

بررسی اثر عصاره گیاه بادرنجبویه بر تشنجات صرعی ناشی از تزریق پنتیلن ترازول در موش صحرایی

دکتر مجید محمودی^۱، دکتر محمودرضا حیدری^۲ و دکتر علیرضا ظهور^۳

خلاصه

بادرنجبویه با نام علمی *Melissa officinalis* گیاه دارویی شناخته شده‌ای است که تاکنون اثرات آرام‌بخشی، ضد درد، خواب‌آوری، ضد میکروبی و ضد ویروسی آن مورد مطالعه قرار گرفته است. در مطالعه حاضر، اثر عصاره این گیاه بر تشنجات صرعی ناشی از تزریق پنتیلن ترازول (PTZ) در موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفت. ابتدا موش‌های صحرایی از طریق تزریق داخل صفاقی با غلظت‌های مختلف عصاره پرکوله این گیاه، پیش درمان شدند. بعد از فاصله زمانی معین جهت ایجاد تشنجات صرعی در حیوان، از تزریق سیستمیک PTZ با دوز بالا (۹۰ mg/kg) استفاده گردید. گروه شاهد با سرم فیزیولوژی و گروه شاهد مثبت با داروی شناخته شده دیازپام که در درمان صرع مورد استفاده قرار می‌گیرد، پیش درمان شدند. میزان اثربخشی عصاره در پیشگیری از علائم تشنج بر اساس افزایش زمان نهفتگی قبل از شروع علائم تشنج و یا افزایش در تأخیر بروز مراحل مختلف روند تشنج و یا کاهش در میزان مرگ و میر حیوانات هر گروه اندازه‌گیری گردید. نتایج بررسی نشان داد که در گروه‌های مورد آزمون که با عصاره گیاه پیش درمان شده بودند، میانگین تأخیر در بروز مراحل مختلف تشنج نسبت به مرحله مشابه‌شان در گروه شاهد افزایش یافت و این افزایش تأخیر در بروز موج تشنجی و انقباضات میوکلونیک در گروه حیواناتی که به میزان ۵۰ mg/kg عصاره دریافت نموده بودند، مشابه گروه دیازپام و در مقایسه با گروه شاهد از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0/05$). از طرفی میزان مرگ و میر در گروه حیواناتی که با غلظت ۵۰ mg/kg عصاره پیش درمان شده بودند، نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری را نشان داد ($P < 0/05$). میزان مرگ و میر در گروه سرم فیزیولوژی ۸۸٪، در گروه ۵۰ mg/kg، ۱۳٪ و در گروه دیازپام صفر درصد بود. نتایج حاصله نشان دهنده تأثیر عصاره پرکوله گیاه بادرنجبویه به صورت پیش درمانی در تعدیل علائم تشنج ناشی از تزریق پنتیلن ترازول در موش صحرایی است.

واژه‌های کلیدی: بادرنجبویه، صرع، پنتیلن ترازول، موش صحرایی

مقدمه

بیماری صرع شایع ترین اختلال عصبی پس از سکته مغزی است. بر اساس آمار موجود شیوع صرع در دنیا در حدود ۰/۵ درصد است که این رقم در کودکان به ۱/۵ درصد می‌رسد (۳). این بیماری به اشکال مختلف در انسان ظاهر می‌گردد. در این بیماری عمل مغز دچار اختلال می‌گردد و با علائمی مختلط، ناگهانی، زودگذر و عود کننده همراه است که معمولاً سطح هوشیاری انسان دچار اختلال می‌گردد (۳، ۱۲).

بادرنجوبه گونه‌ای از گیاهان دارویی و جزء تیره نعناع است. گیاهی است پایا، اندکی کرکدار، به ارتفاع ۳۰ تا ۸۰ سانتی‌متر که در کنار پرچین‌ها، در حاشیه جنگل‌ها و زمین‌های سایه‌دار اغلب به حالت وحشی و خودرو می‌روید (۴، ۸). قسمت مورد استفاده این گیاه برگ و سر شاخه‌های جوان و گلدار آن می‌باشد (۱، ۲). پرورش این گیاه در زمانهای قدیم به منظور استفاده درمانی در بین ملل مختلف معمول بوده است (۵، ۱۰). تاکنون تحقیقاتی در مدل‌های حیوانی بر روی اثرات آرام‌بخشی، ضد دردی، خواب‌آوری و همین‌طور اثرات ضد هورمونی، ضد ویروسی و ضد میکروبی این گیاه صورت گرفته است (۶، ۱۳، ۲۶، ۱۹، ۲۰، ۲۳، ۲۵). در طب سنتی از آن به عنوان دارویی نیرو دهنده، مفرح، ضد تشنج، آرام کننده و ضد اسپاسم‌های روده‌ای نام برده شده (۸، ۹، ۱۰) و در ناراحتی‌های عدیدیه‌ای از آن استفاده می‌شده است. ابوعلی سینا، طبیب و فیلسوف حاذق ایرانی برای آن اثر تقویت نیروی حیاتی قائل بوده و چنین بیان داشته که با مصرف آن ناراحتی‌های عصبی از بین می‌رود و آن را دارویی آرام‌بخش خوانده است (۸) دیگر دانشمندان آن را برای رفع حالت مالیخولیایی، هیستری، تشنج، سرگیجه، سردرد، خستگی‌های روحی، ضعف حافظه و درد معده توصیه نموده‌اند (۵، ۸، ۹، ۲۴). همین‌طور اسانس این گیاه ضد تشنج و آرام‌کننده است (۹). با توجه به مدارک موجود در خصوص اثر درمانی این گیاه بر سیستم عصبی و اینکه به عنوان دارویی ضد تشنج معرفی گشته و همین‌طور با توجه به اینکه داروهای صناعی با تمام کارایی می‌توانند اثرات سوء و نامطلوب بسیاری به همراه داشته باشند، لذا در این کار تجربی اثر پیش‌درمانی با عصاره این گیاه در جلوگیری از روند تشنجات صرعی ایجاد شده توسط دوز بالای PTZ در موش صحرایی، مورد بررسی قرار گرفت. بدین منظور از عصاره تهیه شده این گیاه به طریق پرکوله استفاده شد. بررسی در دو مرحله پیش‌آزمون و آزمون انجام گرفت. مرحله پیش‌آزمون جهت یافتن دوز مناسب عصاره و فاصله زمانی بین تجویز عصاره و تزریق ماده تشنج‌زا (PTZ) و

همین‌طور بهترین راه تجویز عصاره (خوراکی و یا تزریقی داخل صفاقی) صورت گرفت. بر اساس نتایج حاصل از این مرحله، در مرحله آزمون سه غلظت مختلف ۴۰، ۵۰ و ۷۰ میلی‌گرم عصاره به ازاء هر کیلوگرم از وزن بدن حیوان مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

۱- حیوانات و شرایط آزمایش: در این تحقیق از موش صحرایی ماده نژاد wistar به وزن تقریبی ۱۶۰ تا ۲۱۰ گرم که از انستیتو رازی حصارک کرج خریداری شده بودند، استفاده شد. موش‌ها در اتاق حیوانات مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی کرمان نگهداری شدند. حیوانات در دستجات سه‌تایی در هر قفس و در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، دمای ۲۱ تا ۲۵ درجه سانتی‌گراد و دسترسی آزاد به آب و غذای آماده استاندارد، مورد مراقبت قرار گرفتند. از هر موش فقط برای یک بار آزمایش استفاده شد و تمامی آزمایشات بین ساعت ۸ الی ۱۳ صورت گرفت.

۲- عصاره‌گیری: عصاره‌گیری به دو روش پرکولاسیون و ماستراسیون (تهیه عصاره آبکی) انجام گرفت که در هر دو روش از متانول ۸۰ درصد به عنوان حلال استفاده گردید (۷، ۱۱). در روش پرکولاسیون ابتدا برگها و سرشاخه‌های گیاه را با استفاده از هاون خوب آسیاب نموده و سپس به کمک الک مخصوص (Mesh size 40) به صورت پودر درآورده شد. ۵۰ گرم از پودر تهیه شده داخل بشر بزرگی ریخته و به آن متانول ۸۰ درصد افزوده شد. پس از مدت ۲۴ ساعت محلول به درون پرکولاتور منتقل و بر روی آن یک کاغذ صافی همراه با یک قطعه شیشه گذاشته شد. پس از اضافه نمودن متانول ۸۰ درصد بعنوان حلال، شیر پرکولاتور تا حدی که سرعت جریان حلال ۲ تا ۳ قطره در دقیقه باشد، باز شد. پس از اطمینان از پایان عمل پرکولاسیون (حدود ۷۲ ساعت بعد)، عصاره با استفاده از دستگاه تغلیظ در خلأ غلیظ گردید و در داخل آون با حرارت ۴۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد تا عصاره کاملاً خشک شود (۷، ۱۱).

۳- روش تهیه محلول عصاره: جهت تولید محلول عصاره از سرم فیزیولوژی استریل استفاده گردید. در تهیه دوزهای مختلف (۱۰ یا ۱۰۰۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم از وزن بدن حیوان) محلول‌های عصاره طوری تهیه می‌شد که هر موش حدوداً ۰/۵ میلی‌لیتر محلول تزریقی دریافت نماید. گروه شاهد حجم مشابه‌ای از سرم فیزیولوژی استریل دریافت نمود. تمام تزریقات به طریق داخل صفاقی انجام گرفت.

۴، ۵۰ و ۷۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن حیوان).
 ۲- گروه شاهد مثبت متشکل از ۸ سر موش که به جای عصاره، داروی Diazepam که داروی انتخابی جهت درمان صرع می‌باشد با غلظت ۲mg/kg دریافت نمودند (۱۴).
 ۳- گروه شاهد متشکل از ۸ سر موش که به جای عصاره، حجم مشابه‌ای از سرم فیزیولوژی استریل دریافت نمودند.

روش‌های آماری

جهت مقایسه میانگین زمانهای وقوع مراحل مختلف تشنج از آزمون Kruskal-Wallis و برای مقایسه دو به دو میانگین زمان‌های وقوع از آزمون Tukey و جهت مقایسه فراوانی وقوع علائم از آزمون Fisher's exact استفاده گردید. از نمودار کاپلان - مایر جهت نمایش زمان‌های وقوع مراحل تشنج بهره گرفته شد.

نتایج

روند پاسخگویی حیوانات در گروه شاهد بعد از تزریق PTZ شامل یک زمان نهفتگی کوتاه بود که در این مدت حیوانات هیچگونه واکنشی را نشان نمی‌دادند. سپس علائم اولیه در آنها ظاهر گشت که به صورت کشیدن بدن و یا دست و پا (writhing) و سپس ایجاد موج تشنجی در تمام بدن حیوان بود. بعد از آن انقباضات میوکلونیک (myoclonic jerks) و بالاخره تشنجات عمومی تونیک - کلونیک مشاهده شد که منجر به خم شدن و یا برگشتن حیوان بر روی یک طرف بدن بود. تزریق عصاره قبل از تزریق سیستمیک PTZ سبب تأخیر در بروز این علائم در مقایسه با گروه شاهد گردید. میانگین تأخیر زمانی بروز هر یک از این علائم در سه گروه آزمون، شاهد و شاهد مثبت در جدول ۱ نشان داده شده است. به طوری که مشاهده می‌شود، میانگین تأخیر زمانی این چهار مرحله نسبت به مرحله مشابه‌شان در گروه شاهد افزایش یافته و این افزایش در بعضی از مراحل در گروه حیواناتی که به میزان ۵۰mg/kg عصاره دریافت نموده بودند، مشابه اثر دیازپام و نسبت به گروه شاهد از نظر آماری معنی‌دار بود. غلظت مذکور باعث افزایش معنی‌دار در تأخیر پیدایش موج تشنجی و انقباضات میوکلونیک نسبت به گروه شاهد که به جای عصاره سرم فیزیولوژی دریافت نموده بودند، گردید (جدول ۱). در حالی که داروی دیازپام چنین افزایش معنی‌داری را بر روی پدیده writhing ایجاد نمود (جدول ۱). همین‌طور حیوانات گروهی که با دوز ۵۰mg/kg عصاره پیش‌درمان شده بودند، در پنج مورد در پاسخ به تزریق PTZ، مرحله تونیک - کلونیک را بروز دادند و عدم ظهور این مرحله در مقایسه با گروه شاهد معنی‌دار بود

۴- ایجاد تشنج: جهت ایجاد تشنج از پنتیلن تترازول (PTZ) (سیگما) استفاده گردید. PTZ با دوز ۹۰mg/kg به طور سیستمیک (تزریق داخل صفاقی) تزریق گردید (۱۵). غلظت مذکور جهت ایجاد تشنجات صرعی مناسب بود و در ۹۰ درصد موارد منجر به مرگ حیوان می‌گردید. فاصله زمانی بین تزریق عصاره و تزریق PTZ ۳۰ دقیقه منظور گردید. حیوانات بعد از تزریق PTZ حداقل به مدت ۲۰ دقیقه مورد مشاهده قرار گرفتند. پاسخ‌های تشنجی حیوانات به صورت زیر طبقه‌بندی شدند: مرحله صرغ، عدم پاسخ؛ مرحله یک، writhing (کشیدن بدن و یا کشیدن اندام‌های جلویی)؛ مرحله دو، ایجاد موج تشنجی در تمام بدن؛ مرحله سه، انقباضات میوکلونیک؛ مرحله چهار، خم شدن یا برگشتن بر روی یک طرف بدن یا بروز تشنجات عمومی تونیک - کلونیک (۱۲).

میزان اثربخشی عصاره در پیش‌گیری علائم تشنج بر اساس متغیرهای زیر بود.

- ۱- زمان نهفتگی و یا میزان تأخیر در بروز هر یک از مراحل روند تشنج
- ۲- مراحل مشاهده شده در هر حیوان
- ۳- آخرین مرحله مشاهده شده در هر حیوان
- ۴- درصد مرگ و میر در هر گروه
- ۵- روش بررسی: این مطالعه در دو مرحله پیش آزمون و آزمون صورت گرفت.

مرحله پیش آزمون: این مرحله جهت تعیین دوز مناسب عصاره و تعیین فاصله زمانی بین تزریق عصاره و تزریق PTZ و همین‌طور روش مناسب تجویز عصاره (خوراکی و یا تزریق داخل صفاقی) انجام پذیرفت. در این مرحله موش‌های صحرائی در گروه‌های سه‌تایی مورد بررسی قرار گرفتند. جهت تعیین دوز مناسب از غلظت کم عصاره (۱۰mg/kg) بررسی آغاز شد و غلظت عصاره به صورت لگاریتمی افزایش داده شد و در هر غلظت میزان اثربخشی عصاره اندازه‌گیری شد. سپس غلظت‌های مختلف بین دو غلظت مؤثر بررسی شد تا بهترین دوز مناسب تعیین گردد. همین‌طور در هر غلظتی، فاصله زمانی بین تزریق عصاره و تزریق PTZ بعنوان متغیر دوم در نظر گرفته شد و سه فاصله زمانی ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه مورد بررسی قرار گرفت تا فاصله زمانی مناسب تعیین گردد. همین‌طور هر دو روش تجویز عصاره خوراکی و یا تزریق داخل صفاقی مورد آزمون قرار گرفت.

مرحله آزمون: در این مرحله موش‌ها در گروه‌های ۸ تایی به شرح زیر مورد بررسی قرار گرفتند.

- ۱- سه گروه ۸ تایی جهت بررسی ۳ غلظت مختلف عصاره

حدود ۸۷/۵ درصد بود که این رقم در گروه حیواناتی که با دوز ۵۰mg/kg عصاره پیش‌درمان شده بودند، به ۱۲/۵ درصد کاهش یافت و در گروه حیوانات شاهد مثبت به صفر درصد رسید (جدول ۳).

در حالیکه داروی دیازپام به طور معنی‌دار باعث عدم ظهور مرحله انقباضات میوکلونیک گردید (جدول ۲). میانگین تأخیر در بروز مراحل مختلف تشنج در دو گروهی که با ۴۰mg/kg و یا ۷۰mg/kg عصاره پیش‌درمان شده بودند با گروه شاهد تفاوت معنی‌داری را نشان نداد ($P > 0.05$). از طرفی میزان مرگ و میر در گروه شاهد

جدول ۱: میانگین \pm خطای معیار تأخیر زمانی در بروز مراحل مختلف تشنج پس از تزریق PTZ بر حسب ثانیه در گروه‌های مختلف موش صحرایی

گروه ه (سرم فیزیولوژی)	گروه د دیازپام	گروه ج ۷۰mg/kg	گروه ب ۵۰mg/kg	گروه الف ۴۰mg/kg	گروه‌های مورد آزمون مراحل تشنج
۵۵/۶ \pm ۲/۲	۷۹/۵ \pm ۷/۵ ^o	۶۶/۶ \pm ۲/۱	۶۹/۷ \pm ۳/۸	۵۸/۷ \pm ۲/۳	Writhing
۵۹/۲ \pm ۲/۳	۹۳/۶ \pm ۱۲/۷	۷۸/۶ \pm ۲/۴	۱۰۳/۸ \pm ۱۶/۵ ^o	۶۲/۲ \pm ۲/۳	Tremors
۶۵ \pm ۲/۵	۷۲/۳ \pm ۶/۵	۸۷/۵ \pm ۵/۴	۱۰۳/۱ \pm ۱۰/۷ ^o	۷۶/۲ \pm ۹/۶	Myolonic Jerk
۸۲/۵ \pm ۳/۳	۱۰۴/۲ \pm ۱۵/۲	۹۳/۸ \pm ۵/۳	۱۰۴/۲ \pm ۳/۸	۷۵/۱ \pm ۳/۲	Tonic-clonic

$P < 0.05$ در مقایسه با گروه شاهد.

جدول ۲: میزان ظهور مراحل مختلف روند تشنج بعد از تزریق PTZ در گروه‌های مورد آزمون

سرم فیزیولوژی		دیازپام		۷۰mg/kg		۵۰mg/kg		۴۰mg/kg		گروه‌های مورد آزمون مراحل تشنج
درصد عدم ظهور	میزان وقوع	درصد عدم ظهور	میزان وقوع	درصد عدم ظهور	درصد وقوع	درصد عدم ظهور	درصد وقوع	درصد عدم ظهور	درصد وقوع	
۰	۱۰۰	۰	۱۰۰	۱۲/۵	۸۷/۵	۱۲/۵	۸۷/۵	۱۲/۵	۸۷/۵	writhing
۰	۱۰۰	۲۵	۷۵	۲۵	۷۵	۲۵	۷۵	۵۰	۵۰ ^o	تشنج عمومی
۰	۱۰۰	۶۲/۵	۳۷/۵	۰	۱۰۰	۱۲/۵	۸۷/۵	۰	۱۰۰	انقباضات میوکلونیک
۰	۱۰۰	۲۵	۷۵	۰	۱۰۰	۳۷/۵	۶۲/۵ ^o	۱۲/۵	۸۷/۵	انقباضات تونیک - کلونیک

$P < 0.05$ در مقایسه با گروه شاهد.

جدول ۳: میزان محافظت از مرگ در مقابل تزریق سیستمیک PTZ در گروه‌های موش صحرایی که با غلظت‌های مختلف عصاره گیاه پیش‌درمان شده‌اند

گروه حیوانات مورد آزمون	درصد مرگ و میر	درصد محافظت از مرگ	خطر نسبی
۴۰ mg/kg	۶۲/۵	۳۷/۵	۰/۷۱
۵۰ mg/kg	۱۲/۵*	۸۷/۵	۰/۱۴
۷۰ mg/kg	۵۰*	۵۰	۰/۵۷
دiazepam	۰	۱۰۰	۰
سرم فیزیولوژی	۸۷/۵	۱۲/۵	۱

* $P < 0/05$ در مقایسه با گروه شاهد

مختلف تجویز عصاره مورد آزمون قرار گرفت. نتایج نشان داد که غلظت ۵۰ mg/kg عصاره بهترین اثر پیشگیری کننده را دارا است و با این غلظت عصاره، گروه مورد آزمون در پدیده موج تشنجی و انقباضات میوکلونیک با گروه شاهد اختلاف معنی داری نشان داد (جدول ۱). به علاوه میزان محافظت از مرگ از ۱۲/۵ درصد در گروه شاهد به ۸۷/۵ درصد در گروه مورد افزایش داشت (جدول ۳) که از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0/05$). این بررسی نشان داد که اثر عصاره در پیشگیری علائم تشنج وابسته به دوز نبوده و شاید این امر به این علت باشد که متابولیت‌های حاصل از عصاره در بدن حیوان دارای اثرات ضد تشنجی هستند و غلظت‌های بالاتر ممکن است اثر سمی داشته باشد. در مورد چگونگی پیدایش صرع اعتقاد بر این است که هر عاملی که باعث تغییر اختلاف پتانسیل بین داخل و خارج غشاء نورون گردد، می‌تواند باعث صرع شود (۳). با این فرض می‌توان اظهار نمود که عصاره می‌تواند تا حدودی باعث تثبیت غشاء سلول شده و در نتیجه اثر تحریک‌پذیری نورون‌ها را کاهش داده و منجر به تعدیل علائم صرع گردد.

از طرفی با توجه به نقش گیرنده‌های NMDA در ایجاد تشنجات صرعی (۱۸،۲۲) و همین‌طور با در نظر گرفتن نقش PTZ و مکانیسم اثر آن که باعث افزایش انتقال میانجی‌های عصبی در این گیرنده‌ها می‌گردد (۱۷)، احتمال دارد که مولکول‌های شیمیایی موجود در عصاره در این انتقال تداخل نموده و کاهش آن را باعث شده‌اند و در نتیجه منجر به تضعیف تشنجات صرعی ناشی از PTZ گردیده‌اند که البته اثبات این فرضیه نیاز به مطالعه دقیق‌تری دارد. اطلاعات موجود در مورد ترکیب شیمیایی عصاره این گیاه، ماده مسؤوّل ضد تشنجی بودن عصاره را به ما نشان نمی‌دهد، ولی تحقیقاتی که بر روی ترکیب شیمیایی عصاره گیاهان دارویی دیگر به عمل آمده، نشان دهنده وجود اسید کافئیک است که در عصاره این گیاه نیز یافت می‌شود و اثرات ضد تشنجی برای آن قائل شده‌اند (۲۱).

در ادامه این مطالعه نیاز به بررسی‌های فارماکولوژیک جهت جدا نمودن ترکیبات مؤثره در عصاره و یارده هرگونه اثر جانبی و سمی آن می‌باشد. هر چند در این تحقیق حتی دوزهای بالای عصاره، بدون اینکه آثار سمی مشهودی در موش صحرایی ایجاد نماید، بکار برده شدند.

با توجه به نتایج این مطالعه می‌توان چنین بیان داشت که عصاره پرکوله گیاه بادرنجبویه در پیشگیری از ظهور علائم تشنج ناشی از تزریق پنتیلن تترازول در موش صحرایی مؤثر است که مکانیسم دقیق آن نیاز به بررسی بیشتر دارد.

بحث

صرع یکی از شایع‌ترین اختلالات عصبی در انسان می‌باشد. بر اساس آمار میزان ابتلاء به این بیماری به طور متوسط یک درصد کل جمعیت دنیا گزارش شده است (۳). از این رو با توجه به شیوع بالای این بیماری و عوارض و مشکلاتی که برای انسان ایجاد می‌کند، هر نوع مطالعه‌ای جهت درمان، کاهش شیوع و یا ممانعت از ایجاد عوارض آن بسیار مفید و ضروری به نظر می‌رسد.

هدف از این تحقیق بررسی اثر عصاره گیاه بادرنجبویه بر تشنجات صرعی در الگوی حیوان آزمایشگاهی بود. بدین منظور از موش صحرایی و از ماده تشنج‌زای پنتیلن تترازول استفاده گردید. پنتیلن تترازول با دوز ۹۰ mg/kg روند کامل تشنجات صرعی را در موش صحرایی ایجاد نموده و اکثراً به مرگ حیوان منجر می‌گردد. تعدیل و یا کاهش اثرات تشنجی PTZ در حیوانات آزمایشگاهی توسط یک دارو، بهترین روش ارزیابی اثرات ضد تشنجی آن می‌باشد. در این مطالعه، عصاره گیاه به صورت پیش‌درمانی و قبل از تزریق PTZ به صفاق موش تزریق گردید. نتایج نشان داد که عصاره می‌تواند بر روند تشنج ناشی از PTZ اثر گذاشته و مراحل مختلف آن را تعدیل نماید. اثر حفاظتی عصاره در بعضی از مراحل روند تشنج نظیر کاهش در میزان مرگ و میر حیوانات از نظر آماری معنی دار ($P < 0/05$) و قابل مقایسه با اثر Diazepam بود (جدول ۲). هر چند بر بعضی از مراحل روند تشنج نظیر مرحله تونیک - کلونیک اثر قابل ملاحظه‌ای نداشت. در این بررسی غلظت‌های مختلف عصاره و همین‌طور روش‌های

سپاسگزاری

امکانات آزمایشگاهی و فضای مناسب سپاسگزاری می‌گردد، همچنین از زحمات خانم تاج‌پری کلاتری‌پور، آقای مجید اسدی و خانم‌ها آذری و ایرانبار صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

بدین وسیله از حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان به واسطه نصیب و نقل هزینه‌های طرح و از مرکز تحقیقات علوم اعصاب به دلیل فراهم نمودن

Summary

Experimental Study to Evaluate the Pretreatment of Melissa Officinalis Extract Against Lethal Seizures Induced by Pentylentetrazole in Wistar Rats

M. Mahmoodi, PhD¹., M.R. Heidari, PhD²., and A.R. Zohoor, PhD³.

1. Assistant Professor of Microbiology, 2. Assistant Professor of Pharmacology and Toxicology, 3. Assistant Professor of Epidemiology, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran

Melissa officinalis is a well known medicinal plant. Different studies performed in mice have shown the sedative, hypnotic, analgesic, antiviral and antimicrobial effects of this plant. The present investigation was undertaken to evaluate the effect of percolated extract of this plant against lethal seizure induced by intraperitoneal injection of pentylentetrazole (PTZ) in wistar rats. The study was performed on three groups of animals pretreated with different doses of extract via intraperitoneal injection. After 30 minutes each animal received high dose of PTZ (90 mg/kg) for induction of lethal seizure. The control group received normal saline. In addition a positive control group pretreated with diazepam, a well known drug in the treatment of seizure, was used for comparison. The efficacy of the extract to protect the animals against lethal seizure was based on the latency of the appearance of the first sign of seizure or the latency of the different epileptic manifestations and decrease of mortality rate in each group. The results showed that various epileptic manifestations are delayed in diazepam pretreated animals and extract compared with control group. The dose of 50 mg/kg of the extract appeared to be significantly effective on the tremors and the myoclonic jerks of epileptic manifestations ($P < 0.05$). In addition the mortality rate was significantly reduced in pretreated animals with this dose compared with control group ($P < 0.05$). Mortality rate was 88% in saline group, 13% in 50mg group and zero percent in diazepam group. The results indicated that the extract of Melissa officinalis possesses anticonvulsant property.

Key words: *Melissa officinalis, Seizure, Pentylentetrazole, Anticonvulsant activity, Rat*

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2001; 8(2): 88-94

منابع

- آزادبخت، محمد: رده‌بندی گیاهان دارویی. چاپ اول. مؤسسه فرهنگی انتشاراتی نیمورزاده (نشر طبیب)، تهران، ۱۳۷۸، ص ۹۳، ۲۶۵
- آئینه‌چی، یعقوب: مفردات پزشکی و گیاهان دارویی. مؤسسه انتشارات و چاپ دانشگاه تهران، تهران، ۱۳۷۰، ص ۲۷، ۳۱، ۳۵.
- ارضی، اردشیر و گله‌دار، فرزانه: بررسی دیدگاه‌های تازه در دارو درمانی اپی‌لیسی، چاپ اول. انتشارات معاونت پژوهشی وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی (چاپ فرهنگ)، اهواز، ص ۱۴، ۱۵، ۲۱۳.
- استادی مقدم، کاظم: فرهنگ دارویی - گیاه درمانی. انتشارات لوح دانش، تهران، سال ۱۳۷۸، ص ۴۹.
- امین، غلامرضا: گیاهان دارویی سنتی ایران. جلد اول. انتشارات معاونت پژوهشی وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی (چاپ فرهنگ)، تهران، ۱۳۷۰، ص ۴۲-۴۳.

۶. حیدری، محمودرضا و دربان، مریم: ارزیابی اثر ضد درد عصاره متانولی گیاه بادرنجبویه با آزمایش در موش Tail-flick سوری. فیزیولوژی و فارماکولوژی. جلد ۳، شماره ۱، ۱۳۷۸، ص ۸۷-۸۱.
۷. حیدری، محمود رضا؛ اسدی پور، علی؛ سپهری، غلامرضا؛ عطاپور، نفیسه و اسماعیل زاده، فاطمه: بررسی اثر ضد دردی عصاره گیاه آیسون به روش Tail- Fielk و فرمالین در موش سوری. مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی بابل، ۱۳۷۸، سال اول، شماره ۳، ص ۴۲-۵۱.
۸. زرگری، علی: گیاهان دارویی. جلد ۴. نشر مؤسسه انتشارات و چاپ دانشگاه تهران، تهران، ۱۳۷۱، ص ۷۷-۸۲.
۹. ژان و لاک و ژیری استودولا: گیاهان دارویی. ترجمه: ساعد زمان. چاپ سوم، انتشارات ققنوس، تهران، ۱۳۷۶، ص ۳۲-۳۴ و ۲۳۱.
۱۰. صمصام شریعت، هادی و معطره فریریز: درمان با گیاه. چاپ اول، انتشارات مشعل، اصفهان، ۱۳۶۶، ص ۱۵۵، ۱۷۱، ۲۰۳.
۱۱. صمصام شریعت، هادی و معطره فریریز: عصاره گیری و استخراج مواد مؤثره گیاهان دارویی و روش های شناسایی آنها. انتشارات مانی، ۱۳۷۱، ص ۲۱-۱۰.
۱۲. عطاپور، نفیسه؛ کلانتری پور، ناز پری و فتح الهی، یعقوب: بررسی نقش گیرنده های NMDA در اثرات حاد دگرگامنازون بر روند صرع زائی و یادگیری در موش صحرائی. طرح تحقیقاتی شماره ۳۱۹ دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی - کرمان، ص ۲ و ۴.
13. Aufmkolk M, kohrle J, Gumbinger H, Winterhoff H and Hesch RD. Antihormonal effects of plant extracts: Iodothyronine deiodinase of rat liver is inhibited by extracts and secondary metabolites of plants. *Horm Metab Res* 1984; 16(4): 188-192.
14. Becker A, Tiedge A and Grecksch GA. Diazepam-its effects on the development of pentylenetetrazol kindling, related learning impairments, and neuronal cell loss. *Pharm Res* 1997; 35(1): 27-32
15. De Feo MR, Mecarelli O, Ricci G, Rina MF. Effects of carbamazepine on Bicuculline and Pentylenetetrazol-induced seizures in developing rats. *Brain Dev* 1991; 13(5): 343-347.
16. Dimitrova Z, Dimov B, Manolova N, Pancheva S, Ilieva D and Shishkov S. Antiherpes effect of *Melissa officinalis* L. extracts. *Acta Microbiol Bulg* 1993; 29: 65-72.
17. East SJ, Garthwaite J. NMDA receptor activation in rat hippocampus induces cyclic GMP formation through the L-arginine-nitric oxide pathway. *Neurosci Lett* 1991; 123(1): 17-19.
18. Holmes KH, Bilkey DK, Laverty R and Goddard GV. The N-methyl-D-aspartate antagonists aminophosphonovaleate and carboxypiperazin phosphonate retard the development and expression of kindled seizures. *Brain Res* 1990; 506(2): 227-235.
19. Koytchev R, Alken RG and Dundarov S. Balm mint extract (Lo-701) for topical treatment of recurring herpes labialis. *Phytome* 1999; 6(4): 225-230.
20. Larrondo JV, Agut M, Calvo-Torras MA. Antimicrobial activity of essences from labiates. *Microbios* 1995; 82(332): 171-172.
21. Morelli I. Constituents and uses of *Melissa officinalis*. *Boll Chim Farm* 1977; 116(6): 334-340.
22. Sato K, Morimoto K and Okamoto M. Anticonvulsant action of a noncompetitive antagonist of NMDA receptors (MK-801) in the kindling model of epilepsy. *Brain Res* 1988; 463: 12-20.
23. Soulimani R, Fleurentin J, Mortier F, Misslin R, Derrieu G and Pelt JM. Neurotropic action of the hydroalcoholic extract of *Melissa officinalis* in the mouse. *Planta Med* 1991; 57(2): 105-109.
24. Wake G, Court J, Pickering A, Lewis R, Wilkins R and Perry E. CNS acetylcholine receptor activity in European medicinal plants traditionally used to improve failing memory. *J Ethnopharmacol* 2000; 69(2): 105-114.
25. Yamasaki K, Nakano M, Kawahata T et al. Anti- HIV-1 activity of herbs in Labiatae. *Biol Pharm Bull* 1998; 21(8): 829-833.