

بررسی اثر عصاره آبی الکی گیاه اسطوخودوس بر تشنج‌های ناشی از پنتیلین تترازول در موش سوری نر در مدل کیندلینگ شیمیایی

نویسندگان: بتول رحمتی^{۱*}، محسن خلیلی^۲، مهرداد روغنی^۲، پریسا حقیری^۳

۱- استادیار- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۲- استادیار- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۳- دانشجوی کارشناسی ارشد- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

E-mail: batrahmati@yahoo.com

نویسنده مسئول: دکتر بتول رحمتی

چکیده

مقدمه و هدف: با توجه به شیوع سریع و عدم پاسخ‌دهی برخی از بیماران به داروهای ضدصرع رایج، تولید داروهای مناسب و با عوارض جانبی کمتر لازم به نظر می‌رسد. استفاده از عصاره گیاهان در درمان بیماری به‌عنوان یک روش درمانی پیشنهاد شده است. در طب سنتی ایران، اسطوخودوس برای بعضی بیماری‌های عصبی از جمله صرع استفاده می‌شده است. هدف این تحقیق، یافتن بنای علمی استفاده سنتی اسطوخودوس در درمان صرع است.

مواد و روش‌ها: ۶۰ سر موش سوری نژاد NMRI با محدوده وزنی ۳۰-۲۵ گرم انتخاب و به شش گروه ده‌تایی شامل گروه ۱-PTZ، ۲-PTZ، گروه کنترل مثبت (PTZ) و الپروات ۱۵۰ mg/kg به‌عنوان یک داروی ضدصرع، ۳-۵ گروه‌های اسطوخودوس با دوزهای ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ mg/kg و ۶-گروه ترکیبی اسطوخودوس ۲۰۰ mg/kg و الپروات ۱۰۰ mg/kg تقسیم شدند. کیندلینگ با تزریق ۳۵ mg/kg پنتیلین تترازول، یک روز در میان تا یازده مرتبه انجام شد. در تزریق دوازدهم ۷۵ mg/kg پنتیلین تترازول تزریق شد. مدت ۳۰ دقیقه بعد از دریافت پنتیلین تترازول فازهای تشنج (۶-۷)، آستانه و طول مدت فازهای دوم و پنجم مطالعه شد.

نتایج: اسطوخودوس توانست شدت و مدت حملات را کاهش دهد $p < 0.05$. همچنین اسطوخودوس فاز پنجم تشنج‌ها را به‌طور کامل حذف کرد؛ آثار ترکیبی این عصاره با الپروات از اثر اسطوخودوس به‌تنهایی بهتر نبود.

نتیجه‌گیری: آثار ضدصرعی تجویز طولانی‌مدت اسطوخودوس مشخص شد و در این مورد ۲۰۰ mg/kg بهتر از ۴۰۰ و ۸۰۰ mg/kg بود. اسطوخودوس، بهتر از الپروات فازهای تشنجی را کاهش داد.

واژگان کلیدی: گیاه اسطوخودوس، الپروئیک اسید، پنتیلین تترازول، کیندلینگ شیمیایی، موش سوری.

دوماهنامه علمی-پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال نوزدهم- شماره ۹۸
اردیبهشت ۱۳۹۱

دریافت: ۹۰/۱۱/۱۳

آخرین اصلاح‌ها: ۹۱/۱/۲۷

پذیرش: ۹۱/۱/۳۰

مقدمه

صرع^۱، شایع‌ترین بیماری نورولوژیکی است که افراد در همه گروه‌های سنی را مبتلامی‌سازد (۲۰۱). صرع با شیوع ۳ درصد، یک اختلال عصبی جدی و شایع است که به ناهنجاری‌های ژنتیکی اولیه، پیامد انواع بیماری‌های ساختاری و متابولیک مغز مربوط شود (۳). عوارض جانبی و مقاوم‌بودن حملات صرعی نسبت به بعضی از داروهای رایج، مطالعه رویکردهای جدید درمانی را الزامی می‌سازد. داروی ضدصرع ایده‌آل باید تشنج‌ها را متوقف کند بدون اینکه اثر جانبی ناخواسته از خود برجای‌گذارد (۴). استفاده از گیاهان، عصاره گیاهان یا ترکیب‌های شیمیایی خالص مشتق‌شده از گیاهان برای درمان بیماری، روش درمانی است که امروزه به‌خصوص مورد توجه قرار گرفته است (۵). در طب سنتی به تأثیرهای مفید بعضی از گیاهان دارویی از جمله اسطوخودوس (با نام علمی *Lavandula officinalis*) در درمان بعضی از بیماری‌های اعصاب اشاره شده است (۶). گزارش‌های متعدد در ایران و خارج از کشور درباره آثار اسطوخودوس گونه افسینالیس، همه از تأثیرهای کاهش‌دهندگی تشنج‌ها یا حملات صرعی حکایت دارند (۷-۹). تاکنون آثار تجویز طولانی‌مدت اسطوخودوس بر حملات صرعی مزمن مطالعه نشده است در حالی که ابن سینا، مصرف طولانی-مدت آن را برای بیماری‌های اعصاب توصیه کرده است (۶)؛ همچنین ساختار عمل اسطوخودوس در کاهش حملات صرعی مشخص نیست؛ بنابراین به‌عنوان گامی برای تعیین مکانیسم عمل آن نیز، اثر ترکیبی عصاره اسطوخودوس و والپروات را مطالعه کرده‌ایم.

مواد و روش‌ها

حیوانات مورد آزمایش: موش‌های سوری سفید نر با محدوده وزنی ۲۵ تا ۳۰ گرم از مؤسسه رازی تهیه شدند و در حیوان‌خانه دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد، تحت چرخه نوری ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و

رطوبت ۳۰ تا ۴۰ درصد و با درجه حرارت $21 \pm 2^{\circ}\text{C}$ نگهداری می‌شدند) در هر قفس حداکثر ۵ موش سوری). موش‌ها آزادانه به غذا و آب دسترسی داشتند. ۱۰ تا ۱۵ دقیقه پیش از شروع آزمایش، حیوان‌ها به آزمایشگاه منتقل می‌شوند تا با محیط سازش حاصل کنند. حیوانات به‌طور تصادفی به شش گروه ده تایی شامل سه گروه تحت تیمار با دوزهای ۲۰۰، ۴۰۰، ۸۰۰ mg/kg اسطوخودوس و دوز ترکیبی شامل عصاره اسطوخودوس ۲۰۰mg/kg و والپروئیک اسید ۱۰۰mg/kg، گروه PTZ و گروه کنترل مثبت والپروئیک اسید ۱۵۰mg/kg تقسیم شدند.

روش تهیه عصاره: بعد از آسیاب کردن ۱ کیلوگرم گیاه اسطوخودوس (تهیه شده از فروشگاه محلی در تهران و تأیید پژوهشکده گیاهان دارویی جهاد دانشگاهی با نمونه هرباریوم این گیاه تحت شماره ۳۲۲) حدود ۲ لیتر محلول شامل ۵۲۰ سی‌سی آب مقطر و ۱۴۰۰ سی‌سی الکل (اتانول ۷۰ درجه) اضافه کردیم و سپس ۴۸ ساعت در محیط تاریک قرار گرفت؛ سپس با جداکردن تفاله‌ها از محلول باقی‌مانده، محلول به دفعات صاف شده، در بن‌ماری در درجه حرارت ۷۰ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت؛ به این ترتیب، عصاره آبی-الکلی گیاه با یک قوام عسلی شکل به‌دست آمد در مرحله بعد دوزهای انتخابی با استفاده از نرمال سالین برای مطالعه تهیه شد.

روش ایجاد کیندلینگ شیمیایی: تزریق پنتیلین تترازول با دوز ۳۵ mg/kg در همه گروه‌ها به‌صورت یک روزدر-میان در یازده مرحله انجام شد؛ به این ترتیب که حیوانات نیم‌ساعت پیش از دریافت پنتیلین تترازول، عصاره گیاه اسطوخودوس و یا والپروئیک اسید به-صورت داخل‌صفاقی دریافت می‌کردند و تا نیم‌ساعت بعد از دریافت پنتیلین تترازول تحت مشاهده دقیق قرار-گرفته، فازهای مختلف تشنج‌ها یادداشت می‌شد. آخرین مرحله تزریق، تزریق دوازدهم بود که در روز بیست و-چهارم انجام گرفت؛ در این مرحله (۶-۰)، به‌جای دوز ۳۵mg/kg پنتیلین تترازول از دوز ۷۵mg/kg برای ایجاد

آزمایشی با آزمون تکمیلی مرتبط انجام شد و اختلاف با سطح $P < 0.05$ به عنوان پاسخ معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

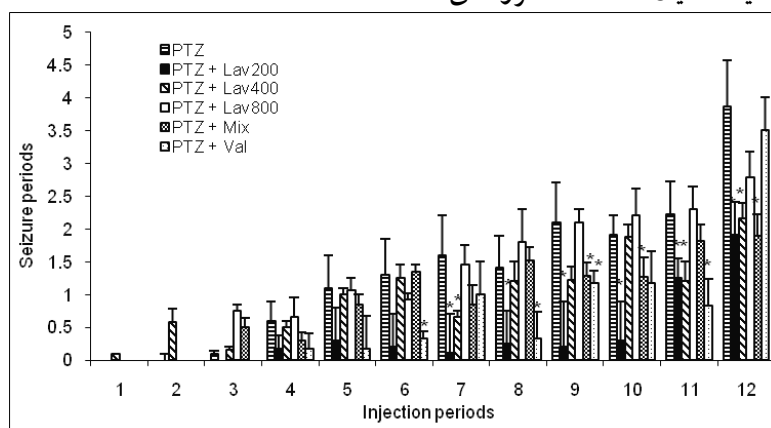
اثر دوزهای مختلف عصاره آبی-الکلی گیاه اسطوخودوس بر پیشرفت مراحل تشنج با نگاه کلی به نمودار ۱ مشخص می‌شود که اسطوخودوس با غلظت 200mg/kg نسبت به سایر غلظت‌های آن و نیز حتی نسبت به والپروئیک اسید 150mg/kg یا گروه کنترل مثبت بهتر توانسته است پیشرفت مراحل تشنجی ناشی از پنتیلن تترازول را مهار کند. در شدت تحریک بالاتر در روزهای یازدهم و دوازدهم، غلظت 400mg/kg اسطوخودوس نیز مشابه 200mg/kg اثر مهاري داشته است اما میزان این مهار، بیشتر از مهار ناشی از 200mg/kg اسطوخودوس نبوده است. اسطوخودوس با غلظت 800mg/kg (به جز در روز دوازدهم)، هیچ‌گونه اثر معنی‌داری بر شدت تشنج‌ها نداشته است. اثر مهاري ناشی از گروه ترکیبی شامل اسطوخودوس 200mg/kg و والپروئیک اسید 100mg/kg بهتر از اثر مهاري اسطوخودوس به تنهایی نبوده است.

صرع استفاده شد. فازهای مختلف تشنج‌ها در این نوع کیندلینگ شامل مراحل زیر است:

فاز ۰ (صفر): عدم پاسخ؛ فاز ۱: انقباض عضلات صورت و گوش؛ فاز ۲: موج انقباض‌های محوری در سراسر بدن؛ فاز ۳: انقباض‌های میوکلونیک بدن و پرش اندام‌ها؛ فاز ۴: تشنج‌های کلونیک و افتادن حیوان به یک پهلو و کلونوس اندام جلویی؛ فاز ۵: تشنج‌های عمومی با انقباض‌های تونیک ناگهانی و حالات صرع پایدار و فاز ۶: مرگ حیوان (۱۰)؛ علاوه بر فازهای مختلف تشنج، زمان شروع و مدت فاز ۲، زمان شروع و مدت فاز ۵ نیز مهم بوده و داده‌های ما را تشکیل می‌دادند.

چیمینی تست، برای بررسی اثر عوارض جانبی حاد برخی از داروها روی عملکرد حرکتی موش به کار می‌رود؛ در این تست، حیوانات باید از لوله پلاستیکی با قطر داخلی ۳ سانتی‌متر و طول ۲۵ سانتی‌متر به پشت بالا بروند. اختلال حرکتی با ناتوانی موش در بالا رفتن با قسمت عقب بدن، طی ۶۰ ثانیه نشان داده می‌شود (۱۱ و ۱۲).

روش‌های آماری: در این مطالعه نتایج به دست آمده به صورت میانگین و انحراف معیار بیان شد. مقایسه آماری میان گروه‌های آزمایشی با استفاده از آزمون آنالیز واریانس دوطرفه و مقایسه میان تک‌تک گروه‌های

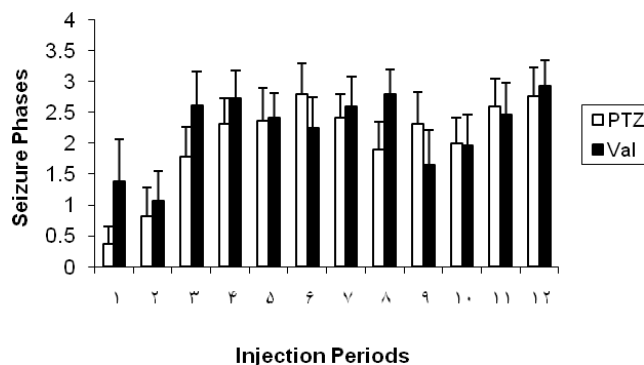


نمودار ۱. اثر عصاره آبی-الکلی اسطوخودوس با دوزهای ۲۰۰، ۴۰۰، ۸۰۰ mg/kg، گروه ترکیبی و والپروئیک اسید با دوز 150mg/kg بر پیشرفت مراحل تشنجی در فازهای مختلف کیندلینگ

مهار تشنج ناشی از پنتیلن تترازول ناتوان بوده‌است و کاربرد توأم آن با اسطوخودوس ۲۰۰ mg/kg اثری مشابه همین غلظت اسطوخودوس به‌تنهایی داشت. گرچه اسطوخودوس ۲۰۰ بهترین اثر مهاری را اعمال کرده، همچنان اثر آن ماکزیمم اثر نیست و می‌توانست اثر جمع‌شونده این ترکیب به سمت ماکزیمم اثر میل کند. بنابراین به‌نظر می‌رسد که اسطوخودوس و والپروئیک اسید، هیچ واکنشی با هم نداشته‌باشند و به‌احتمال، ساختار عمل اسطوخودوس در مهار صرع متفاوت از ساختار عمل والپروئیک اسید باشد.

ستون‌ها نشان‌دهنده میانگین \pm SEM فازهای تشنج هستند $n=10$ $P < 0.05$. *بیانگر اختلاف با گروه PTZ است. PTZ: پنتیلن تترازول، Lav: اسطوخودوس، mix: ترکیب اسطوخودوس ۲۰۰ mg/kg و والپروئیک اسید ۱۰۰ mg/kg: val، والپروات ۱۵۰ mg/kg.

اثر گروه ترکیبی بر فازهای مختلف تشنج برای یافتن ساختار عمل، اسطوخودوس با غلظت ۲۰۰ mg/kg را همراه والپروئیک اسید ۱۰۰ mg/kg مورد مطالعه قرار دادیم. همان‌طور که نمودار ۲ نشان می‌دهد والپروئیک اسید در غلظت ۱۰۰ mg/kg به‌طور کامل از



نمودار ۲. اثر والپروئیک اسید ۱۰۰ mg/kg بر میانگین فازهای تشنجی

غلظت‌های ۲۰۰ و ۴۰۰ mg/kg به‌ترتیب با زمان‌های (۶/۳۳ \pm ۲/۵۳) و (۶/۵۵ \pm ۱/۱۸) توانسته‌است مدت زمان رسیدن به فاز دوم تشنج را به تأخیر بیندازد، گرچه این میزان معنی‌دار نیست. درباره فاز پنجم تشنج، در حضور غلظت‌های ۲۰۰ و ۴۰۰ و ۸۰۰ mg/kg عصاره اسطوخودوس و نیز گروه ترکیبی فاز پنجم تشنج‌های ناشی از پنتیلن تترازول مشاهده‌نشد؛ درحالی‌که والپروئیک اسید با دوز ۱۵۰ mg/kg و با زمان $0.45 \pm$ (۲/۱۵) ثانیه، فقط طول مدت فاز پنجم تشنج ناشی از PTZ با زمان (۴/۱۱ \pm ۰/۴۸) ثانیه را به‌طور معنی‌داری کاهش داد ($P < 0.05$).

اثر تزریق دوزهای مختلف عصاره آبی-الکلی اسطوخودوس و والپروئیک اسید بر آستانه و طول مدت فازهای دوم و پنجم تشنج ناشی از پنتیلن تترازول جدول ۱ نشان می‌دهد که والپروئیک اسید (۱۵۰ mg/kg)، عصاره اسطوخودوس ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ mg/kg و گروه ترکیبی به‌ترتیب با بروز فاز دوم با زمان‌های (۹/۵۵ \pm ۱/۵۵)، (۷/۵۵ \pm ۱/۴۸)، (۲/۳۲ \pm ۱۰/۴۰)، (۱۲/۸۶ \pm ۱/۶۵)، (۹/۹۸ \pm ۵/۲۵) ثانیه در مقایسه با گروه پنتیلن تترازول (۲۷/۱۹ \pm ۲/۱۹) ثانیه توانستند طول مدت فاز دوم تشنج را به‌طور معنی‌داری کاهش دهند ($P < 0.05$)؛ همچنین عصاره اسطوخودوس با

جدول ۱. اثر دوزهای ۲۰۰، ۴۰۰، ۸۰۰ mg/kg عصاره اسطوخودوس، گروه ترکیبی و والپروئیک اسید با دوز ۱۵۰ mg/kg بر آستانه و طول مدت فازهای دوم و پنجم تشنج

گروه آزمایشی	آستانه فاز ۲ (دقیقه)	طول مدت فاز ۲ (ثانیه)	آستانه فاز ۵ (دقیقه)	طول مدت فاز ۵ (ثانیه)
PTZ	۴/۴۱±۰/۵۲	۲۷/۱۹±۲/۱۹	۳/۳۳±۰/۸۶	۴/۱۱±۰/۴۸
PTZ+VA	۳/۶۶±۱/۱۷	۹/۵۰±۱/۵۵*	۲/۱۲±۰/۶۰	۲/۱۵±۰/۴۵*
PTZ+lav200	۶/۳۳±۲/۵۳	۷/۵۵±۱/۴۸*	-	-
PTZ+lav400	۶/۵۵±۱/۱۸	۱۰/۴۰±۰/۳۲*	-	-
PTZ+lav800	۴/۴۱±۰/۵۲	۱۲/۸۶±۱/۶۵*	-	-
PTZ+Mix	۴/۴۱±۰/۵۲	۹/۹۸±۵/۲۵*	-	-

ولی این کاهش معنی‌دار نیست. میزان مرگ‌ومیر در گروه پنتیلن تترازول ۱۰/۲ درصد بوده است. در گروه‌های عصاره ۲۰۰، ۴۰۰، ۸۰۰ mg/kg و گروه ترکیبی و گروه والپروئیک اسید مرگ‌ومیر در روز دوازدهم مشاهده نشد؛ در این جدول، همچنین اثر غلظت‌های مختلف عصاره و گروه ترکیبی و والپروئیک اسید روی عملکرد حرکتی موش‌ها نشان داده شده است. هیچ‌یک از موش‌ها در گروه‌های مختلف اختلال حرکتی نداشتند.

اثر عصاره‌ی آبی-الکلی گیاه اسطوخودوس و والپروئیک اسید بر آستانه و طول مدت مرحله پنجم تشنج و مرگ‌ومیر در دوازدهمین تزریق همان‌طور که در جدول شماره ۲ مشاهده می‌شود در گروه‌های درمان‌شده با دوزهای مختلف اسطوخودوس و نیز در گروه ترکیبی مرحله پنجم، تشنج مشاهده نشده است. گروه کنترل مثبت (والپروئیک اسید ۱۵۰ mg/kg) طول مدت فاز پنجم را کاهش داده

جدول ۲. اثر دوزهای ۲۰۰، ۴۰۰، ۸۰۰ mg/kg عصاره اسطوخودوس، گروه ترکیبی و والپروئیک اسید با دوز ۱۵۰ mg/kg بر آستانه و طول مدت مرحله پنجم تشنج و میزان مرگ‌ومیر در دوره دوازدهم تزریق و تست چیمبی

گروه آزمایشی	آستانه فاز ۵ (دقیقه)	طول مدت فاز ۵ (ثانیه)	درصد مرگ و میر	تست چیمبی
PTZ	۳/۸۶±۰/۷۰	۴/۵۱±۰/۵۸	۱۰/۲۰	درصد موش‌هایی که اختلال حرکتی نشان داده‌اند
PTZ+VA	۳/۵۰±۰/۶۰	۳/۱۵±۰/۴۵	۰	۰

۱۵۰ mg/kg فاز ۵ تشنج مشاهده شده است. عصاره اسطوخودوس همچنین مانند والپروئیک اسید میزان مرگ‌ومیر را به ۰ (صفر) رسانده است؛ از طرف دیگر با افزایش غلظت از ۲۰۰ به ۸۰۰ mg/kg اثر مهاری آن بر فازهای مختلف تشنج کاهش یافت. بسیاری از مطالعات انجام شده، نتایج تحقیق حاضر را تأیید می‌کنند (۷ تا ۹، ۱۳) مهربانی و همکاران، اثر عصاره آبی متانولی (۷-۹) اسطوخودوس گونه لاواندولا ورا را که بر اساس منابع (۱۴ و ۱۵) همان-گونه مورد مطالعه ماست بر تشنج‌های ناشی از تجویز حاد

بحث

نتایج این مطالعه نشان می‌دهند که دوزهای ۲۰۰، ۴۰۰ mg/kg و نیز عصاره ترکیبی اسطوخودوس توانسته است موجب کاهش فازهای تشنجی ناشی از پنتیلن تترازول شود و ضمن اینکه مدت زمان رسیدن به فاز ۲ (آستانه) را طولانی کرده، مدت زمان فاز ۲ تشنج را کاهش داده است؛ همچنین عصاره اسطوخودوس مانع از بروز فاز ۵ تشنج شده است؛ در حالی که در حضور والپروئیک اسید

پنتیلین تترازول (90 mg/kg) در موش سوری مورد بررسی قرار دادند؛ در این مطالعه، بیشترین اثر ضد تشنجی مربوط به دوز 50 mg/kg بود و در حضور 100 mg/kg از عصاره اسطوخودوس درصد مرگ‌ومیر افزایش داشته است (۹). تفاوت دوزهای انتخاب شده در مطالعه ما با تحقیق ذکر شده ناشی از تفاوت در نوع عصاره (آبی اتانولی در برابر آبی متانولی) و نیز روش‌های متفاوت ایجاد صرع است. در مدل حاضر، افزایش تحریک‌پذیری مغز، طی روزهای متعدد توسط تزریق تکراری مقدار کمی پنتیلین تترازول حاصل شده است؛ بنابراین توانائی عصاره را در مهار تشنج‌های رو به افزایش می‌توان مورد مطالعه قرار داد و نقش پیشگیری‌کنندگی آن، علاوه بر نقش درمانی را می‌توان بررسی کرد؛ علاوه بر این در مدل حاضر میزان مرگ‌ومیر کمتر و در نتیجه ادامه تحقیق، میسرتر است. در این مطالعه مشابه با تحقیق مهربانی، افزایش دوز، اثر مهاری بیشتری نداشته است لذا به نظر می‌رسد که عصاره اسطوخودوس برای بهترین عملکردش به یک محدوده غلظتی خاص نیاز دارد و افزایش آن، به احتمال، با آشکار شدن بعضی از آثار سوء آن، اثری بهتر در مهار تشنج ندارد؛ به‌رحال در مدل حاضر، عصاره اسطوخودوس به‌طور کامل میزان مرگ‌ومیر را مهار کرده است. در مطالعه شهریاری و همکاران، اثر ضد تشنجی عصاره آبی اتانولی، استنی با دوزهای 100 و 800 mg/kg و نیز اسانس سرشاخه‌های آن با دوزهای 100 ، 200 و 400 mg/kg در تجویز حاد 90 mg/kg پنتیلین تترازول و ماکزیمال الکتروشوک در موش سوری بررسی شده است (۸)؛ در این مطالعه، اسانس اسطوخودوس در دوزهای 200 و 400 mg/kg در صد مرگ، تعداد و شدت تشنج‌های ناشی از پنتیلین تترازول را کاهش داد. عصاره‌های استنی و الکلی در دوزهای 800 mg/kg موجب کاهش حملات ناشی از پنتیلین تترازول شدند و دوز 400 mg/kg اسانس فقط در مدل ماکزیمال الکتروشوک مؤثر بوده است. مقایسه دوزهای مؤثر در این مطالعه با تحقیق حاضر به احتمال، ناشی از تفاوت در مدل ایجاد صرع و نوع تجویز عصاره اسطوخودوس است. به نظر می‌رسد در صورتی که تحریک‌پذیری مغز به تدریج

افزایش‌یابد و عصاره به‌طور تکراری، تجویز شود دوز کمتری از آن می‌تواند موجب مهار تشنج‌ها شود. در کتب سنتی ایران نیز مصرف اسطوخودوس برای بیماری‌های اعصاب به‌طور طولانی مدت توصیه شده است (۶). با توجه به متفاوت بودن مکانیسم‌های درگیر در مدل ماکزیمال الکتروشوک و تشنج‌های ایجاد شده توسط تجویز حاد پنتیلین تترازول و نیز کیندلینگ ناشی از تزریق تدریجی پنتیلین تترازول (۸ و ۱۰)، به نظر می‌رسد دوزهای مختلف عصاره اسطوخودوس با مکانیسم‌هایی متفاوت موجب مهار تشنج‌ها می‌شوند. درباره ساختار عمل عصاره اسطوخودوس در مهار تشنج‌های ناشی از پنتیلین تترازول پیشنهادهای مختلفی ارائه شده است. در مطالعه حاضر به‌عنوان گامی در جهت تعیین ساختار عمل آن، دوز 200 mg/kg اسطوخودوس را با دوزی از والپروئیک اسید که نتوانست تشنج‌های ناشی از پنتیلین تترازول را مهار کند، همراه کردیم. نتایج نشان داد که این ترکیب، اثری مشابه با دوز 200 mg/kg اسطوخودوس به‌تنهایی داشته است و هیچ‌گونه تقویت اثر یا کاهش اثر معنی‌داری مشاهده نشد. بنابراین به نظر می‌رسد اسطوخودوس و والپروئیک اسید در غلظت‌های مذکور، تداخل عمل نداشته باشند و به احتمال هریک با ساختاری متفاوت عمل کنند. پیشنهاد می‌کنیم ترکیب اسطوخودوس با دوزی از والپروئیک اسید که توانسته باشد تشنج‌ها را مهار کند نیز آزموده شود؛ به‌رحال مکانیسم‌های مطرح شده برای عمل والپروئیک اسید، شامل افزایش عملکرد گابا یا افزایش سنتز گابا (۱۶) و مهار کانال‌های وابسته به ولتاژ (۱۸-۱۶) و کانال‌های کلسیمی نوع T (۱۹) و نیز مهار رسپتورهای NMDA (۲۰) می‌شود. لازم به توضیح است که ساختار عمل پنتیلین تترازول در ایجاد تشنج‌های صرعی شکل، شامل مهار رقابتی گیرنده‌های گابا و عدم فعال شدن کانال‌های کلری (۲۱) و مهار پمپ سدیم-پتاسیم و دیپولاریزاسیون غشایی است (۲۲)؛ همچنین گزارش شده است که در مدل کیندلینگ شیمیایی پنتیلین تترازول علاوه بر اتصال رقابتی به گیرنده‌های گابا موجب تحریک زیرمجموعه‌ای از گیرنده‌های گلوتامات

منابع

1. Oliver CV, Starke Reed PE, Stadtman ER, Liku GJ, Carney JK, Floyd RA. Oxidative damage to proteins, Loss of glutamine synthetase activity and production of free radicals during ischemia: Reperfusion induced injury to gerbil brain. *Proceedings of the national academy of science*. 1990; 87: 5144-5147.
2. Banerjee PN, Filippi D, Hauser WA. The descriptive epidemiology of epilepsy. *Epilepsy Research*. 2009; 85:31-45.
3. Reid CA, Jackson GD, Berkovic SF, Petrou S. New therapeutic opportunities in epilepsy: A genetic perspective. *Pharmacology & Therapeutics*. 2010; 128: 274-280.
4. Vyawahare NS, khandelwal AR, Batra VR, Nikam AP. Herbal anticonvulsant. *Journal of herbal medicine and toxicology*. 2007; 1(1): 9-14.
5. Anwarul HG, Attamur R. Trends in Ethnopharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*. 2000; 76: 59-64.
6. Sharafkandi AB, Translation of Canon in Medicine, Avesina, fifth ed., Tehran, Soroosh pub., 1991; 66.
7. Salah SM, Jager AK. Screening of traditionally used Lebanese herbs for neurological activities. *Journal of Ethnopharmacology*. 2005; 97(1): 145-149
8. Shahriyari H, Ersali A, Rahmanifard M. Anticonvulsant effect of *lavandula officinalis* in two epilepsy animal model. *Journal of Iran Medical Basic Sciences*. 2004; 8(3):172-178.
9. Merabani M, Modirian E, Ebrahimabadi AR, Shahnava S, Vafazadeh S, Heidari MR. The effect of Hydro methanolic extract of *lavandula Vera DC* and *Cuscuta Epithymum Murr* on the seizure induced by pentylene tetrazole in mice. *Kerman: Physiology and Pharmacology Research Center*. 2006; 14(1): 25-32.
10. Abel MS, McCandless DW. The kindling model of epilepsy. *Neuromethods*. 1992; 22: 153-168.
11. Luszczki JJ, Czuczwar P, Czuczwar AC, Jastrzebska MD, Mach MA, Czuczwar SJ. Effect of arachidonyl-2-chloroethyl amide a selective cannabinoid CB₁ receptor agonist, on the protective action of the various antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock induced seizure model. *Progress in NeuroPsychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2010; 34: 18-25.
12. Luszczki JJ, Wojda E, Mach MA, Cisowski W, Glensk M, Glowniak K. Anticonvulsant and acute neurotoxic effects of imperatorin, osthole and valproate in the maximal electroshock seizure and chimney test in mice: A comparative study. *Epilepsy Research*, 2009; 85(2-3): 293-9.
13. Gilani AH, Aziz N, Khan MA, Shaheen F, Jabeen Q, Siddiqui BS, et al. Ethnopharmacological evaluation of the anticonvulsant, sedative and antispasmodic activities of *lavandula stoechas*. *Journal of Ethnopharmacology*. 2000; 71(1-2): 161-167.
14. Zargari A, Medicinal plants. *Tehran Med. Sci. University*, 1993; 4: 21-23.
15. Mozaffarian V, Iranian plants dictionary. *Farhang Moaser Pub*. 2nd Vol. 1998: 314.

نیز می‌شود (۲۳)؛ بنابراین به‌نظرمی‌رسد که والپروئیک اسید با افزایش عملکرد گابا اثرات تشنجی ناشی از پنتیلن ترازول را مهارمی‌کند و مطالعه حاضر، این ساختار را برای اسطوخودوس پیشنهادمی‌کند و در این مورد باید بیشتر بررسی شود. نتایج مطالعات سیلوایروم نشان‌می‌دهند که لینالول مونوترپنی است که در لاوندرد وجود دارد و این ترکیب، باعث مهار تشنج‌های القاء‌شده توسط NMDA، کینین و پنتیلن ترازول می‌شود؛ لینالول همچنین آزاد شدن گلوتامات ناشی از تحریک وابسته به پتاسیم را در مغز کاهش‌می‌دهد (۲۴).

مطالعات انجام‌شده توسط کیم نیز از آن، حاکی است که لینالول به‌عنوان جزء اصلی لاوندرد بر سیستم گلوتامینرژیک و نیز بر رسپتورهای GABA_A اثر دارد (۲۵). گیلانی و همکاران، آثار بلوک‌کنندگی کانال کلسیم را برای اسطوخودوس پیشنهادمی‌کند (۱۳)؛ مطالعات بویوکوروو نیز از آثار ضد تشنجی لینالول در مدل‌های تشنجی وابسته به گلوتامات حکایت دارند (۲۶)؛ به‌رحال، مطالعه حاضر، هیچ‌گونه قضاوتی در این موارد ندارد و مطالعاتی بیشتر را پیشنهادمی‌کند.

نتیجه‌گیری

در نهایت از مطالعه مذکور می‌توان نتیجه‌گرفت که تجویز تکراری عصاره اسطوخودوس دارای آثار پیشگیری‌کنندگی و درمانی قوی برای صرع است و در این مورد به‌نظرمی‌رسد بهتر از والپروئیک اسید عمل کرده‌است.

تقدیر و تشکر

بدین‌وسیله نویسندگان این مقاله از سرکار خانم *فربا انصاری*، کارشناس بخش فیزیولوژی دانشکده پزشکی شاهد که در تهیه عصاره گیاه اسطوخودوس و انجام آزمایش‌ها، بسیار زحمت کشیده‌اند، صمیمانه قدردانی می‌کنند.

16. Ochoa JG, Riche W. Antiepileptic drugs. E-medicine clinical procedures. 2009; 1-19.
17. Kohling R. Voltage gated sodium channels in epilepsy. *Epilepsia*. 2002; 43(11): 1278-1295.
18. Brodie MJ, Dichter MA. Review article: Antiepileptic drugs. *The New England Journal of Medicine*. 1996; 334: 168-176.
19. Armijo JA, Shushtarian M, Cuadrado A, Cuevas I, Adin J. Ion channels and epilepsy. *Current pharmaceutical design*. 2005; 11: 1-27.
20. Katzung BG. *Basic and clinical pharmacology*. 10th ed. Appleton and Lange; 2006; 345-417, 1088.
21. Huang R, Bell Horner CL, Dibs MI, Covey DF, Drewe JA, Dillon GH. Pentylene tetrazole- induced inhibition of recombinant γ -Amino butyric acid A(GABA_A) receptor: mechanism and site of action. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2001; 298(3): 298-995.
22. Dubberke R, Vasilets LA, Schwarz W. Inhibition of the Na⁺-K⁺ pump by the epileptogenic pentylene tetrazole. *European Journal of physiology*. 1998; 437:79-85.
23. Ilhan A, Iraz M, Kamisli S, Yigitoglu R. Pentylene tetrazole induced kindling seizure attenuated by Ginkgo biloba extract (EGb761) in mice. *Progress in Neuro psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2006; 30:1504-1510.
24. Silva Brum LF, Emanuelli T, Souza DO, Elisabetsky E. Effects of linalool on Glutamate release and uptake in mouse cortical synaptosomes. *Neuro Chemical Research*. 2001; 26(3): 191-194.
25. Kim Y, Kim M, Kim H, Kim K. Effect of lavender oil on motor function and dopamine receptor expression in the olfactory bulb of mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 2009; 125: 31-35.
26. Buyukokuro ME, Gepdiremen A, Hacimuftuo A, Oktay M. The effects of aqueous extract of *Lavandula angustifolia* flowers in glutamate induced neurotoxicity of cerebellar granular cell culture of rat pips. *Journal of Ethnopharmacology*. 2003; 84(1): 91-94.

Daneshvar

Medicine

Scientific-Research
Journal of Shahed
University
Seventeenth Year,
No.98

Received: 4/2/2012

Last revised: 15/4/2012

Accepted: 18/4/2012

Anticonvulsant effect of hydro-alcoholic extract of *Lavandula officinalis* on seizures in pentylenetetrazol-induced kindling model in male mice

Batoul Rahmati^{1*}, Mohsen Khalili², Mehrdad Roghani², Parisa Ahghari³

1. Assistant Professor - Department of Physiology, School of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran.

2. Professor - Neurophysiology Research Center and Department of Physiology, Shahed University, Tehran, Iran.

3. M.Sc Student of Physiology - Department of Physiology, School of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran.

E-mail: batrahmati@yahoo.com

Abstract

Background and Objective: With respect to epilepsy prevalence and the fact that some of the patients remain refractory to available antiepileptic drugs, design of suitable drugs, without unwanted side effects is necessary. The use of plant extracts to treat diseases is proposed as a therapeutic modality. *Lavandula officinalis* (*L. officinalis*), commonly known as ustukhuddoos, has been used for a long time in traditional medicine for some of nervous disorders like epilepsy. The aim of this investigation was to provide a scientific basis for traditional use of *L. officinalis* in epilepsy.

Materials and Methods: A total of 60 male NMRI mice weighing 25 to 30 g were randomly divided into six groups including: 1. PTZ, 2. positive control (PTZ and valproate 150 mg/kg, as an anticonvulsant drug), 3 to 5. mice received *L. officinalis* extract at three doses of 200, 400 and 800 mg/kg, and 6. mixed group which received *L. officinalis* (200 mg/kg) and valproate (100 mg/kg) i.p. All groups were kindled by 11 injections of PTZ (35 mg/kg) with an interval of 48 h. In the 12th injection, all groups were tested for PTZ challenge dose (75 mg/kg). The phases of seizure (0-6), threshold and duration of second and fifth phases were observed for 30 min after PTZ injection.

Results: Data analysis showed that *L. officinalis* could reduce intensity and duration of seizures. In addition, there was no phase 5 following *L. officinalis* treatment. Anti-epileptic effect in mix group was not more than the *L. officinalis* group.

Conclusion: Antiepileptic effect of chronic administration of *L. officinalis* was established and it was more effective at a dose of 200 mg/kg than doses of 400 and 800 mg/kg. Meanwhile, *L. officinalis* could reduce seizure phases better than valproic acid .

Key words: *Lavandula officinalis*, Pentylenetetrazol, Chemical kindling, Mice