



# Effect of Intraperitoneal Injection of Hydroalcoholic Extract of *Ducrosia anethifolia* on Pentylenetetrazol-Induced Anticonvulsion in Male Wistar Rats

## ARTICLE INFO

### Article Type

Original Research

### Authors

Nyasty F.<sup>1</sup> MSc,  
Oryan Sh.<sup>1</sup> PhD,  
Sofiabadi M.\* PhD,  
Eslimi Esfahani D.<sup>1</sup> PhD

### How to cite this article

Nyasty F, Oryan Sh, Sofiabadi M, Eslimi Esfahani D. Effect of Intraperitoneal Injection of Hydroalcoholic Extract of *Ducrosia anethifolia* on Pentylenetetrazol-Induced Anticonvulsion in Male Wistar Rats. *Horizon of Medical Sciences*. 2017;23(1):49-53.

\*Department of Physiology, Medicine Faculty, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran  
<sup>1</sup>Animal Science Department, Faculty of Sciences, Khwarizmi University, Tehran, Iran

### Correspondence

Address: Department of Physiology, Medicine Faculty, Qazvin University of Medical Sciences, Bahonar Street, Qazvin, Iran. Postal Code: 3419759811  
Phone: +98 (28) 33336001  
Fax: +98 (28) 33324970  
mohasofi@yahoo.com

### Article History

Received: May 24, 2016  
Accepted: October 16, 2016  
ePublished: January 19, 2017

## ABSTRACT

**Aims** Since the common medications cannot completely heal the epilepsy, and the long-term consumption of such medications leads to some side effects, it is very important to achieve more effective medications. Therefore, it is necessary to notice the traditional medicine and herbal medications with low side effects, as well as to determine their effective doses. The aim of this study was to investigate the effects of intra-peritoneal injection of the hydro-alcoholic extract of *Ducrosia anethifolia* on pentylenetetrazol-induced (PTZ-induced) seizures in male Wistar rats.

**Materials & Methods** In the experimental study, 48 male Wistar rats were studied. The rats were divided into six 8-rat groups including control group (receiving saline), groups receiving 0.25, 0.5, 1, and 2mg/kg *Ducrosia anethifolia* extract via intra-peritoneal injection, and positive control group (receiving 1mg/Kg diazepam as an antiepileptic medication). 30min latter, and to produce the epileptic seizures, 80mg/Kg pentylenetetrazol was used via intra-peritoneal injection. Then, the convulsive behaviors of the animal were recorded. Data was analyzed by SPSS 16 software using one-way ANOVA and Tukey's post-hoc tests.

**Findings** The pre-treatment done by the different doses of *Ducrosia anethifolia* lengthened the time interval before the beginning of the seizure attacks. The lengthened interval measure in 2mg/Kg extraction group was significant compared to control group. In addition, the different doses of *Ducrosia anethifolia* extract reduced the dose-dependent lengths of tonic seizures and tonic-clonic seizures, as well as the total dose-dependent seizure length.

**Conclusion** Intra-peritoneal injection of the hydro-alcoholic extract of *Ducrosia anethifolia* effectively reduces the PTZ-induced seizure manifestations in the male Wistar rats.

**Keywords** Seizures; *Ducrosia Anethifolia*; Rats

## CITATION LINKS

[1] Vagus nerve stimulation for refractory ... [2] Levetiracetam: A review of its adjunctive use in ... [3] Epileptic seizures in ... [4] Anticonvulsant activity of hydro-alcoholic extract of ... [5] The effect of *Ducrosia anethifolia* (Dc.) boiss essential oil on hot plate model of pain in ... [6] Antimicrobial activity of *Ducrosia anethifolia* essential oil and main component, decanal against methicillin-resistant and methicillin-susceptible ... [7] Extraction and determination of the main components of the essential oil of ... [8] Pangelin, an antimycobacterial coumarin from *Ducrosia* ... [9] Evaluation of antianxiety and sedative effects of essential oil of *Ducrosia anethifolia* in ... [10] Comparative effects of flavonoids on the growth, viability and metabolism of a colonic adenocarcinoma cell ... [11] Possible anxiolytic effects of chrysin, a central benzodiazepine receptor ligand isolated from *Passiflora* ... [12] Behavioral characterisation of the flavonoids apigenin and ... [13] Effects of ICV injection of alcoholic extract of *Hypericum Perforatum* on fear behavior in presence pentylenetetrazole (PTZ) in adult male ... [14] Benzodiazepine-like compounds and GABA in flower heads of *Matricaria* ... [15] Anticonvulsant and anxiolytic-like effects of compounds isolated from *Polygala sabulosa* (Polygalaceae) in rodents: In vitro and in vivo interactions with benzodiazepine binding ... [16] Anti-inflammatory effects of different extracts from three *Salvia* ... [17] Effect of intracerebroventricular injection of flunixin meglumine on PTZ-induced seizures in male ... [18] Research advances in basic mechanisms of seizures and antiepileptic drug ... [19] Screening of the ... [20] Effect of single injection of pentylenetetrazole in ... [21] Dynorphin reduces voltage-dependent calcium conductance of ... [22] The role and the mechanism of  $\gamma$ -aminobutyric acid during central ... [23] The essential oil of *Ducrosia* ... [24] GABA-activated ligand gated ion channels: Medicinal chemistry and ... [25] Comparison of the sedative and ... [26] Anticonvulsant activity of ethanolic extract and aqueous fraction of *Launaea acanthodes* gum in comparison ...

## اثر تزریق درون صفاقی عصاره هیدروالکلی مشکگ بر تشنج القاشده با پنتیلن تترازول در موش‌های صحرایی نر ویستار

فاطمه نیاستی MSc

گروه علوم جانوری، دانشکده علوم، دانشگاه خوارزمی تهران، تهران، ایران

شهریانو Erhan PhD

گروه علوم جانوری، دانشکده علوم، دانشگاه خوارزمی تهران، تهران، ایران

محمد صوفی آبادی PhD\*

گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

دلارام اسلیمی اصفهانی PhD

گروه علوم جانوری، دانشکده علوم، دانشگاه خوارزمی تهران، تهران، ایران

### چکیده

**اهداف:** با توجه به عدم درمان کامل بیماری صرع توسط داروهای رایج و عوارض مربوط به مصرف درازمدت آنها، دست‌یابی به داروهای موثرتر حایز اهمیت فراوانی است. بنابراین توجه دوباره به طب سنتی و داروهای گیاهی با عارضه کمتر و تعیین دوز موثر آنها ضروری به نظر می‌رسد. هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثر تزریق درون صفاقی عصاره هیدروالکلی مشکگ بر تشنج القاشده با پنتیلن تترازول در موش صحرایی نر نژاد ویستار بود.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی، ۴۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به ۶ گروه ۸ تایی؛ کنترل (دریافت‌کننده سرم نمکی)، گروه‌های دریافت‌کننده عصاره مشکگ در دوزهای ۰/۲۵، ۰/۵، ۱ و ۲ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت درون صفاقی و گروه کنترل مثبت (دریافت‌کننده دیازپام به عنوان یک داروی ضد تشنج به میزان یک میلی‌گرم/کیلوگرم) تقسیم شدند. ۳۰ دقیقه بعد برای ایجاد تشنجات صری، پنتیلن تترازول با دوز ۸۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت درون صفاقی تزریق و رفتارهای تشنجی حیوانات ثبت شد. تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی توسط نرم‌افزار SPSS 16 انجام شد.

**یافته‌ها:** پیش‌درمانی با دوزهای مختلف عصاره مشکگ موجب افزایش تاخیر در شروع حملات تشنجی شد که این افزایش در دوز ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره نسبت به گروه کنترل معنی‌دار بود. همچنین دوزهای مختلف عصاره مشکگ، مدت زمان تشنجات تونیک، مدت تشنج تونیک-کلونیک و مدت کل تشنج را به صورت وابسته به دوز کاهش داد.

**نتیجه‌گیری:** تزریق درون صفاقی عصاره هیدروالکلی گیاه مشکگ به طور موثری باعث کاهش تظاهرات تشنجی القاشده با پنتیلن تترازول در موش صحرایی نر نژاد ویستار می‌شود.

کلیدواژه‌ها: تشنج، مشکگ، موش صحرایی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۰۳/۰۴

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۷/۲۵

\*نویسنده مسئول: mohasofi@yahoo.com

کند و از سوی دیگر استفاده طولانی‌مدت و توأم داروها عوارض جانبی آنها را افزایش می‌دهد<sup>[۱]</sup>. بنابراین توجه دوباره به طب سنتی و داروهای گیاهی با هدف دست‌یابی به داروهای موثرتر و با عارضه کمتر و تعیین دوز موثر آنها ضروری است.

گیاه مشکگ یکی از قدیمی‌ترین گیاهان دارویی است که در منابع از آن به عنوان داروی آرام‌بخش و احتمالاً ضد تشنج یاد شده است<sup>[۴]</sup>. مشکگ با نام علمی *Ducrosia antiofolia* (دروسیا *anethifolia*) گیاهی دوساله و از خانواده چتریان و از گیاهان بومی ایران است و در طب سنتی برای تسکین سردرد و کمردرد توصیه شده است. در تحقیقات جدید روی گونه‌های آن اثرات ضد اضطراب، آرام‌بخشی، ضد میکروبی، ضد مخمری و ضد اسفردگی گزارش شده است<sup>[۵]</sup>. از مهم‌ترین ترکیبات تشکیل‌دهنده گیاه مشکگ، آلفاپینین، ساپونین، بتاپینین، دکانال نرمال، سیترونلول، آپی‌ژنین، دودسن، اسید دکانویک، ان‌دکانول و فلاونوئیدها هستند<sup>[۶-۸]</sup>.

در مطالعات انجام‌شده در مورد بررسی اثرات ضد درد و ضد التهابی مشکگ، مشاهده شد که پس از تزریق عصاره، حیوانات دچار حالت خواب‌آلودگی می‌شوند و سپس اثر ضد اضطرابی آن هم مورد تایید قرار گرفت. این اثرات غالباً در موادی که فعالیت سیستم عصبی را تضعیف می‌کنند، مشاهده می‌شود<sup>[۹]</sup>. از طرف دیگر فلاونوئیدهای موجود در عصاره بر طیف وسیعی از آنزیم‌های بدن پستانداران تاثیرگذارند؛ از جمله ATPase ها، فسفودی‌استرازها، کینازها، آدنیلات سیکلاز، توپوایزومراز، هیالورونیداز، فسفولیپاز C و نیتریک‌اکسید سنتاز. این تاثیرات و توانایی‌های گسترده فلاونوئیدها باعث شده که آنها را تغییردهنده پاسخ‌های بیولوژیک بنامند<sup>[۱۰]</sup>.

برخی گزارشات حاکی از آن است که اثرات آرام‌بخشی گیاه مشکگ مربوط به اجزای شبه بنزودیازپینی است که در آن وجود دارد. مثلاً آپی‌ژنین موجود در مشکگ دارای لیگاند‌هایی برای گیرنده‌های بنزودیازپینی است<sup>[۱۱، ۱۲]</sup>. همه این شواهد، ظن موثر بودن گیاه مشکگ بر تشنج را تقویت می‌کنند. پنتیلن تترازول (PTZ) نوروپتیدی صنعتی بوده که قدرت تشنج‌زایی داشته و در القای صرع تجربی کاربرد دارد<sup>[۱۳]</sup>. با توجه به عدم درمان کامل صرع توسط داروهای رایج و عوارض مربوط به مصرف درازمدت آنها، دست‌یابی به داروهای موثرتر حایز اهمیت فراوانی است.

هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثر تزریق درون صفاقی عصاره هیدروالکلی مشکگ بر تشنج القاشده با پنتیلن تترازول در موش صحرایی نر نژاد ویستار بود.

### مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی که در سال ۱۳۹۴ در دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام شد، از ۴۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم استفاده شد که در حیوان‌خانه با شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری شدند. در این مدت آب و غذای کافی در اختیار آنها قرار داشت و دما نیز در حد ۲۳°C تنظیم شده بود. برای انجام مطالعه، ملاحظات اخلاقی مربوط به کار با حیوانات مصوب کمیته اخلاقی دانشگاه رعایت شد. موش‌ها به طور تصادفی به ۶ گروه ۸ تایی؛ کنترل (دریافت‌کننده سرم نمکی)، گروه‌های دریافت‌کننده عصاره مشکگ در دوزهای ۰/۲۵، ۰/۵، ۱ و ۲ میلی‌گرم/کیلوگرم و گروه کنترل مثبت (دریافت‌کننده دیازپام به عنوان یک داروی ضد تشنج به میزان یک میلی‌گرم/کیلوگرم) تقسیم شدند.

### مقدمه

امروزه حدود ۰/۵ تا ۲٪ جمعیت جهان به بیماری صرع مبتلا بوده و از داروهای شیمیایی برای درمان آن استفاده می‌کنند. اگر چه با درمان‌های استاندارد می‌توان در ۷۰٪ موارد حملات تشنجی را کنترل نمود، ولی حدود ۳۰٪ بیماران دچار عود تشنج یا عوارض دارویی می‌شوند. از این رو با توجه به شیوع بالای بیماری و مشکلات ناشی از آن، انجام هر مطالعه‌ای برای درمان کامل یا کاهش عوارض درمان‌های فعلی ضروری به نظر می‌رسد<sup>[۱، ۲]</sup>.

در سال ۱۹۱۲ برای نخستین بار از داروی فنوباریتال برای درمان تشنج استفاده شد و پس از آن فنی‌توبین و سایر داروها به تدریج وارد عرصه درمان تشنج شدند. با توجه به گوناگونی انواع صرع که ممکن است مکانیزم ایجادکننده‌اش متفاوت از سایر انواع آن باشد، بعيد به نظر می‌رسد بتوان دارویی یافت که تمام انواع صرع را درمان

به عنوان داروی ضد تشنج دریافت کرد ( $p < 0.001$ ) نسبت به گروه کنترل معنی دار بود. دیرترین زمان شروع تشنج مربوط به گروه کنترل مثبت بود.

اثر عصاره مشگک بر مدت زمان تشنج تونیک: دوزهای مختلف عصاره مشگک مدت زمان تشنجات تونیک را کاهش داد که این کاهش در دوز یک میلی گرم بر کیلوگرم ( $p < 0.05$ ) و در دوز ۲ میلی گرم بر کیلوگرم با ( $p < 0.001$ ) نسبت به گروه کنترل معنی دار بود. گروه کنترل مثبت از این نظر نسبت به گروه کنترل، دارای کمترین مدت زمان تشنج تونیک بود ( $p < 0.001$ ).

اثر عصاره مشگک بر مدت تشنج تونیک- کلونیک: دوزهای مختلف عصاره مشگک، به صورت وابسته به دوز مدت تشنج تونیک- کلونیک را نیز کاهش داد که در دوز ۲ میلی گرم/کیلوگرم ( $p < 0.05$ ) در مقایسه با گروه کنترل معنی دار بود. گروه کنترل مثبت دارای کمترین مدت زمان تشنج تونیک- کلونیک بود ( $p < 0.001$ ).

اثر عصاره مشگک بر مدت کل تشنج: پیش‌درمانی با عصاره مشگک، زمان کل تشنج را به صورت وابسته به دوز کاهش داد که این کاهش در دوز ۰/۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم ( $p < 0.05$ )، در دوزهای ۰/۵ و یک میلی گرم بر کیلوگرم ( $p < 0.001$ ) و در دوز ۲ میلی گرم بر کیلوگرم ( $p < 0.001$ ) نسبت به گروه کنترل معنی دار بود. گروهی که به جای عصاره با دیازپام یک داروی ضد تشنج پیش‌درمانی شده بود دارای مدت زمان کل تشنج ۱۹/۳۷۵ ثانیه بود و نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی دار داشت ( $p < 0.001$ ).

اثر عصاره مشگک بر میزان مرگ و میر ناشی از تشنج: دوزهای مختلف عصاره، میزان مرگ و میر را در حیوانات کاهش داد که این کاهش در دوزهای ۱ و ۲ میلی گرم بر کیلوگرم ( $p < 0.001$ ) و در دوز ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم ( $p < 0.05$ ) نسبت به گروه کنترل معنی دار بود. بالاترین میزان محافظت از مرگ و میر در دوز یک میلی گرم بر کیلوگرم مشاهده شد. همچنین گروهی که با دیازپام پیش‌درمانی شده بود هیچ گونه تلفاتی در ۲۴ ساعت پس از تزریق پنتیلن تترازول نداشت (جدول ۱).

۳۰ دقیقه پس از تزریق این مواد، پنتیلن تترازول (شرکت سیگما؛ ایالات متحده) با دوز ۸۰ میلی گرم/کیلوگرم به صورت درون صفاقی تزریق و رفتارهای تشنجی حیوانات (زمان شروع تشنج در اندام قدامی و مدت تشنجات تونیک و کلونیک) به مدت نیم ساعت و مرگ و میر ناشی از تشنج در هر گروه تا ۲۴ ساعت بعد ثبت شد.

روش تهیه عصاره: بخش‌های هوایی گیاه مشگک توسط اساتید هرباریوم پژوهشکده گیاهان دارویی از ارتفاعات ۲۰۰ متری از استان کرمان جمع‌آوری و در سایه خشک شد و پس از آسیاب نمودن، ۲۰ گرم از پودر حاصله در حجم ۱۰۰ میلی لیتر از الکل ۷۰ درجه حل شد و سپس به مدت ۸ ساعت در دستگاه سوکسله قرار گرفت. عصاره جمع‌آوری شده سپس با عبور از کاغذ صافی واتمن شماره ۱، صاف شد و درون ظروف شیشه‌ای با حرارت  $37^{\circ}\text{C}$  قرار گرفت تا حلال آن بخار شود. باقی‌مانده عصاره خشک شده درون ظرف شیشه‌ای در یخچال نگهداری شد. در زمان لازم، پودر عصاره حاصله به میزان مورد نیاز با توجه به دوز مورد استفاده وزن شده و در محلول سرم نمکی به صورت روزانه حل و به موش‌ها تزریق می‌شد.

آنالیز آماری: پس از جمع‌آوری داده‌ها، با استفاده از آزمون کولموگروف- اسمیرنوف از نرمال بودن آنها اطمینان حاصل شد. داده‌ها با استفاده از آزمون واریانس یک طرفه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و برای مقایسه دوبه‌دوی گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی به کمک نرم افزار SPSS 16 استفاده شد.

## یافته‌ها

در همه گروه‌ها پس از تزریق پنتیلن تترازول و یک زمان نهفتگی کوتاه، تشنج روی داد.

اثر عصاره مشگک بر شروع تشنج در اندام قدامی: پیش‌درمانی با دوزهای مختلف عصاره مشگک موجب افزایش تاخیر در شروع حملات تشنجی شد که این افزایش در دوز ۲ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره ( $p < 0.05$ ) و گروه کنترل مثبت یعنی گروهی که دیازپام را

جدول ۱) مقایسه میانگین آماری نظاهرات مختلف رفتارهای تشنجی و فراوانی مرگ و میر ناشی از تشنج در گروه‌های مختلف

گروه کنترل	گروه مشگک ۰/۲۵	گروه مشگک ۰/۵	گروه مشگک ۱	گروه مشگک ۲	گروه دیازپام ۱
تاخیر در شروع تشنج (ثانیه)	۹۲/۳۷±۲۱/۵۰	۹۶/۵۰±۱۶/۰۰	۱۰۱/۴۰±۵/۸۵	*۱۱۶/۰۰±۱۸/۸۰	***۱۷۲/۳۷±۲۳/۱۱
مدت تشنج کلونیک (ثانیه)	۸۴/۴۲±۹/۲۶	۶۷/۷۵±۱۱/۲۰	*۶۱/۹۳±۸/۷۰	**۵۴/۳۷±۸/۶۰	***۱۳/۲۵±۳/۶۰
مدت تشنج تونیک- کلونیک (ثانیه)	۱۲۲/۲۵±۱۶/۸۰	۱۲۶/۲۵±۱۲/۸۶	۱۱۰/۷۰±۱۳/۶۰	*۹۶/۱۷±۵/۱۵	***۴/۸۷±۲/۲۰
مدت کل تشنج (ثانیه)	*۳۰۵/۶۰±۳۶/۵۰	**۲۷۱/۸۷±۲۲/۷۰	**۲۳۶/۵۰±۲۲/۶۰	***۱۴۸/۷۵±۲۳/۹۰	***۱۹/۳۷±۴/۲۰
مرگ و میر (درصد)	۴۹/۴	*۳۸/۶	**۲۲/۵	**۲۳/۲	صفر

\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$  در مقایسه با گروه کنترل

مناسبی برخوردار هستند، نشانه‌های تشنج را نیز کاهش داده و ممکن است بتوانند حملات صرعی را نیز مهار نمایند. در مورد مکانیزم اثر عصاره مشگک بر تخفیف اضطراب به وجود ترکیبات شبه بنزودیازپینی آن اشاره شده است [14]. بنزودیازپین‌ها در تثبیت سیستم عصبی نقشی اساسی بر عهده دارند و یکی از مکانیزم‌های اساسی بیشتر مواد با خاصیت ضد تشنجی، فعال‌سازی سیستم مهارتی گابائریک است [15].

مشگک دارای فلاونوئیدهایی است که از خود فعالیت شبه بنزودیازپینی نشان می‌دهند و یکی از آنها پنین است. با توجه

نتایج مطالعه ما نشان داد که تزریق درون صفاقی عصاره مشگک می‌تواند به صورت وابسته به دوز علائم تشنجی را در موش صحرایی کاهش دهد. در این مطالعه موثرترین دوز ۲ میلی گرم بر کیلوگرم بود. با بررسی متون، مقاله‌ای که نتایجی از اثر ضد تشنجی این گیاه را نشر داده باشد یافت نشد و لذا مطالعه ما در این زمینه پیشرو است. البته نزدیک به تحقیق حاضر، اثرات عصاره مشگک بر اضطراب بررسی شده و خواص ضد اضطرابی آن مورد تایید قرار گرفته است. اثبات شده که اغلب موادی که از اثر آرام‌بخشی

از محدودیت‌های این مطالعه کمبود اعتبار مالی بود که امکان بررسی غلظت‌های بیشتر را محدود ساخت. پیشنهاد می‌شود که تحقیقات تکمیلی برای شناسایی اجزای موثر آن بر صرع، انجام شود.

### نتیجه‌گیری

تزریق درون‌صفاقی عصاره هیدروآلکلی گیاه مشکک به‌طور موثری باعث کاهش تظاهرات تشنجی القا شده با پنتیلین‌تترازول در موش صحرایی نر نژاد ویستار می‌شود.

تشکر و قدردانی: از حمایت و همکاری دانشگاه خوارزمی و گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی قزوین در اجرای این پژوهش، صمیمانه قدردانی می‌شود.

تاییدیه اخلاقی: برای انجام مطالعه، ملاحظات اخلاقی مربوط به کار با حیوانات مصوب کمیته اخلاقی دانشگاه رعایت شد.

تعارض منافع: هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

سهم نویسندگان: فاطمه نیاستی (نویسنده اول) پژوهشگر اصلی و مجری (۲۵٪)؛ شهریانو عریان (نویسنده دوم) استاد راهنما (۲۵٪)؛ محمد صوفی‌آبادی (نویسنده سوم) نگارش مقاله (۲۵٪)؛ دلارام اسلیمی اصفهانی (نویسنده چهارم) مشاور (۲۵٪)

منابع مالی: بخشی از منابع مالی این مطالعه توسط دانشگاه خوارزمی و بقیه توسط محقق تامین شده است.

### منابع

- 1- Boon P, Vonck K, De Reuck J, Caemaert J. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. *Seizure*. 2001;10(6):55-48.
- 2- Dooley M, Plosker GL. Levetiracetam: A review of its adjunctive use in the management of partial onset seizures. *Drugs*. 2000;60(4):871-93.
- 3- Stasiukyniene V, Pilvinis V, Reingardiene D, Janauskaite L. Epileptic seizures in critically ill patients. *Medicina (Kaunas)*. 2009;45(6):501-7. [Lithuanian]
- 4- Piri H, Alimohammadi B, Saeedi F, Naderi M, Azhdari Zarmehri H. Anticonvulsant activity of hydroalcoholic extract of *Ziziphora tenuifolia* L. on pentylenetetrazol induced seizure in mice. *J Sabzevar Univ Med Sci*. 2016;23(1):151-60. [Persian]
- 5- Abbasnejad M, Sofiabadi M, Mostafavi A, Kooshki R, Yahyapour M. The effect of *Ducrosia anethifolia* (Dc.) boissessential oil on hot plate model of pain in adult male rats. *J Sabzevar Univ Med Sci*. 2014;21(5):761-8. [Persian]
- 6- Mahboubi M, Feizabadi MM. Antimicrobial activity of *Ducrosia anethifolia* essential oil and main component, decanal against methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *J Essent Oil Bear Plants*. 2009;12(5):574-9.
- 7- Haghi G, Safaei A, Safari J. Extraction and determination of the main components of the essential oil of *Ducrosia anethifolia* by gc and gc/ms. *Iran J Pharm Res*. 2004;3(Suppl 2):90-7. [Persian]
- 8- Stavri M, Mathew K, Bucar F, Gibbons S. Pangelin, an antimycobacterial coumarin from *Ducrosia anethifolia*. *Planta medica*. 2003;69(10):956-9.
- 9- Hajhashemi V, Rabbani M, Ghanadi A, Davari E. Evaluation of antianxiety and sedative effects of essential

به وجود این اجزا در عصاره مشکک می‌توان تا حد قابل توجهی اثر ضد تشنجی آن را توجیه نمود<sup>[9]</sup>. همچنین مشکک دارای ترکیبات پلی‌فنول با خاصیت ضد التهابی است<sup>[16]</sup> و اخیراً نشان داده شده است که مواد دارای خاصیت ضد التهابی اثر ضد تشنجی هم بروز می‌دهند. به این ترتیب ممکن است این ترکیبات عصاره نیز در کاهش تشنج سهم قابل توجهی داشته باشند<sup>[17]</sup>.

البته تحقیقات مرتبط با صرع نشان داده است که طیف وسیعی از ناقلین شیمیایی و یون‌ها با مکانیزم‌هایی که عمدتاً شناسایی شده‌اند در ایجاد صرع یا مهار آن دخالت دارند. ناقل عصبی گابا که مهم‌ترین آنها به حساب می‌آید از نورون‌های ارتباطی گاباژئیک ترشح شده و از طریق بازکردن کانال‌های یون کلر موجود در غشای پس‌سیناپسی گابا نوع A، موجب مهار حملات صرعی می‌شود<sup>[18]</sup>. همچنین در مورد چگونگی بروز حمله صرعی، اعتقاد بر این است که هر عاملی که باعث تغییر اختلاف پتانسیل بین داخل و خارج غشای نورون‌ها شود می‌تواند باعث صرع و تشنج شود<sup>[13, 18]</sup>. با در نظر گرفتن نقش پنتیلین‌تترازول و مکانیزم اثر اصلی آن یعنی مهار انتقال یونی گیرنده‌های گابا، احتمال دارد که ملکول‌های شیمیایی موجود در عصاره، با این انتقال تداخل نموده و در نتیجه موجب تضعیف تشنجات صرعی ناشی از پنتیلین‌تترازول شده‌اند. لذا با این فرض می‌توان اظهار نمود که عصاره مشکک می‌تواند تا حدودی باعث تثبیت غشای سلول شده و در نتیجه اثر تحریک‌پذیری نورون‌ها را کاهش دهد و منجر به تعدیل غلایم صرع شود<sup>[19]</sup>.

همچنین گزارش شده که گیاه مشکک آثار ضد دردی موثری داشته و اثر تسکینی خود را از طریق تحریک گیرنده‌های اوبیوئیدی سیستم اعصاب مرکزی اعمال می‌کند. از آنجایی که آگونیست‌های گیرنده‌های اوبیوئیدی اغلب موجب مهار ورود کلسیم به داخل نورون پس‌سیناپسی سیستم اعصاب مرکزی می‌شوند، بنابراین تحریک گیرنده‌های اوبیوئیدی نیز ممکن است در آثار ضد تشنجی آن دخالت داشته باشد<sup>[20, 21]</sup>. مضافاً اینکه برخی آنالوگ‌های پنین می‌توانند صرع یدوپاتیک را در موش‌های مستعد مهار سازند و به‌عنوان تقویت‌کننده‌های جریان کلرید ناشی از گیرنده‌های A (GABA) شناخته شده‌اند. بدین ترتیب حضور ترکیب‌های پنینی در عصاره در آثار ضد تشنجی گیاه مشکک موثر است<sup>[22]</sup>.

آزمایش‌های اولیه فیتوشیمیایی در مورد آلکالوئیدها، فلاونوئیدها، ساپونین‌ها و تانن‌ها که چهار گروه مهم از ترکیبات گیاهی هستند نشان داده که این گیاه دارای فلاونوئید و فاقد سه گروه دیگر است<sup>[23]</sup>. فلاونوئیدها نیز توانایی کنش متقابل با گیرنده‌های A مرکزی را دارند که مهار بیشتر انتقال‌های سیناپسی را میانجی‌گری می‌کنند و با ایجاد پتانسیل پس‌سیناپسی مهاری در ثبات سیستم عصبی نقش دارند، به‌طوری که نه‌تنها از ایجاد تشنج جلوگیری می‌کنند بلکه از گسترش فعالیت صرعی در سراسر قشر مغز نیز ممانعت به عمل می‌آورند<sup>[24]</sup>.

با بررسی فیتوشیمیایی ترکیب‌های موجود در عصاره مشکک مشخص شده که این گیاه دارای ساپونین است و ساپونین و پنین موجود در عصاره احتمالاً عامل اصلی خواب‌آوری آن هستند<sup>[25]</sup>. اثرات خواب‌آوری پنین ممکن است هم از طریق گیرنده‌های بنزودیازپینی و هم از طریق کاهش ره‌ایش دوپامین یا فعال کردن گیرنده‌های دوپامینی پس‌سیناپسی نوع D3 یا فعال کردن گیرنده پیش‌سیناپسی نوع D2 اعمال شود<sup>[26]</sup> که می‌بایست برای رد یا قبول هر یک از این مکانیزم‌ها مطالعات اختصاصی‌تری روی اثر ضد تشنجی عصاره گیاه مشکک و گیرنده‌های مختلف عصبی صورت گیرد.

- rats. *Physiol Pharma*. 2010;14(1):34-40. [Persian]
- 18- Lasoń W, Chlebicka M, Rejdak K. Research advances in basic mechanisms of seizures and antiepileptic drug action. *Pharmacol Rep*. 2013;65(4):787-801.
- 19- Sayyah M, Faraji H, Dehghani A, Bakhtiari H, Kamalinejad M, Narenjkar J. Screening of the anticonvulsant potential of some common medicinal plants of Iran in pentylenetetrazole and maximal electroshock seizure models in male mice. *Physiol Pharma*. 2011;15(1):66-71. [Persian]
- 20- Rebrov I, Karpova M, Andreev A, Kuzina O, Kalinina M, Abrosimov IY, et al. Effect of single injection of pentylenetetrazole in a subconvulsive dose on Cl-conductance of the GABAA-receptor complex. *Bull Exp Biol Med*. 2004;137(1):6-13.
- 21- Werz MA, Macdonald RL. Dynorphin reduces voltage-dependent calcium conductance of mouse dorsal root ganglion neurons. *Neuropept*. 1984;5(1-3):253-6.
- 22- Li K, Xu E. The role and the mechanism of  $\gamma$ -aminobutyric acid during central nervous system development. *Neurosci Bull*. 2008;24(3):195-200.
- 23- Janssen A, Scheffer J, Svendsen AB, Aynehchi Y. The essential oil of *Ducrosia anethifolia* (DC.) Boiss. *Pharm Weekbl*. 1984;6(4):60-157.
- 24- Chebib M, Johnston GA. GABA-activated ligand gated ion channels: Medicinal chemistry and molecular biology. *J Med Chem*. 2000;43(8):1427-47.
- 25- Jiang JG, Huang XJ, Chen J, Lin QS. Comparison of the sedative and hypnotic effects of flavonoids, saponins, and polysaccharides extracted from *Semen Ziziphus jujube*. *Nat Prod Res*. 2007;21(4):20-31.
- 26- Karimidokht SA, Oryan S, Parivar K. Anticonvulsant activity of ethanolic extract and aqueous fraction of *Launaea acanthodes* gum in comparison with diazepam in mice. *J Qazvin Univ Med Sci*. 2009;13(1):14-20. [Persian]
- oil of *Ducrosia anethifolia* in mice. *Clinics*. 2010;65(10):1037-42.
- 10- Agullo G, Gamet-Payraastre L, Fernandez Y, Anciaux N, Demigné C, Rémésy C. Comparative effects of flavonoids on the growth, viability and metabolism of a colonic adenocarcinoma cell line. *Cancer Lett*. 1996;105(1):61-70.
- 11- Wolfman C, Viola H, Paladini A, Dajas F, Medina JH. Possible anxiolytic effects of chrysin, a central benzodiazepine receptor ligand isolated from *Passiflora coerulea*. *Pharm Biochem Behav*. 1994;47(1):1-4.
- 12- Zanolli P, Avallone R, Baraldi M. Behavioral characterisation of the flavonoids apigenin and chrysin. *Fitoterapia*. 2000;7(Suppl 1):117-23.
- 13- Ghiasi S, Vaezi GH, Keramati K. Effects of ICV injection of alcoholic extract of *Hypericum Perforatum* on fear behavior in presence pentylenetetrazole (PTZ) in adult male rat. *J Ilam Univ Med Sci*. 2010;17(4):36-44. [Persian]
- 14- Avallone R, Zanolli P, Corsi L, Cannazza G, Baraldi M. Benzodiazepine-like compounds and GABA in flower heads of *Matricaria chamomilla*. *Phytother Res*. 1996;10:177-9.
- 15- Duarte FS, Marder M, Hoeller AA, Duzzioni M, Mendes BG, Pizzolatti MG, et al. Anticonvulsant and anxiolytic-like effects of compounds isolated from *Polygala sabulosa* (Polygalaceae) in rodents: In vitro and in vivo interactions with benzodiazepine binding sites. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;197(3):60-351.
- 16- Cadirci E, Suleyman H, Gurbuz P, KruuzumUA, Guvenalp Z, Demirezer L. Anti-inflammatory effects of different extracts from three *Salvia* species. *Turk J Biol*. 2011;35:59-64.
- 17- Garavand S, Keramati K, Zendeheel M, Jadidoleslami M, Garavand S. Effect of intracerebroventricular injection of flunixin meglumine on PTZ-induced seizures in male