مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره یازدهم، شمارهٔ ۶، بهمن – اسفند ۱۳۸۸، صفحه ۱۵-۷

بررسی اثر ضد تشنجی عصاره متانولی گیاه زیرفون در موش سوری

محمودرضا حیدری (Pharm D, PhD)*[۱]، میترا مهربانی (Pharm D, PhD)[۲]، علی اسدی پور (Pharm D, PhD)[۳]، حسام مقدم منش (Pharm D)[۴]، محمد حیدری[۵]، جلال وفازاده (BSc)[۴]

۱- مرکز تحقیقات فارماسیوتیکس، نوروساینس و فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمان
۲- گروه فارماکوگنوزی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی کرمان
۳- گروه شیمی داروئی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی کرمان
۴- دانشگاه علوم پزشکی کرمان
۵- دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دریافت: ۸۷/۱۱/۱۵ ، اصلاح: ۸۸/۲/۲۳، پذیرش: ۸۸/۴/۲۴

خلاصه

سابقه و هدف: در بعضی منابع به اثرات مفید گیاه زیرفون بر بیماریهای عصبی از جمله تشنج، اشاره شده است از آنجائیکه مطالعه کلاسیک علمی در دسترس نمی باشد. در این مطالعه به اثر عصاره متانولی پرکوله گیاه (Tilia plathyphyllos) بر تشنج ناشی از پیکروتوکسین و پنتیلین تترازول در موش سوری پرداخته شد.

مواد و روشها: در این تحقیق تجربی، گروههای ۵ تائی از موشهای سوری از طریق تزریق داخل صفاقی با دوزهای مختلف از عصاره متانولی پرکوله سرشاخه های گلدار گیاه زیرفون (۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن) پیش درمانی شده و پس از ۲۰ دقیقه به آنها پیکروتوکسین ۱۰میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن یا پنتیلین تترازول ۸۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن به صورت داخل صفاقی تزریق و میزان تاثیر عصاره در تاخیر شروع حملات تشنجی، زمان مرگ ناشی از تشنج و در صد مرگ و میر در گروههای آزمایش و کنترل، اندازه‌گیری و مقایسه گردید.

یافته ها: پیش‌درمانی حیوانات با دوزهای ۲۰۰ و ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن عصاره گیاه زیرفون به ترتیب باعث تاخیر در شروع حملات تشنجی ناشی از پیکروتوکسین از ۲۰۸ ثانیه به ۲۹۸ ($p< ۰/۰۵$) و ۵۷۰ ($p< ۰/۰۱$) ثانیه شد. دوز ۲۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن از عصاره باعث تاخیر تشنج ناشی از پنتیلن تترازول از ۲۳۳ ثانیه به ۳۵۱ ثانیه ($p< ۰/۰۱$) شد. زمان مرگ موشها نیز با دوز ۲۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن عصاره از ۱۲۳۷ به ۱۴۹۸ ثانیه ($p<۰/۰۵$) در مورد پیکروتوکسین و از ۱۹۷۳ به ۲۵۰۸ ثانیه ($p< ۰/۰۱$) در مورد پنتیلن تترازول، به تاخیر افتاد ($p<۰/۰۵$). درصد مرگ و میر ناشی از پیکروتوکسین و پنتیلن تترازول از ۱۰۰٪ بترتیب به ۸۰٪ ($p<۰/۰۵$) و ۴۰٪ ($p<۰/۰۵$) رسید.

نتیجه گیری: عصاره متانولی سرشاخه های گلدار گیاه زیرفون باعث تاخیر در شروع حملات تشنجی، تاخیر در مرگ و کاهش درصد مرگ و میر ناشی از پیکروتوکسین و پنتیلن تترازول میگردد و برای استفاده از آن بعنوان ضد تشنج، بایستی مطالعات تکمیلی روی آن انجام شود.

واژه های کلیدی: *گیاه زیرفون، تشنج، پیکروتوکسین، پنتیلین تترازول، موش سوری.*

مقدمه

اگرچه با درمان استاندارد در ۸۰ درصد موارد می‌توان حملات تشنج را کنترل نمود، ولی میلیونها نفر صرع کنترل نشده دارند (۲و۱). از آنجائیکه بیش از یک مکانیسم مسؤول انواع تشنج می باشد، بعید به نظر می‌رسد بتوان دارویی یافت که تمام انواع صرع را درمان کند (۳). عامل محدود کننده دیگر در مصرف

هزینه انجام این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی شماره ع/۱۵-۸۳ مرکز تحقیقات علوم اعصاب و حاصل پایان نامه حسام مقدم منش دانشجوی دانشگاه علوم پزشکی کرمان می باشد.
* مسئول مقاله:
آدرس: کرمان، دانشکده داروسازی استاد گروه سم شناسی، ۲-۳۲۰۵۰۰۱-۰۳۴۱
e-mail: Heidarimr@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1388.11.6.1.6]

توأم داروهای ضدصرع، عوارض نامطلوب آنها است که به علت نیاز بیماران به مصرف طولانی مدت و مداوم داروها اهمیت بیشتری پیدا می‌کند (۴). در تحقیقات انجام شده به اثر ضدتشنجی گیاهان مختلف از جمله نعناع، لاوند، صعتر، ریحان‌الارض، مریمیه اشاره شده است (۵). در مورد بعضی از گیاهان مطالعات اولیه فارماکولوژیک با متدهای جدید انجام شده است که به عنوان نمونه می‌توان به اثرات گیاه بادرنجبویه (Melissa officinalis L.) بر تشنج ناشی از پنتیلن تترازول در موش سوری و اثرات گل گاوزبان، روزماری، خشخاش بر تشنج ناشی از پیکروتوکسین در موش سوری و اثرات ضدتشنجی، دانه گیاه باریجه (Ferula gummosa Boiss) بر تشنج ناشی از پنتیلن تترازول در موش سوری اشاره کرد (۱۰-۶).

در این تحقیق از گل و یا سرشاخه های گلدار گیاه زیرفون با نام علمی Tilia Plathyphyllos Scop از خانواده Tiliaceae که محل رویش آن جنگلهای جلگه‌ای شمال کشور و همینطور بلوچستان و بندرعباس می‌باشد، استفاده شد (۱۳-۱۱و۵). زمان گل‌دهی و برداشت این گیاه خرداد و تیر می‌باشد (۱۲). مواد مؤثره این گیاه فلاونوئیدهای مختلف مانند Kaempferol، کورستین Qurectin، ایزوکورستین (Isoqurectin)، هایپروسید (Hyperoside) و روتین (rutin) و آمینواسیدهای مختلف شامل آلانین، سیستئین و سیستین می‌باشد (۱۵و۱۴و۵). گل‌های زیرفون دارای اسانس است که بر اثر تقطیر با آب از آن به دست می‌آید و دارای ماده‌ای به نام فارنسول Farnesol تانن، موسیلاژ و قند نیز می‌باشد (۵). قسمت‌های خشک گیاه زیرفون اشتهاآور، آرام‌بخش و مدر است (۱۲). اثرات آرام‌بخشی و برطرف‌کننده اسپاسم نیز برای گیاه زیرفون ذکر شده است (۱۶و۱۱). از خواص درمانی دیگر گیاه زیرفون مفید بودن آن در درمان Bronchosis، Insomnia، روماتیسم و اپی پسی می باشد (۱۸و۱۷). دم‌کردهٔ آن به صورت غرغره و حمام جهت رفع تحریکات مخاط دهان بکار می‌رود. گیاه زیرفون دارای اثرات آرام‌بخش و ضدتشنج و ضداسپاسم می‌باشد و از زمانهای دور در طب سنتی ایران به عنوان آرام‌بخش و ضداسپاسم استفاده می‌شده است (۲۰و۱۹و۵). اثرات خواب آور و ضد اضطراب واریته ای از زیرفون مورد بررسی قرار گرفته و در بعضی منابع نیز برای گیاه زیرفون خاصیت مدر، معرق، آرام‌کننده و ضدتشنج ذکر شده است (۲۳-۲۱ و ۵). با توجه به خواص ذکر شده به نظر می‌رسد که این گیاه دارای اثرات ضدتشنجی باشد، اما تاکنون مطالعه ای علمی و کلاسیک در مورد بررسی اثر ضد تشنجی گیاه زیرفون انجام نشد. لذا در این تحقیق اثر عصاره متانولی سر شاخه های گلدار گیاه زیرفون با استفاده از دو مدل شیمیائی رایج، شامل تشنجات عمومی ناشی از پیکروتوکسین، آنتاگونیست گیرنده های GABA-A (۲۵و۲۴و۸و۷) و تشنجات کلونیک ناشی از پنتیلن تترازول (۲۸-۲۶و۶)، روی موش سوری مورد بررسی قرار گرفت تا در مورد اثرات ضدتشنجی این گیاه قضاوت علمی شود.

مواد و روشها

حیوانات: در این تحقیق از موش سوری سفید از جنس نر با سن حدود ۶-۵ هفته و وزنی بین ۲±۲۶ گرم که از مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان تهیه شدند، استفاده شد. موش‌ها پس از انتقال به بخش نگهداری حیوانات تا ۲۴ ساعت تحت هیچ نوع آزماشی قرار نگرفتند و به جز زمان آزمایش، به راحتی به آب و غذا دسترسی داشتند. رژیم غذایی موش‌ها عبارت بود از غذای آماده، ساخت کارخانه خوراک دام پارس و آب تصفیه‌شدهٔ شهری. حیوانات از سیکل ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی برخوردار بودند. نگهداری حیوانات بطور جمعی بوده و حداقل یک ساعت قبل از شروع آزمایش در محفظه‌ی انفرادی قرار گرفتند. دمای محیط بین ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد بود و از هر موش فقط در یک آزمایش استفاده شد (۱۰و۸).

مواد: مواد مورد استفاده در تحقیق متانول، نرمال‌سالین، پیکروتوکسین، پنتیلن تترازول و فنوباربیتال بود.

گیاه مورد مطالعه: سرشاخه‌های گلدار گیاه Tilia plathyphyllos Scop از خانواده Tiliaceae که از عطاری‌های شهر کرمان تهیه و جنس و گونه آن به تأیید بخش فارماکوگنوزی دانشکده داروسازی کرمان رسید (۵).

تهیه محلول‌های دارویی تزریقی: محلول‌های تزریقی پیکروتوکسین ۱۰ میلی گرم در ۱۰ سی سی و پنتیلن تترازول ۸۰ میلی گرم در ۱۰ سی سی و فنوباربیتال ۴۰ میلی گرم در ۱۰ سی سی توسط حامل نرمال‌سالین تهیه شد که در طی آزمایشها از محلولهای تازه تهیه شده به میزان ۰/۱ میلی لیتر در ۱۰ گرم وزن حیوان استفاده گردید تا حیوانات دوزهای ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن، ۸۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن و ۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن از داروها را دریافت کرده باشند (۲۶و۱۰و۸و۷).

استخراج و تهیه مواد مؤثره گیاه: برای عصاره‌گیری از این گیاه از روش پرکولاسیون استفاده شد. در این روش ابتدا ۵۰ گرم از سرشاخه‌های گلدار گیاه زیرفون را خرد نموده، در ظرفی به نام پرکولاتور ریخته و عمل عصاره‌گیری انجام شد. در این تحقیق عمل عصاره‌گیری تا ۷۲ ساعت طول کشید تا محلول خروجی نسبتاً شفاف شد (۲۹).

تغلیظ و خشک‌کردن عصاره: عصاره حاصل از پرکولاسیون توسط دستگاه تقطیر در خلاء چرخان(Rotary Evaporator) در حرارت ۴۰ درجه سانتی‌گراد تغلیظ شد، سپس عصاره تغلیظ شده داخل شیشه ساعت منتقل شد و به مدت ۷۲ ساعت در آون با دمای ۳۰ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت تا کاملاً خشک شود. در این تحقیق وزن عصاره خشک ۱۰ گرم بود (۲۰ درصد).

چگونگی تهیه محلول تزریقی از عصاره گیاه: عصاره تهیه شده حلالیت خوبی در نرمال‌سالین نشان داد. بنابراین برای تهیه غلظت‌های مختلف عصاره از آن استفاده شد. مثلا برای تهیه محلول تزریقی ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن، مقدار ۱۰۰ میلی گرم از عصاره در ۱۰ میلی‌لیتر نرمال‌سالین حل شد که اگر میزان ۰/۱ میلی لیتر در ۱۰ گرم به حیوان تزریق شود، دوز ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن به حیوان تجویز شده است (۸و۷).

گروههای کنترل: گروه کنترل منفی و مثبت شامل موش‌هایی که قبل از پیکروتوکسین ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم یا پنتیلن تترازول۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، بترتیب به میزان ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم یا فنوباربیتال با دوز ۴۰ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن دریافت کرده‌اند (۱۰و۷).

گروههای تحت درمان: تزریق داروها و دوزهای مختلف عصاره: در مرحله اول عصاره با دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم برای پیکروتوکسین و ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم برای پنتیلن تترازول به گروههای ۵ تائی از موشها تزریق شد تا ضمن بررسی اثرات ضدتشنجی دوزهای

[DOR: 20.1001.1.15614107.1388.11.6.1.6]

فوق، مؤثرترین دوز عصاره نیز تعیین شود (۱۰و۷). در مرحله دوم اثر ضد تشنجی فنوباربیتال و مؤثرترین دوز عصاره بر تشنج ناشی از دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم پیکروتوکسین و ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم پنتیلن تترازول ارزیابی شد.

زمان و نحوه تزریق: عصاره گیاه یا فنوباربیتال، ۲۰ دقیقه قبل از پیکروتوکسین یا پنتیلن تترازول به گروههای ۵ تائی از موش‌ها تزریق شد. کلیه تزریق‌ها به صورت داخل صفاقی (Intraperitoneal-IP.) انجام گرفت (۱۰و۷).

تشنج (Convulsion): به حملاتی اطلاق می‌گردد که با حرکات بدنی شدید به صورت تونیک یا کلونیک یا هر دو همراه است که ممکن است در یک اندام (Focal) یا همه اندام ها (Generalized) دیده شود (۳۱و۳۰). موش‌ها تا یک ساعت بعد از تزریق پیکروتوکسین یا پنتیلن تترازول به صورت انفرادی تحت نظر قرار گرفتند و زمان شروع تشنج، دوام تشنج، زمان مرگ، درصد مرگ و میر و مشاهدات عینی ثبت شد (۳۲و۷).

زمان شروع تشنج: فاصله زمانی از لحظه تزریق ماده تشنج زا تا شروع علائم تشنج

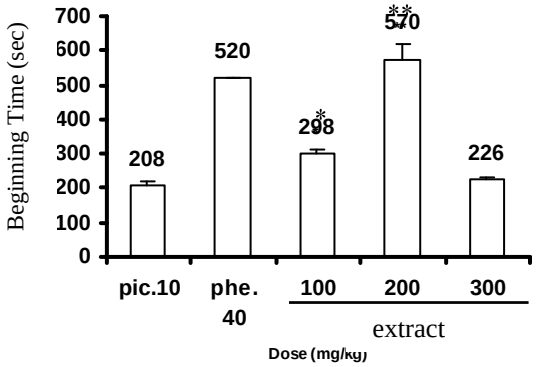
دوام تشنج: فاصله زمانی از لحظه شروع تشنج تا خاتمه تشنج یا مرگ ناشی از تشنج

زمان مرگ: فاصله زمانی از لحظه تزریق ماده تشنج زا تا مرگ ناشی از تشنج

معیار ثبت تشنج در موش‌ها، مشاهده هر کدام از علائم مانند لرزش خفیف بدن که بخصوص در نواحی پهلوها مشهود است، خوابیده شدن گوشها، پرش گوشها، تکانه‌های خفیف، افزایش ضربان قلب و انقباض خفیف دم است که البته لازم نیست تمام این مشاهدات در حیوان دیده شود تا نشانگر شروع تشنج باشد. سپس موش‌ها تا ۴ ساعت در قفسهای مجزا تحت مراقبت بودند. موشهایی که زنده می‌ماندند تا روز بعد در همان قفس نگهداری می‌شدند و دسترسی به آب و غذا داشتند و آنگاه از طریق قطع نخاع کشته شدند (۸و۷). در هر سری از آزمایش‌ها اثر دوزهای مختلف عصاره گیاه و فنوباربیتال بر زمان شروع تشنج، دوام تشنج و مرگ ناشی از پیکروتوکسین و پنتیلن تترازول به صورت (Mean±SEM) ثبت و با استفاده از آزمونهای آماری t-test و ANOVA مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و $p<0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

تشنج ناشی از تزریق ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم پیکروتوکسین در موش سوری: تزریق داخل صفاقی ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن پیکروتوکسین ابتدا باعث انقباضات خفیف تا متوسط و معمولاً پراکنده در موش سوری شد. این انقباضات به صورت مشاهده افزایش ضربان قلب، تیکهای خفیف (بخصوص در گوش‌ها و ناحیه گردن)، خوابیدن گوشها، راست‌شدن دم، جمع‌کردن دست‌ها و به ندرت به صورت انقباضات پاها بروز کرد. پاها معمولاً از هم باز شده و قدرت حرکت حیوان محدود شده و در زمانهای ابتدایی بدن به صورت کشیده روی زمین قرار گرفت. بطوری که دم حیوان، در حالت انقباض در امتداد بدن قرار گرفته و دست‌ها به صورت جمع شده در زیر بدن واق ع شد. ممکن است کمر و قامت حیوان در حالت عادی باشد و ستون فقرات آن به صورت کمان قرار گیرد که در این صورت تیک‌هایی در قسمت گردن موش مشهود خواهد بود و به شکل پرش سر به جلو و پایین نمایان می‌شد. این مرحله به عنوان تشنج تونیک در نظر گرفته شد که چند دقیقه طول می‌کشید. بعد موش یکباره دچار لرزش‌های پی‌درپی و غیرارادی با فرکانس بالا شد که این مرحله بخصوص در مقایسه با موشهایی که تنها حامل دریافت کرده بودند به وضوح قابل مشاهده بود. در این مرحله حیوان به شدت دچار حرکات تشنجی و بی‌قراری شد که اغلب تمام قسمتهای بدن را درگیر می‌نمود و کاملاً فراگیر (Generalized) بود. گاهی شدت حملات به حدی بود که موش به سمت بالا پرتاب می‌شد و بر خلاف مرحله تونیک، در این مرحله اغلب کمر حیوان بطور غیرعادی خم شده و موش حالت کلاف به خود می‌گرفت. ممکن است بر عکس، دست‌ها و پاها به صورت کاملاً کشیده و منقبض در امتداد طول بدن حیوان از هم باز شوند و سر حیوان از قسمت گردن به پشت خم شود که معمولاً در این مرحله حیوان تمایل دارد به پشت بچرخد. در زمانهایی نیز ممکن است دم حیوان در حالت انقباض شدید به صورت شلاقی حرکاتی در امتداد بالا – پایین یا کمی منحرف به طرفین انجام دهد. همچنین گاهی دویدن وحشیانه (Wild running) نیز مشاهده می‌شد. با اینکه دقیقاً الگوی کاملاً ثابتی نمی‌توان برای رفتار حیوان در هنگام بروز تشنج قائل شد، این مرحله، با این مشاهدات خاص به عنوان تشنج کلونیک در موش سوری در نظر گرفته شد. پیکروتوکسین با دوز ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن به تنهایی در موش سوری باعث شروع حملات تشنجی در مدت زمان ۲۰۸ ثانیه شد. پیش‌درمانی حیوانات با دوزهای مختلف عصاره باعث تأخیر در شروع حملات تشنجی شد (نمودار ۱).



نمودار ۱. اثر عصاره متانولی گیاه Tilia Plathyphyllos بر زمان شروع

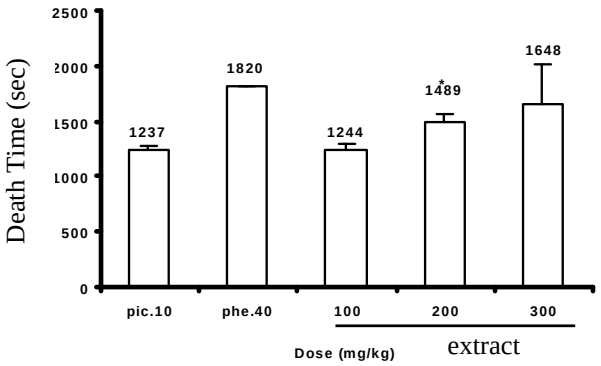
تشنج ناشی از پیکروتوکسین در موش سوری

دوزهای مختلف عصاره یا فنوباربیتال ۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن، ۲۰ دقیقه قبل از تزریق پیکروتوکسین ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن، به صورت داخل صفاقی به حیوانات تجویز شده است (N=۵).

* $p<0/05$ و ** $p<0/01$ اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه کنترل

زمان مرگ ناشی از پیکروتوکسین با دوز ۱۰میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن به تنهایی در موش سوی ۱۲۳۷ ثانیه بود. در حیواناتی که با دوزهای مختلف عصاره پیش‌درمانی شدند، این زمان به تأخیر افتاد (نمودار ۲). دوام تشنج ناشی از پیکروتوکسین با دوز ۱۰میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن به تنهایی در موش سوری ۱۰۳۲ ثانیه بود و پیش درمانی حیوانات با دوزهای مختلف عصاره تاثیر معنی داری در دوام تشنج نداشت (نمودار ۳).

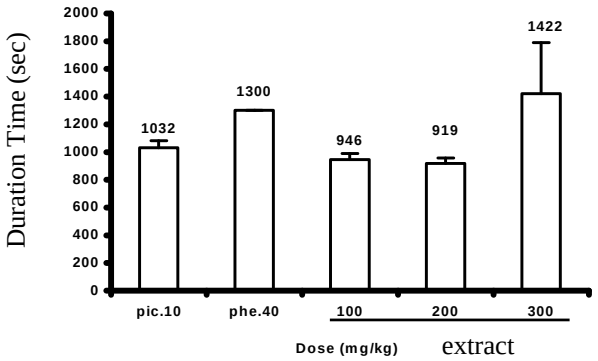
[DOR: 20.1001.1.15614107.1388.11.6.1.6]



نمودار ۲. اثر عصاره متانولی گیاه Tilia Plathyphyllos بر زمان مرگ ناشی از پیکروتوکسین در موش سوری

دوزهای مختلف عصاره یا فنوباربیتال ۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن، ۲۰ دقیقه قبل از تزریق پیکروتوکسین ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن، به صورت داخل صفاقی به حیوانات تجویز شده است (N=۵).

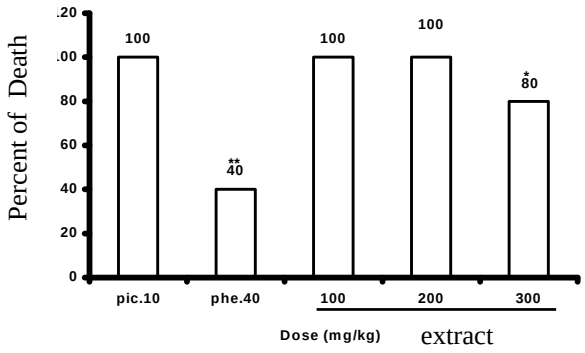
* $p<۰/۰۵$ اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه کنترل



نمودار ۳. اثر عصاره متانولی گیاه Tilia Plathyphyllos بر دوام تشنج ناشی از پیکروتوکسین در موش سوری

دوزهای مختلف عصاره یا فنوباربیتال ۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن، ۲۰ دقیقه قبل از تزریق پیکروتوکسین ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن، به صورت داخل صفاقی به حیوانات تجویز شده است (N=۵).

میزان مرگ و میر در گروه کنترل ۱۰۰٪ بود و در گروه درمان شده با دوز ۳۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن مرگ و میر ۸۰٪ بود (نمودار ۴). تزریق داخل صفاقی ۸۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن پنتیلن تترازول همانند پیکروتوکسین با انقباضات خفیف تا متوسط در موش سوری شروع شد که به تدریج با افزایش ضربان قلب، تیک‌های خفیف (بخصوص در گوش‌ها و ناحیه گردن)، خوابیدن گوش‌ها، راست شدن دم، جمع‌کردن دست‌ها و کمتر به صورت انقباضات پاها بروز کرد. وضعیت پاها تقریباً همانند علائم تشنج ناشی از تزریق پیکروتوکسین بود و در این حالت دم حیوان، در حالت انقباض در امتداد بدن قرار گرفت و دستها به صورت جمع شده در زیر بدن واقع شد. کمر و قامت حیوان به صورت قوسی قرار گرفت که در این صورت تیک‌هایی در قسمت گردن موش مشهود بود که به شکل پرش سر به جلو و پایین نمایان شد. این مرحله از تشنج را به عنوان تشنج تونیک درنظر گرفته شد که در مقایسه با پیکروتوکسین، پنتیلن تترازول تشنج تونیک ملایم‌تری را نشان داد که هم از لحاظ شدت تنش و هم از لحاظ زمانی خفیف‌تر به نظر می‌رسید.



نمودار ۴. درصد مرگ و میر در گروه‌های دریافت پیکروتوکسین و عصاره

دوزهای مختلف عصاره یا فنوباربیتال ۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن، ۲۰ دقیقه قبل از تزریق پیکروتوکسین ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن، به صورت داخل صفاقی به حیوانات تجویز شده است (N=۵).

* $p<۰/۰۵$ و ** $p<۰/۰۱$ اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه کنترل

بعد از این مرحله موش ناگهان دچار لرزش‌های پی‌درپی و غیر ارادی با فرکانس بالا شد که کاملاً قابل مشاهده بود. حیوان در این مرحله از تشنج بشدت دچار تحرکات تشنجی و بی‌قراری شد و اغلب تمام قسمتهای بدن را درگیر نموده و کاملاً فراگیر (Generalized) بود. در مورد پنتیلن تترازول شدت این نوع حملات بیشتر از پیکروتوکسین بود، بطوری که موش بارها به سمت بالا پرتاب شد. در این مرحله کمر حیوان بطور غیرعادی خم و موش حالت کلاف به خود گرفت. در مورد پنتیلن تترازول بارها دیده شد که دست‌ها و پاها به صورت کاملاً کشیده و منقبض در امتداد طول بدن جانور از هم باز شدند و سر حیوان از قسمت گردن به پشت خم شد که گاهی با واژگون شدن حیوان به سمت عقب همراه بود. از وجه مشخصه این مرحله در مورد پنتیلن تترازول، دویدن وحشیانه (Wild running) بود که در اکثر موش‌ها بارها دیده شد. با توجه به این که دقیقاً الگوی ثابتی برای بروز تشنج وجود ندارد، این مرحله را با این مشاهدات خاص بعنوان تشنج کلونیک در موش سوری درنظر گرفتیم. پنتیلن تترازول با دوز ۸۰میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بتنهایی در موش سوری باعث شروع حملات تشنجی در مدت زمان ۲۳۳ ثانیه شد. پیش‌درمانی حیوانات با دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن باعث تأخیر در شروع حملات تشنجی شد (جدول ۱). زمان مرگ ناشی از پنتیلن تترازول با دوز ۸۰ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بتنهایی در موش سوری ۱۹۷۳ ثانیه بود. در حیواناتی که با دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن پیش‌درمانی شدند، این زمان به تأخیر افتاد. دوام تشنج ناشی از پنتیلن تترازول با دوز ۸۰ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بتنهایی در موش سوری ۱۷۴۰ ثانیه بود و عصاره زیرفون دوام تشنج را تا حد ۲۱۵۷ ثانیه بالا برد. در گروه کنترل مرگ و میر ۱۰۰٪ و در گروه تحت درمان با دوز ۲۰۰ میلیگرم بر کیلوگرم عصاره، ۲ مورد (۴۰٪) بود (جدول ۱). در پیش‌درمانی با فنوباربیتال بعنوان کنترل مثبت، در آزمایش پنتیلن تترازول موش‌ها هیچگونه علایم تشنجی نشان ندادند و تشنج در این موش‌ها کاملاً کنترل شد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1388.11.6.1.6]

جدول ۱. اثر عصاره متانولی زیرفون بر شاخصهای تشنج ناشی از پنتیلن تترازول در موش سوری

معیارهای اندازه گیری گروه های درمانی	زمان شروع تشنج (ثانیه)	دوام تشنج (ثانیه)	زمان مرگ (ثانیه)	مرگ و میر تعداد(٪)
نرمال سالین+پنتیلن تترازول	۲۳۳± ۳	۱۷۴۰± ۷	۱۹۷۳±۸	(۱۰۰)۵
عصاره ۱۰۰+ پنتیلن تترازول	۲۵۸± ۵	۱۸۰۱± ۳۹	۲۰۵۹±۴۱	(۱۰۰)۵
عصاره ۲۰۰+ پنتیلن تترازول	۳۵۱± ۶*	۲۱۵۷±۳۵*	۲۵۰۸±۳۴*	(۴۰)۲ *

نرمال سالین به میزان ۱۰ میلی لیتر بر کیلوگرم یا دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلیگرم بر کیلوگرم عصاره، ۲۰ دقیقه قبل از تزریق پنتیلن تترازول (۸۰ میلیگرم بر کیلوگرم) به گروههای ۵ تائی از موشهای سوری بصورت داخل صفاقی تجویز شده است.

*، $p<۰/۰۱$: اختلاف معنی دار نسبت به گروه کنترل

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج بدست آمده در این مطالعه نشان داد که عصاره متانولی پرکوله سر شاخه های گلدارگیاه زیرفون دارای اثرات ضد تشنجی در موش سوری می‌باشد. دوز ۲۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن از عصاره این گیاه دارای بیشترین اثر ضد تشنجی بوده، زمان شروع تشنج را نسبت به گروههای کنترل که پیکروتوکسین یا پنتیلن تترازول به تنهایی دریافت کرده‌اند، به میزان قابل توجهی به تأخیر انداخت که قابل مقایسه با دوز ۶/۲۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن از عصاره گیاه گل گاوزبان ایرانی است (۷). مؤثرترین دوز عصاره ۲۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بود که باعث تأخیر در شروع حملات تشنجی گردید. دوز ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن اثرات کمتری از خود نشان داد. به نظر می‌رسد که این دوز قادر به ایجاد غلظت خونی کافی برای ایجاد حداکثر اثر نیست (۳۳). از طرفی افزایش دوز نیز باعث کاهش اثرات عصاره گردید که این احتمال را تقویت می‌کند که دوز ۳۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن غلظت خونی بالاتر از حد درمانی ایجاد کرده و آثار مشاهده شده ناشی از اثرات غیرداروئی و سمی عصاره باشد (۳۳). همچنین اثرات مذکور ممکن است بخاطر وجود بعضی ترکیبات ناشناخته یا متابولیتهای آنها باشد. نتایج مشابهی در تحقیقات انجام شده روی عصاره های گیاهی گزارش شده است (۳۴و۸و۷). مشاهدات عینی هنگام انجام آزمایشها در گروهی که دوز ۳۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن را دریافت کردند، حاکی از اثرات غیر داروئی و سمی عصاره بود. بطوری که رفتارهای کاملاً متفاوت و چندگانه‌ای از حیوانات به چشم می‌خورد. این رفتارها شامل عدم توانایی در حرکت، کشیده‌شدن بدن در هنگام راه رفتن، بطوری که پاهای جلو حرکت می‌کرد و پاهای عقب جا می‌ماند و این باعث می‌شد که طول حیوان ۱/۵ برابر طول طبیعی شود. نوعی حالت گیجی و منگی، بی‌اختیاری در دفع ادرار و مدفوع و بطور کلی نوعی فلج عضلانی به وضوح در حیوانات دیده شد و این احتمال را که عصاره خاصیت شل‌کنندگی عضله (Muscular relaxant) از طریق بلوک کانالهای کلسیمی داشته باشد را تقویت می‌کند. عصاره متانولی زیرفون در به تعویق انداختن زمان مرگ ناشی از تشنجات القا شده با پیکروتوکسین و پنتیلن تترازول اثر معنی داری داشته است.

دوز ۳۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن از عصاره باعث کاهش درصد مرگ و میر ناشی از پیکروتوکسین به ۸۰ درصد شد که قابل مقایسه با دوز ۶/۲۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن گیاه گل گاوزبان می‌باشد (۷). درصد مرگ و میر در گروه کنترل که تنها پیکروتوکسین با دوز ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن دریافت کرده بود ۱۰۰ درصد بود. دوز مؤثر در محافظت از مرگ ناشی از پنتیلن تترازول، ۲۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بود که مرگ‌ومیر را به ۴۰٪ کاهش داد. درصد مرگ‌ومیر در گروه کنترل که تنها پنتیلن تترازول با دوز ۸۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن دریافت کرده بود، ۱۰۰٪ بود. در گروههایی که پیکروتوکسین دریافت کردند، عصاره زیرفون بر دوام تشنج تاثیری نداشت ولی در گروههای مورد آزمایش با پنتیلن تترازول، دوز ۲۰۰ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن به دلیل به تأخیر انداختن زمان مرگ باعث بقای بیشتر حیواناتی شد که مدت زمان بیشتری در مرحلهٔ تشنج به سر برده بودند و از طرفی شدت حملات در گروههایی که دوزهای مختلف عصاره بخصوص دوز ۲۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن را دریافت کرده بودند، بسیار خفیف‌تر از گروه کنترل که تنها پنتیلن تترازول دریافت کردند، بود.

در این مطالعه از فنوباربیتال که یک داروی مؤثر ضدتشنج است، به عنوان کنترل مثبت استفاده شد که مکانیسم ضدتشنجی آن مشخص و مربوط به گیرنده‌های $GABA_A$ می‌باشد. در مغز سه نوع گیرنده GABA وجود دارد: $GABA_A$، $GABA_B$ و $GABA_C$. گیرنده‌ی نوع B وابسته به پروتئین G می‌باشد، در حالی که گیرنده‌های نوع A و C کانالهای لیگاندی یون کلر هستند که پلاریزاسیون غشای نورون را افزایش می‌دهند و مستقیماً عمل می‌نماید (۹). پیکروتوکسین و بیکوکولین آنتاگونیست‌های گیرندهی $GABA_A$ هستند که هر دو می‌توانند شدیداً باعث ایجاد تشنج شوند (۳۷و۲۶). پنتیلن تترازول به عنوان محرک در بیهوشی عمومی و برای برگشت دپرسیون تنفسی و همچنین در درمان دپرسیون سایکواسکیزوفرنی کاربرد دارد (۳۰). پنتیلن تترازول در دوزهای بالاتر باعث ایجاد تشنج عمومی از نوع Petit mal می‌شود (۳۶و۱۰). پنتیلن تترازول با تحریک مستقیم گیرنده‌های NMDA تشنج ایجاد می‌کند (۳۷و۱۰). استفاده از دو ماده تشنج‌زا روش غربالگری اولیه مناسبی برای بررسی اثر ضدتشنجی می‌باشد و با قاطعیت بیشتری می‌توان اثر ضدتشنجی گیاه و دوز مؤثر آن را مشخص کرد (۳۶و۲۶). پنتیلن تترازول با تحریک گیرنده NMDA، در دوزهای بالا باعث تحریک سیستم عصبی مرکزی و ایجاد تشنج می‌شود (۲۸و۲۶و۱۰). آزمایشهای الکتروفیزیولوژیک نشان داده‌اند که این ماده با اثر مستقیم روی گیرنده NMDA همانند نوروترانسمیتر گلوماتات، موجب تحریک گیرنده های فوق می گردد (۲). این ماده با ایجاد صرع در حیوانات آزمایشگاهی مدل حیوانی مناسبی برای بررسی اثرات ضدتشنجی (کلونیک) داروها به دست می‌دهد

[DOR: 20.1001.1.15614107.1388.11.6.1.6]

(۲۶و۲۰). پیکروتوکسین، آنتاگونیست گیرنده GABA-A بوده و از طریق مهار این گیرنده باعث بروز حملات تشنج عمومی در حیوانات آزمایشگاهی می شود و داروی مناسبی برای بررسی اثرات ضد تشنجی ترکیبات مختلف می باشد (۲۵و۲۴و۸و۷).

مواد اصلی در این گیاه شامل فلاونوئیدهای مختلف، Kaempferol کورستین، هایپروسید و روتین و گلی‌کوزیدها (مانند آستراگالین)، کامفرول و آمینواسیدهای مختلف شامل آلانین، سیستئین و سیستین می‌باشد (۳۸و۱۵و۱۴). گزارشاتی در خصوص وجود مواد موثره در گونه ای از Tilia که بر روی گیرنده های بنزودیازپینی اثر می گذارند (۳۹) و همچنین گزارشاتی در خصوص واسط گری گیرنده های بنزودیازپینی در اثرات ضد اضطرابی فلاونوئیدها وجود دارد (۴۲–۴۰). لذا با توجه به نتایج مطالعات قبلی (۸و۷) و با توجه به ماده موثره موجود در گیاه زیرفون احتمال دخالت فلاونوئیدها که تمایل زیادی به گیرنده های بنزودیازپینی متصل به گیرنده $GABA_A$ دارند، در اثرات ضد تشنجی گیاه زیرفون وجود دارد. با این حال مشخص نیست که آیا ماده مؤثره موجود در عصاره گیاه زیرفون از طریق گیرنده‌های $GABA_A$ عمل می‌کند یا گیرنده‌های NMDA و اثبات این امر نیازمند جدا نمودن این ترکیبات از گیاه و تحقیق اختصاصی بر روی هر یک از مواد موثره می‌باشد که مستلزم صرف وقت و هزینه های بیشتر می باشد. از آنجا که گیاه زیرفون به عنوان آرام‌بخش و ضد تشنج در طب سنتی ایران مورد استفاده قرار میگیرد، همچنین گیاهی است که در مناطق جنوبی و شمالی ایران به وفور یافت می‌شود (۴۳)، اهمیت تحقیق در زمینه آنالیزهای فیتوشیمیایی و مطالعات دقیق‌تر و گسترده‌تر فارماکولوژیک آشکارتر می‌شود. بر اساس نتایج این مطالعه عصاره متانولی سرشاخه های گلدار گیاه زیرفون باعث تاخیر در شروع حملات تشنجی، تاخیر در مرگ و کاهش درصد مرگ و میر ناشی از پیکروتوکسین و پنتیلن تترازول میگردد و برای استفاده از آن بعنوان ضد تشنج، بایستی مطالعات تکمیلی روی آن انجام شود.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان بخاطر تامین بخشی از هزینه‌های این تحقیق، تشکر و قدردانی می شود.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1388.11.6.1.6]

Study of the Anticonvulsant Effects of Methanolic Extract of Tilia Plathyphyllos Scop. in Mice

M.R. Heidari (Pharm D, PhD) [1*], M. Mehrabani (Pharm D, PhD) [2], A. Assadipour (Pharm D, PhD) [3], E. Moghadammanesh (Pharm D) [4], M. Heidari [5], J. Vafazadeh (BSc) [4]

1. Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Pharmaceutics Neuroscience and Physiology Research Centers, Keramn, Iran
2. Pharmacognosy Department, Faculty of Pharmacy, Kerman, Iran
3. Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, Kerman, Iran
4. Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
5. Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: Feb 3rd 2009, Revised: May 13th 2009, Accepted: Jul 15th 2009.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: There are some reports indicating the effects of Tilia plathyphyllos Scop. in nervous disorders including seizure in traditional literatures. Since classical study is not available, in the present investigation, the effects of methanolic extract of Tilia plathyphyllos Scop on seizure induced by picrotoxin and pentylentetrazole were studied in mice.

METHODS: In this experimental study, groups of 5 animals pretreated with doses of 100, 200 and 300 mg/kg of methanolic extract of flowered branches of Tilia plathyphyllos, via intraperitoneal injection. After 20 minutes each animal received picrotoxin 10 mg/kg or pentylentetrazole 80 mg/kg intraperitoneally, for induction of seizure. Latency of seizure, death time and percent of death were determined in treated and control groups.

FINDINGS: The latency of seizure induce by picrotoxin were increased in groups that pretreated with doses of 100 and 200 mg/kg of Tilia plathyphyllos extract, from 208 Sec to 298 ($p<0.05$) and 570 Sec ($p<0.01$) respectively. The latency of seizure induced by pentylentetrazole were increased with dose of 200 mg/kg, from 233 Sec to 351 Sec ($p<0.01$). In addition the dose of 200 mg/kg of extract delayed the death time induced by picrotoxin from 1237 to 1498 Sec ($p<0.05$) and pentylentetrazole from 1973 to 2508 Sec ($p<0.01$). The percentage of mortality from seizure induced by picrotoxin and pentylentetrazole from 100% were decreased to 80% ($p<0.05$) and 40% ($p<0.01$) respectively.

CONCLUSION: Methanolic extract of flowered branches of Tilia plathyphyllos delayed the onset of seizure, death time and decreased the percentage of mortality from picrotoxin and pentylentetrazole. Further studies are needed for use of this, as antiseizure.

KEY WORDS: *Tilia plathyphyllos, Seizure, Picrotoxin, Pentylentetrazole, Mice.*

[*] **Corresponding Author;**
Address: Department Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, P.O. Box 76175-493, Kerman, Iran
Tel: +98 341 3205001-2
E-mail: heidarimr@kmu.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1388.11.6.1.6]

References

1. Hopkins A, Shorvon S, Cascino G. Epilepsy, 2nd ed, London, Chapman & Hall 1995; pp: 38-42, 82.
2. Purves d, Dav A. Neuroscience, 3rd ed, Sunderland, Massachusetts: Sinauer CP 1997; pp: 110-12, 137-8.
3. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology, 10th ed, United States, Appleton and Lange 2007; pp: 374-94.
4. Carvey PM. Drug action in the central nervous system, New York: Oxford University Press, 1998; pp: 201.
5. Zargari, A. Medicinal plants, 7th ed, Vol 1,Tehran, Tehran University Publications 1997; pp: 399-402. [in Persian]
6. Mahmoodi M, Heidari MR, Zohoor AR. Experimental study to evaluate the pretreatment of Melissa officinalis extract against lethal seizures induced by pentylenterazole in Wistar rats. J Kerman Univ Med Sci 2001; 8(2): 88-94. [in Persian]
7. Heidari MR, Mandegary A, Hosseini A, Vahedian M. Anticonvulsant effect of methanolic extract of eichium amoenum Fisch and C.A Mey against seizure induced by picrotoxin in mice. Pakistan J Biol Sci 2006; 9(4): 772-6.
8. Heidari MR, Assadipour A, Rashid-Farokhi P, Assad H, Mandegary A. Effect of Rosmarinus officinalis L. Extract on the seizure induced by picrotoxin in mice. Pakistan J Biol Sci 2005; 8(12): 1807-11.
9. Heidari MR, Bayat M. Effects of methanolic extract of Papaver somniferum L. on seizure induced by picrotoxin in male mice. J Rafsanjan Univ Med Sci 2003; 2(3 and 4): 187-94. [in Persian]
10. Sayyah M, Mandegary A, Kamalinejad M. Evaluation of the anticonvulsant activity of the seed aceton extract ferula gummosa Boiss against seizures induced by pentylentetrazole and electroconvulsive shock in mice. J Ethopharmacol 2002; 82(2-3): 105-9.
11. Fluke H. Medicinal plants, 5th ed, Tehran, Roozbahan Publication 2000; p: 97. [in Persian]
12. Volak J, Stodola JIRI. Text of medicinal plants, Translator: Par Saed Zaman, 4th ed, Grund edition, Tehran 1997; pp: 322-3.[in Persian}
13. Samsam Shariat H. Herbal treatment advantages: principle of prescription, 6th ed, Tehran, Roozbahan Publication 1994; p: 134. [in Persian]
14. Brickman G. Herbal medicine, 1st ed, London, Integrative Medicine Communication 2000; pp: 240-2.
15. Toker G, Aslan M, Yesilada E, Memisoglu M, Ito S. Comparative evaluation of the flavonoid content in officinal Tiliae Flos and Turkish lime species for quality assessment. J Pharm Biomed Anal 2001; 26(1): 111-21.
16. Bremness L. Herbs, 2nd ed, London, Dorling Kindersly Book 1994; p: 88.
17. Duke JA. Handbook of Medicinal herbs, 1st ed, Boca Raton, CRC Press 2002; pp: 467-8.
18. Zeppa S, Vallorani L, Potenza L, et al. Estimation of fungal biomass and transcript levels in Tilia plathyphyllos Tuber borchii ectomycorrhizae. FEMS Microbial Lett 2000; 188(2): 119-24.
19. Rojhan MS. Drug and herbal treatment, 4th ed, Tehran, Tehran University Publication 1995; p: 86. [in Persian]
20. Silver DB. Healing plants, 2nd ed, London, McGraw Hill Co 2000; pp: 160-1.
21. Aguirre-Hern?ndez E, Mart'ınez AL, Gonz'alez-Trujano ME, Morenoa J, Vibrans H, Soto-Hern?ndez M. Pharmacological evaluation of the anxiolytic and sedative effects of Tilia americana L. var. mexicana in mice. J Ethnopharmacol 2007; 109(1): 140-5.
22. Pérez-Ortegaa G, Guevara-Feferb P, Ch?vezd M, et al. Sedative and anxiolytic efficacy of Tilia americana var. mexicana inflorescences used traditionally by communities of State of Michoacan, Mexico. J Ethnopharmacol 2008; 116(3): 461-8.
23. Herrera-Ruiz M, Rom?n-Ramos R, Zamilpa A, Tortoriello J, Jiménez Ferrer JE. Flavonoids from Tilia americana with anxiolytic activity in plus-maze test. J Ethnopharmacol 2008; 118(2): 312-7.
24. Swinyard EA. Laboratory evaluation of antiepileptic drugs. Review of laboratory methods. Epilepsia 1969; 10(2): 107-19.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1388.11.6.1.6]

25. Meckenzie L, Medvedev A, Hiscock JJ, Pope KJ, Willoughby JO. Picrotoxin-induced generalized convulsion seizure in rat: changes in regional distribution and frequency of the power of electroencephalogram rhythms. Clin Neurophysiol 2002; 113(4): 586-96.
26. Nevins ME, Arnolde SM. A comparison of the anticonvulsant effects of competitive and noncompetitive antagonists of the N-methyl-D-aspartate receptor. Brain Res 1989; 503(1): 1-4.
27. Mehrabani M, Modirian E, Ebrahimabadi AR, Vafazadeh J, Shahnavaz Sh, Heidari MR. Study of the effect of hydro-methanol extract of Lavandula vera DC. and Cuscuta epithymum Murr on the seizure induced by pentylentetrazol in mice. J Kerman Univ Med Sci 2007; 14(1): 25-32. [in Persian]
28. Ojewole JA. Anticonvulsant effect of Rhus chirindensis (Baker F.) (Anacardiaceae) stem-bark aqueous extract in mice. J Ethnopharmacol 2008; 117(1): 130-5.
29. Samsam-Shariat H. Extraction and quantitative and qualitative evaluation of active constituents and control methods for medicinal plants, 1st ed, Isfahan, Maani Publication 1992; pp: 12-16. [in Persian]
30. Fauci AS, Braunwald E, Kasper D, et al. Harrison's principles of internal medicine, 17th ed, Vol 2, New York, Mc Graw Hill 2008; pp: 2498-500.
31. Gower AJ, Noyer M, Verloes R, Gobert J, Wulfert E. Anti-convulsant drug: Pharmacological profile in animals. Eur J Pharmacol 1992; 222(2-3): 193-203.
32. Yamaguchi S, Rogawski MA. Effects of anticonvulsant drugs on 4-amino pyridine induced seizures in mice. Epilepsy Res 1992; 11(1): 9-16.
33. Shargel L, Mutnick AH, Souney PF, Souney PF, Swanson LN. Comprehensive Pharmacy Review, 4th ed, Lippincott Williams & Wilkins 2001; pp: 822-44.
34. Lian XY, Zhang ZZ, Striger JL. Anticonvulsant activity of ginseng on seizures induced by chemical convulsants. Epilepsia 2005; 46(1): 15-22.
35. Heidari MR, Khalili F, Ghazi Khansari M, Hashemi B, Zarrindast MR. Effect of picrotoxin on antinocieption in the formalin test. Pharmacol Toxicol 1996; 78(5): 313-16.
36. Upton N. Mechanisms of action of new antiepileptic drugs: rational design and serendipitous findings. Trends Pharmacol Sci 1994; 15(12): 456-63.
37. White HS. Clinical significance of animal seizure models and mechanism of action studies of potential antiepileptic drugs. Epilepsia 1997; 38(Suppl 1): 9-17.
38. Aeinechi, Y. Medicinal plants, 1st ed,Tehran, Tehran University Publications 1991; pp: 1024. [in Persian]
39. Viola H, Wolfman C, Levi de Stein M,et al. Isolation of pharmacologically active benzodiazepine receptor ligands from Tilia tomentosa (Tiliaceae). J Ethnopharmacol 1994; 44(1): 47-53.
40. Du XM, Sun NY, Takizawa N, Guo YT, Shoyama Y. Sedative and anticonvulsant activities of goodyerin, a flavonol glycoside from Goodyera schlechtendaliana. Phytother Res 2002; 16(3): 261-3.
41. Medina JH, Viola H, Wolfman C, et al. Overview-flavonoids a new family of benzodiazepine receptor ligands. Neurochem Res 1997; 22(4): 419-25.
42. Salgueiro JB, Ardenghi P, Dias M, Ferreira MB, Izquierdo I, Medina JH. Anxiolytic natural and synthetic flavonoid ligands of the central benzodiazepine receptor have no effect on memory tasks in rats. Pharmacol Biochem Behav 1997; 58(4): 887-91.
43. Mozaffarian V. A dictionary of Iranian plant names. Tehran, Farhang Moaser 1996; pp: 548-9.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1388.11.6.1.6]

This document was created with Win2PDF available at http://www.daneprairie.com.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1388.11.6.1.6]