعات انجام شده دیگر که به اثرات آنتی اکسیدانی گیاه عود اشاره می نمایند (۱۸)، می توان به کاهش سطح تشنج از طریق کاهش آنتی اکسیدانها توسط این گیاه اشاره نمود. از طرفی مشخص شده است مونوترپن ها با تعدیل سیستم گابائریک و گلوتاماتریک اثرات ضد صرعی از خود اعمال می کنند (۱۹). بنابراین باتوجه به وجود این ماده مؤثره در این گیاه، احتمالاً عصاره گیاه از طریق تأثیر بر گیرنده های گابا و افزایش هدایت کلر موجب کاهش شدت حملات شده است. در این راستا تحقیقات انجام شده حاکی از این است که در هنگام کاهش یا فقدان مهار گابائریک، فعال شدن گیرنده استیل کولین از طریق یک چرخه تحریکی، موجب صرع زایی در هیپوکامپ موش نابالغ می شود (۲۱، ۲۰). باتوجه به نتیجه آزمایش های ما یعنی اثر معنی دار ضد صرعی گیاه عود و نیز نقش قطعی گیرنده گابا بر روی مهار صرع می توان نتیجه گرفت که احتمالاً کیندلینگ شیمیایی ناشی از پتیلین ترازول همراه با سرکوب عمل مهاری گابا موجب تحریک گیرنده کولینریک می شود.

در این تحقیق حداکثر پاسخ ضد صرعی از نظر شدت حملات صرعی و به تعویق انداختن پاسخ های تونوس عضلانی ریزوم گیاه عود در دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ mg/kg بهتر مشاهده شد. در حالی که به نظر می رسد مدت زمان HLTE تحت تأثیر هر سه دوز بهتر جواب داده است. این اثرات متفاوت شاید به خاطر این باشد که احتمالاً دوزهای مختلف گیاه عود اثرات متفاوت از طریق اثر آگونیستی روی گیرنده گابائریک و آنتاگونیستی بر روی گیرنده های گلوتاماتریک اعمال می کند. از طرف دیگر این تفاوت می تواند ناشی از نزدیکی اثرات این دوزها باشد که با افزایش تعداد نمونه ها در آزمایش های بعدی قابل بررسی خواهد بود. به هر حال برای حصول اطمینان از این فرضیه سنجش هم زمان اثر ضد صرعی ریزوم عود همراه با بررسی وضعیت نوروپاتریک و

مربوطه در ایجاد صرع دخالت دارند. ناقل شیمیایی گاما آمینو بوتیریک اسید (گابا) که از اینترنورون ها ترشح می شود، به وسیله ایجاد هیپرپلاریزاسیون از طریق تسهیل ورود یون کلر به غشای پس سیناپسی موجب مهار حملات صرعی می شود. همچنین گلوتامات نوروترنسمیتری است که در پی حملات صرعی میزان ترشح آن افزایش یافته و عملاً نقش تحریکی در ایجاد صرع دارد. به علاوه، پتیلین ترازول به عنوان آنتاگونیست رقابتی  $GABA_A$ ، مانع از فعال شدن کانال های کلری مربوط به این گیرنده ها می شود (۱۶). ورود یون کلر به سلول می تواند موجب هیپرپلاریزاسیون غشای سلول و در نتیجه عدم دستیابی آسان به پتانسیل آستانه شود. پتیلین ترازول با کاهش ورود کلر به سلول می تواند موجب افزایش تحریک پذیری سلول شود. حال باتوجه به مطالعات انجام شده بر روی خانواده گیاه پانیا مشخص شده اعضای این خانواده می توانند خاصیت ضد صرعی و آرام بخشی از خود نشان دهند (۱۲). همچنین باتوجه به نقش اساسی تحریک سیستم گابائریک در مهار صرع و از طرفی خاصیت تقلیدکنندگی سیستم گابا توسط خانواده پانیا (۱۳) می توان انتظار اثربخشی این رده از گیاهان در مهار صرع را داشت. از طرفی، باتوجه به نقش اساسی مهار سیستم گلوتامینریک در مهار تشنج و اینکه گیاه مورد نظر به خوبی قادر به مهار گیرنده های این ماده شیمیایی در مغز می باشد (۱۴)، اهمیت نقش گیاه در درمان صرع بارزتر می شود. علاوه بر این مشخص شده گیاه قادر به مهار گیرنده های وابسته به ولتاژ کلسیم و جریان رو به داخل کلسیمی پیش برنده صرع و نهایتاً مهار تشنج مؤثر می باشد. در ادامه مطالعات انجام شده مشخص کرده اند بالا رفتن روند تولید اکسیداسیون در بدن در تشدید تشنج مؤثر می باشد (۱۷). در این میان NO نقش کلیدی در تسریع تحریک گیرنده های گلوتامات به عنوان سیستم تشنج زا دارد (۱۸). همچنین روند تغییرات MDA به عنوان مهم ترین ترکیب حاصل از پراکسیداسیون لیپید در

دوز یا دوزهای مشخص می‌تواند به عنوان یک ترکیب ضد تشنج عمل کند. با این نتیجه‌گیری می‌توان ریزوم این گیاه را به عنوان گیاه ضد صرع در طب گیاهی معرفی کرد. تعیین دوز دقیق، ماده مؤثره و مکانیسم دقیق اثر گیاه مواردی هستند که در مطالعات بعدی مد نظر قرار خواهد گرفت.

گلوتاماترژیک و نیز بررسی تأثیر ماده مؤثره ریزوم عود بر روی صرع ناشی از پنتیلن تترازول مناسب به نظر می‌رسد. نکته مهم این است که در مقایسه آماری بین اثر ریزوم گیاه و والپروئیک اسید بر روی متغیرهای مختلف تشنج تفاوت معنی دار دیده نمی‌شود. در مجموع می‌توان نتیجه گرفت که ریزوم گیاه عود در

#### منابع

- Rowland P, Merit S. Textbook of neurology. Philadelphia, 10th ed: Lea and Febiger 2000; 150-98.
- Sen S, Keough K, Gibson J. Clinical Reasoning: Novel GLUT1-DS mutation: Refractory seizures and ataxia. Neurology. 2015; 84 (15) : 111-4.
- Adams R.D, Victor M, Allan R. Principles of neurology, MC-Grawhill, 1997; 3: 313-33.
- Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. Appleton and Hange. 2006; 395-417.
- Wilson JD, Braunwald E, Martin JB. Harrison's principles of internal medicine. 15ed, new York, Mc-Grawhill. 2001; 2223-2233.
- Slaght SJ, Paz T, Chavez M, Deniau JM, Mahon S, Charpier S. On the activity of the corticostriatal networks during spike-and-wave discharges in a genetic model of absence epilepsy. The Journal of Neuroscience. 2004; 24 (30) : 6816-25.
- Blik V. Electric stimulation of the tuberomamillary nucleus affects epileptic activity and sleep-wake cycle in a genetic absence epilepsy model. Epilepsy Resarch. 2015; 109: 119-25.
- Richards M. Vagus Nerve Stimulation for Intractable epilepsy. A Review Journal of Clinical Neurophysiology, 1997; 15 (5) : 358-366.
- Abdul-Ghani AS, Ellati SG, Sacana AL, Suleiman MS. Anticonvulsant effects of some Arab medicinal plants. International Journal of Crude Drug Research, 1987; 25 (1) : 39-43.
- Weiss RF, Fintelmann V. Herbal medicine. Thieme Stuttgart. 2th ed. 2000; 263-5.
- Zargari A, Herbal Medicine. Tehran University Publication, 6th, 1995; 2: 592-596.
- Zaidi A, Pathan S. Effect of repeated administration of paeonia emodi wall root extract in experimental models of epilepsy and behaviors. Pharmacology & Toxicology. 2012; 7: 64-77.
- Juan YC, Chang CC, Tsai WJ, Lin YL, Hsu YS, Liu HK. Pharmacological evaluation of insulin mimetic novel suppressors of PEPCK gene transcription from Paeoniae Rubra Radix. Journal of Ethnopharmacology. 2011; 137 (1) : 592-600.
- Chowdhury B, Bhattamisra SK, Das MC. Anti-convulsant action and amelioration of oxidative stress by Glycyrrhiza glabra root extract in pentylenetetrazole- induced seizure in albino rats. Indian Journal of Pharmacology. 2013; 45 (1) : 40-3.
- Orhan I, Demirci B, Omar I, Siddiqui H, Kaya E, Choudhary MI. Essential oil compositions and antioxidant properties of the roots of twelve Anatolian Paonia taxa with special reference to chromosome counts. Pharmaceutical Biology. 2010; 48 (1) : 10-6.
- Huang R, Bell-Horner CL, Dibas MI, Covey DF, Drewe JA, Dillon GH. Pentylenetetrazole- induced inhibition of recombinant  $\gamma$ -Aminobutyric Acid A (GABAA) receptors: Mechanism and site of action. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 298 (3) : 986-95.
- Sugaya E, Jin W, Sugaya A, Sunaga K, Tsuda T. Inhibitory effects of peony root extract on the large conductance calcium-activated potassium current essential in production of bursting activity. Journal of Herbal Pharmacotherapy., 2006; 6 (2) : 65-77.

18. Ding L, Zhao F, Chen L, Jiang Z, Liu Y, Li Z, et al. New monoterpene glycosides from *Paeonia suffruticosa* Andrews and their inhibition on NO production in LPS-induced RAW 264.7 cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2012; 22: 243-7.
19. Ha JH, Lee KY, Choi HC, Cho J, Kana LS, Lim JC, et al. Modulation of radioligand binding to the GABAA-benzodiazepin receptor complex by a new GABAA receptors: Mechanism and site of action. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2001; 298 (3) : 986-995.
20. Psarropoulou C., Dallaire F., Activation of muscarinic receptors during blockade of GABAA-mediated inhibition induces synchronous epileptiform activity in immature rat hippocampus. *Neuroscience* 1998; 82: 1067-1077.
21. Edith G, Se´verine D, Caterina. Epileptiform activity generated by endogenous acetylcholine during blockade of GABAergic inhibition in immature and adult rat hippocampus. *Brain Research* 1999; 835: 290-297.



Daneshvar  
Medicine

*Scientific-Research  
Journal of Shahed  
University  
23th Year, No.120  
December 2015-  
January 2016*

Received: 03/11/2015

Last revised: 15/12/2015

Accepted: 22/12/2015

## Anticonvulsant effect of alcoholic extract of *Paeonia officinalis* rhizomes on pentylenetetrazole model of kindling in male mice

Mohsen Khalili<sup>1\*</sup>, Mehrdad Roghani<sup>1</sup>, Zahra Kiasalari<sup>1</sup>, Batol Rahmati<sup>1</sup>, Siamak Afshin Majd<sup>1</sup>, Gholamhossein Ghaedi<sup>1</sup>, Fariba Ansari<sup>2</sup>

1. Neurophysiology Research Center, Shahed University, Tehran, Iran.
2. Department of Physiology, School of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran

\*E-mail: Najafabady@yahoo.com

### Abstract

**Background and Objective:** Regarding prevalence of epilepsy and inefficiency of the present treatments, this study was done to evaluate anti-epileptic activity of *Paeonia officinalis* L alcoholic extract as an anti-convulsive herbal candidate.

**Materials and Methods:** In this experimental study, 40 male mice were divided into 1- control 2- valproate 3, 4 and 5 *P. Officinalis* extract at doses of 50, 100 and 200 mg/kg. All of the animals were kindled by pentylenetetrazole (PTZ) (100 mg/kg, i.p.) injection and the seizure steps onset times 1- myoclonic contraction 2- limb jerk 3- general convulsion and 4- hind limb tonic extension were calculated. In treatment groups, the extract was applied 30 min before PTZ injection. Finally, calculated data was analyzed by one-way ANOVA and post-hoc Tukey tests.

**Results:** Obtained data show that the extract (100 mg/kg) could significantly increase tonus onset time (186.5±14.17) in comparison to control animals (117.75±16.36) (p < 0.05). Also, the HLTE duration time by three doses of the extract 50, 100 and 200 mg/kg were 5.28±0.6, 3.3±1.79 and 4.76±1.01, respectively, which were significantly lower than control (7.85±1.2) (p <0.05).

**Conclusion:** Overall, *P. officinalis* extract could not changes the threshold at pre-convulsion periods, but exactly the convulsive onset time was markedly diminished by the extract. Also, HLTE duration time as a real marker of seizure was significantly reduced by the extract.

**Keywords:** Convulsion, *Paeonia officinalis*, Pentylenetetrazole, Mice