Archive of SID

● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دورهٔ یازدهم، شماره ۲، ص ۱۰۸-۱۰۰، ۱۳۸۳

مقالهٔ پژوهشی

بررسی اثر عصاره متانولی سنبل‌الطیب (*Valeriana officinalis*) بر تشنج ناشی از پیکروتوکسین در موش سوری

دکتر محمودرضا حیدری[۱] و دکتر فرشید رازبان[۲]

خلاصه

اثرات گیاه سنبل‌الطیب بر سلسله اعصاب، از دیرباز شناخته شده است. در مطالعه حاضر، اثر ضدتشنجی عصاره متانولی این گیاه در موش سوری بررسی گردیده است. برای ایجاد تشنج از پیکروتوکسین با دوزهای ۶ و۱۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم استفاده شد. اثر دوزهای متفاوت عصاره در تغییر زمان شروع حملات ارزیابی شده و میزان بروز حملات تونیک، کلونیک و مرگ ناشی از تشنج نیز بعد از دریافت عصاره مشخص گردید. تزریق داخل صفاقی دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره، باعث به تعویق افتادن زمان شروع حملات در موش‌هایی شد که دوزهای ۶ و ۱۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم پیکروتوکسین را ۲۰ دقیقه بعد از تزریق عصاره دریافت نموده بودند. زمان شروع حملات تونیک در موش‌هایی که دوز ۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم پیکروتوکسین را دریافت کرده بودند از ۱۰/۵۸ به ۱۵ دقیقه ($P<۰/۰۵$) و در مورد دوز ۱۲میلی‌گرم بر کیلوگرم از ۵/۸۷ به ۱۰/۸۲ دقیقه افزایش یافت که نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری را نشان داد ($P<۰/۰۱$). میزان بروز حملات کلونیک و مرگ نیز در این گروه از حیوانات کاهش یافت (به ترتیب $P<۰/۰۱$ ، $P<۰/۰۵$). بنابراین به نظر می‌رسد که سنبل‌الطیب دارای مواد مؤثره ضد تشنجی است که بر حملات عمومی تونیک، کلونیک و تونیک ـ کلونیک اثر زیادی دارد و دوز ۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم آن قادر به ایجاد غلظت خونی موثر برای اثر ضدتشنجی در موش سوری می‌باشد .

واژه‌های کلیدی: سنبل‌الطیب، تشنج، پیکروتوکسین، موش سوری

۱- دانشیار فارماکولوژی و سم‌شناسی, دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان ۲ - دکتر داروساز

دریافت مقاله: ۱۳۸۱/۷/۱ **دریافت مقاله اصلاح شده:** ۱۳۸۲/۴/۱ **پذیرش مقاله:** ۱۳۸۲/۵/۱۵

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

تعداد کثیری از افراد نامی جهان همچون الکساندر کبیر، ژولیوس سزار، ناپلئون، داستایوفسکی، ون گوگ که هر کدام دارای قوی‌ترین زمینه‌های فکری و عملی در زمان خود بوده‌اند، مبتلا به صرع بوده‌اند. صرع وضعیت ناتوان کننده‌ای است که با حملاتی با شدت و فرکانس کافی می‌تواند در تمام جنبه‌های زندگی روزمره اثر بگذارد. از آن بدتر، تشنجات کنترل نشده می‌توانند منجر به تغییرات تخریبی بازگشت‌ناپذیری در مغز گردند (۲،۱۱،۲۵). صرع یکی از عمومی‌ترین مشکلات عصبی مردم جهان در تمام اعصار بوده است. حدود ۱٪ مردم دنیا مبتلا به صرع هستند و صرع بعد از سکته مغزی شایع‌ترین بیماری عصبی می‌باشد (۵). اگر چه با درمان استاندارد در ۸۰٪ موارد می‌توان حملات تشنج را کنترل نمود، ولی میلیون‌ها نفر (که فقط ۵۰۰ هزار نفر آنها در آمریکا هستند) صرع کنترل نشده دارند (۵). اولین متن در مورد صرع حدود ۴۰۰ سال قبل از میلاد نگاشته شده و نشان می‌دهد که یونانیان، صرع را ناشی از غلبه خدایان بر فرد می‌دانسته‌اند. در انجیل نیز به درمان صرع با خارج کردن ارواح خبیثه از تن اشاره شده است (۲). اولین گام‌ها در درمان علمی صرع توسط گیاهان طبی و حجامت صورت گرفت و ایرانیان در این پیشرفت سهم بزرگی داشته‌اند (۲،۱۱). درمان صرع قبل از کشف و توسعه داروهای ضد صرع شامل سوراخ کردن جمجمه، حجامت، مصرف داروهای گیاهی و حیوانی بوده است. فنوباربیتال، نخستین بار در سال ۱۹۱۲ برای درمان صرع مورد استفاده قرار گرفت (۵). در سال ۱۹۳۸ تأثیر فنی‌توئین در درمان تشنج تجربی در گربه‌ها مشاهده شد (۵،۱۹).

برای مدت طولانی تصور می‌شدکه می‌توان با دسترسی به یک دارو، تمام انواع صرع را درمان کرد.امروزه بعید به نظر می‌رسد که بتوان با یک دارو انواع متعدد صرع را درمان نمود. زیرا که ممکن است بیش از یک مکانیسم مسئول انواع تشنج باشد، و لذا داروی مفید برای درمان یک نوع تشنج ممکن است انواع دیگر را بدتر کند (۵). عامل محدودکنندهٔ دیگر در مصرف داروهای ضد صرع، عوارض جانبی و ناخواستهٔ آنهاست. این امر به علت نیاز بیماران به مصرف طولانی و مداوم و متعدد داروها، اهمیت بیشتری می‌یابد (۱۱). لذا در سال‌های اخیر دوباره توجه خاصی به طب سنتی و داروهای گیاهی، با هدف دست یافتن به روش‌های درمانی مؤثر و بی‌خطر و داروهایی با حداقل عوارض جانبی، شده است. در بررسی منابع اطلاعاتی در مورد اثر ضدتشنجی گیاهان دارویی ادعاهایی وجود دارد (۱،۴،۷) که در مورد بعضی از آنها مانند بادرنجبویه، میخک و باریجه تحقیقات علمی صورت گرفته و در قالب مقالاتی به چاپ رسیده است (۶،۲۴،۲۹).

سنبل‌الطیب از معدود گیاهانی است که در مورد اثرات آن بر سیستم عصبی مطالب زیادی وجود دارد و اکنون به عنوان یک داروی گیاهی رسمی با اثر آرام‌بخش، در بسیاری از فارماکوپه‌های معتبر جهان همچون فارماکوپه‌های انگلیس، هلند و اروپا پذیرفته شده است (۸،۹). در تعدادی از منابع طب سنتی به اثرات ضدتشنجی این گیاه اشاره شده، بدون آنکه مدارک علمی و معتبر در تأیید این مطلب، عنوان شده باشد (۱،۴،۱۸،۲۰،۲۱،۲۶). مطالعات کتاب‌شناختی در بانک‌های مختلف اطلاعاتی نیز عدم وجود چنین تحقیقاتی را تأیید می‌نماید. لذا هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر عصاره متانولی گیاه سنبل‌الطیب بر تشنج ناشی از پیکروتوکسین

www.SID.ir

Archive of SID

در موش سوری می‌باشد تا پایه علمی اولیه برای اظهار نظر در مورد اثرات ادعا شده در مورد این گیاه باشد.

مواد و روش‌ها

۱- گیاه

گیاه مورد استفاده در این مطالعه، سنبل‌الطیب با نام علمی *Valeriana officinalis L* از خانوادهٔ *Valerianaceae* می‌باشد. این گیاه در انگلیس به Valerian موسوم است. والرین شامل ریزوم، ساقه و ریشه گیاه مذکور می‌باشد (۱،۸،۹،۱۳). این گیاه از شرکت داروهای گیاهی زردبند تهران تهیه شد و جنس و گونه آن به تأیید بخش گیاه‌شناسی دانشکده کشاورزی کرمان رسید.

۲- حیوانات

در این تحقیق از موش سوری سفید از جنس نر با سن حدود ۶-۵ هفته و وزن بین ۲۲ تا ۲۸ گرم استفاده شده است. این موش‌ها از مؤسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی واقع در حصارک کرج تهیه شدند. موش‌ها به بخش نگهداری حیوانات منتقل گشته و پس از استقرار در محیط جدید تا مدت ۲۴ ساعت هیچ نوع آزمایشی روی آنها انجام نمی‌گرفت. حیوانات به استثنای زمان آزمایش به راحتی به آب و غذا دسترسی داشتند. رژیم غذایی موش‌ها شامل غذای آماده ساخت کارخانه خوراک دام پارس و آب تصفیه شده شهری بود و از سیکل ۱۲ ساعت روشنایی ـ ۱۲ ساعت تاریکی برخوردار بودند. حیوانات به طور جمعی نگهداری می‌شدند و فقط در روز آزمایش حداقل یک ساعت قبل از شروع, در قفس‌های انفرادی جای داده می‌شدند. درجه حرارت آزمایشگاه در حد ۲۵-۲۲ درجه سانتیگراد نگهداشته می‌شد و از هر موش فقط در یک آزمایش استفاده می‌گردید (۶،۲۹).

۳- مواد

از متانول مرک آلمان، جهت عصاره‌گیری، صمغ عربی مرک آلمان به عنوان پخش کننده، نرمال سالین شرکت سرم‌سازی ثامن به عنوان حلال، پیکروتوکسین سیگمای انگلستان به عنوان داروی تشنج‌زا، فنوباربیتال شرکت داروپخش به عنوان داروی درمانگر تشنج و عصاره متانولی گیاه سنبل‌الطیب استفاده شد.

پیکروتوکسین که آنتاگونیست غیررقابتی گیرنده‌های $GABA_A$ می‌باشد، در دوزهای بالا باعث تحریک سیستم عصبی مرکزی و تشنج می‌شود (۱۷). این دارو با ایجاد صرع در حیوانات آزمایشگاهی، مدل حیوانی مناسبی برای بررسی اثرات ضد تشنجی داروها ایجاد می‌نماید (۱۱،۱۵).

٤- استخراج و تهیه مواد مؤثرهٔ گیاه

مواد مؤثره موجود در سنبل‌الطیب از گروه روغن‌های اساسی یا فرار می‌باشند. این مواد, فرار و معطر بوده و حاوی الکل‌های‌ترپن، آلدئیدها، کتون‌ها و استرها (بیش از ۹۰ درصد) و یا مشتقات فنیل پروپان و غالباً در اتانول محلول می‌باشند ولی به میزان بسیار محدودی در آب حل می‌شوند (۳۰).

در این تحقیق عصاره‌گیری بروش پرکولاسیون انجام شد (۳). پس از استخراج، عصاره توسط روتاری اواپریتور، تغلیظ گردید (۳). عصاره تغلیظ شده به داخل شیشهٔ ساعت منتقل و به مدت ۷۲ ساعت در آون با دمای ۳۰ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت تا کاملاً خشک شد.

www.SID.ir

Archive of SID

۵- تهیه محلول تزریقی از عصارهٔ خشک شده

از آنجا که عصارهٔ خشک شده،حلالیت نسبتاً کمی در آب داشت، جهت تهیهٔ محلول تزریقی، کمک حلال‌های مختلفی به آن اضافه گردید. از بین موادی همچون پروپیلن گلایکول، اسیداستیک، کلروفرم و اتانول، از اتانول با غلظت ۲٪ نتیجه قابل قبولی کسب شد ولی مطالعات پایلوت نشان داد که این غلظت از الکل اثر بارزی بر رفتار موش‌ها می‌گذارد. بنابراین اثر سورفاکتانت‌هایی همچون انواع توئین و اسپان و همچنین صمغ عربی آزمایش شدند که صمغ عربی با غلظت ۰/۱ درصد اثر کاملاً رضایت‌بخشی داشت و حاصل آن یک سوسپانسیون ایده‌آل بود. سوسپانسیون حاصله نه تنها از لحاظ اندازه ذرات بلکه از لحاظ پایداری، قابل قبول بود. بنابراین محلول ۰/۱ درصد صمغ عربی در نرمالین سالین، به عنوان حلال یا حامل در آزمایشات به کار برده شد.

٦- تهیهٔ محلول‌های دارویی تزریقی

محلول‌های تزریقی پیکروتوکسین و فنوباربیتال توسط حامل (نرمال سالین حاوی ۰/۱ درصد صمغ عربی) تهیه شدند. در طی آزمایشات از محلول‌های تازه تهیه شده، استفاده گردیده است.

۷- تعریف واژه‌ها

- تشنج (Convulsion): به حملاتی اطلاق می‌گردد که معمولاً با حرکات بدنی شدید به صورت تونیک یا کلونیک یا هر دو همراه است و ممکن است در یک اندام (Focal) یا همهٔ اعضاء (Generalized) دیده شود (۲،۱۴).

- تونیک (Tonic): اندام‌ها در یک وضعیت کشیده و سخت (Extension rigidity) قرارگرفته و معمولاً کمتر از یکی دو دقیقه در آن موقعیت باقی می‌مانند. بروز صرع ممکن است تنها به شکل تونیک باشد (۲،۱۴).

- کلونیک (Clonic): یکی یا همهٔ اندام‌ها دچار حرکات لرزشی پی‌درپی و غیرارادی می‌شود (۲). در موش این مرحله می‌تواند همراه با حالتی موسوم به «دویدن وحشیانه» (Wild running) باشد (۱۵).

- مدت زنده ماندن (Survival time): فاصله زمانی بین تزریق پیکروتوکسین تا مرگ ناشی از تشنج (۳۱).

- گروه‌های کنترل: در این تحقیق گروه‌های کنترل عبارت بودند از:

گروه کنترل مثبت: موش‌هایی که فنوباربیتال به عنوان داروی ضدتشنج استاندارد با دوز مؤثر ۴۰mg/kg دریافت نموده بودند (۵).

گروه کنترل منفی: موش‌هایی که حامل دریافت نموده بودند.

۸- تزریق داروها و دوزهای مختلف عصاره

تزریق دوزهای تجربی ۶ و ۱۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم از پیکروتوکسین که در مطالعات پایلوت حداقل دوزهای تشنج‌زا و کشنده این ماده بودند، باعث ایجاد تشنج در موش‌های سوری شدند. در مرحلهٔ اول, فنوباربیتال یا دوزهای مختلف عصاره با مقادیر تجربی ۲۵، ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به موش‌ها تزریق شد تا ضمن بررسی اثرات ضدتشنجی این دوزها، مؤثرترین دوز عصاره نیز تعیین شود (۲۳). در مرحله دوم اثر ضدتشنجی فنوباربیتال و مؤثرترین دوز عصاره بر تشنج ناشی از دوز بالاتر پیکروتوکسین ارزیابی شد (۱۵).

۹- زمان و نحوه تزریق به موش‌ها

www.SID.ir

Archive of SID

دوزهای مختلف عصارهٔ گیاه یا فنوباربیتال ۲۰ دقیقه قبل از پیکروتوکسین به موش‌ها تزریق شد. کلیهٔ تزریق‌ها به صورت داخل صفاقی (Intraperitoneal=I.P) و به میزان ۱۰ml/kg انجام گرفت (۶،۲۴).

۱۰- ثبت داده‌ها

موش‌ها تا یک ساعت بعد از تزریق پیکروتوکسین، به صورت انفرادی تحت نظر قرار گرفتند و زمان شروع، نوع تشنجات و زمان مرگ آنها ثبت شد. موش‌هایی که زنده می‌ماندند تا ۴ ساعت در قفس‌های مجزا تحت مراقبت بودند و تا روز بعد در همان قفس‌ها نگهداری می‌شدند و دسترسی به آب و غذا داشتند و آنگاه از طریق قطع نخاع کشته می‌شدند (۲۹).

۱۱- محاسبات آماری

در هر سری از آزمایشات اثر دوزهای مختلف عصارهٔ گیاه و فنوباربیتال بر تشنج ناشی از دوزهای متفاوت پیکروتوکسین، به صورت میانگین و میانگین خطای استاندارد در ۸ عدد موش ثبت می‌شد. جهت تعیین وجود اختلاف معنی‌دار میان گروه‌های آزمایشی از آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و متعاقب آن Newman keuls استفاده شد. اختلاف با P<۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شده است (۱۶،۲۱). از تعداد موش‌هایی که در هر گروه به آزمایشات پاسخ داده‌اند برای محاسبهٔ درصد محافظت (Protection percentage =P%) از فرمول زیر استفاده شده است (۱۵):

$$P\%(1-\frac{nt/Nt}{nc/Nc})*100$$

nt : تعداد موش‌های گروه آزمایش که پاسخ داده‌اند.

Nt : تعداد کل موش‌های گروه آزمایش

nc : تعداد موش‌های گروه کنترل که پاسخ داده‌اند.

Nc : تعداد موش‌های گروه کنترل

آنگاه برای مقایسهٔ P٪ هر کدام از پارامترها از آزمون آماری مجذور کای استفاده شد و اختلاف با P<۰/۰۵ معنی‌دار منظور گردید.

نتایج

تشنج ناشی از تزریق پیکروتوکسین با دوز ٦mg/kg

تزریق داخل صفاقی ۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم پیکروتوکسین ابتدا باعث انقباضاتی کمابیش خفیف تا متوسط و معمولاً پراکنده در موش سوری شد. این انقباضات به صورت تیک‌های خفیف، راست شدن دم، خوابیدن گوش‌ها و جمع کردن دست‌ها و به ندرت به صورت انقباض پاها بروز کرد. پاها از هم باز شده و قدرت حرکت حیوان محدود گردید. با وجود این، وضعیت کمر و قامت حیوان عادی بود. این مرحله به عنوان تشنج تونیک در نظر گرفته شد.

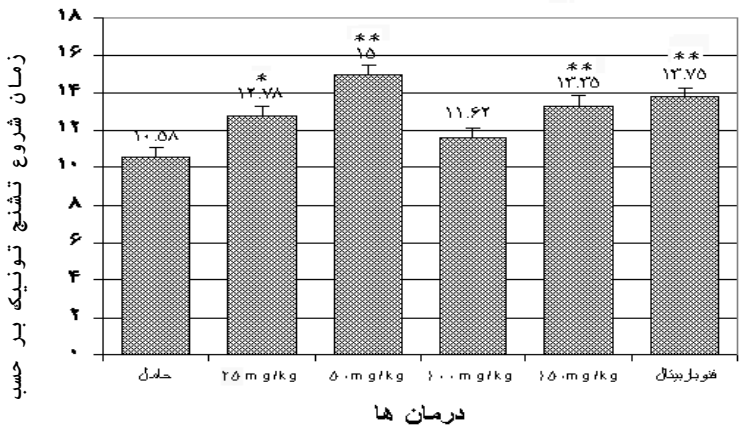
اثر عصاره متانولی سنبل‌الطیب بر زمان شروع تشنج ناشی از پیکروتوکسین با دوز ٦ mg/kg

بر اساس نمودار ۱ تزریق دوزهای ۲۵، ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از عصارهٔ گیاه سنبل‌الطیب باعث افزایش زمان تأخیر حملات تونیک در موش سوری شد. این اختلاف زمان در مورد تمام دوزها به جز ۱۰۰mg/kg نسبت به گروه کنترل، معنی‌دار است (به ترتیب P<۰/۰۵، P<۰/۰۱، P<۰/۰۱). دوز ۵۰mg/kg عصاره بیشترین اثر را در این مورد از خود نشان داد. تعدادی از موش‌ها مخصوصاً موش‌های گروه کنترل، مدتی بعد تشنجاتی از نوع کلونیک و تونیک ـ کلونیک از خود بروز دادند. در

www.SID.ir

Archive of SID

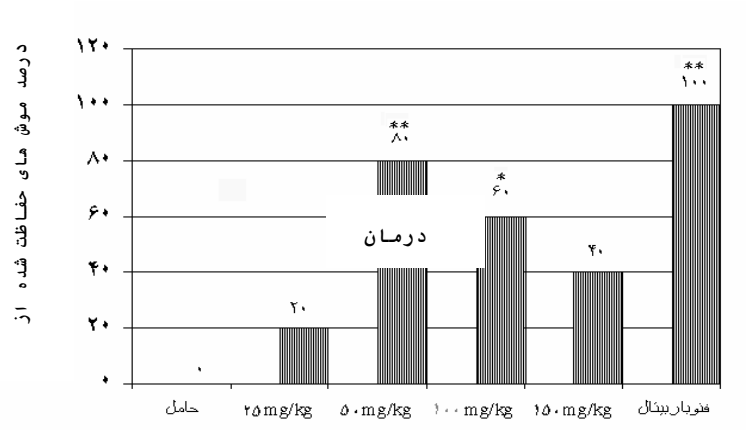
مرحلهٔ فوق همان‌گونه که قبلاً گفته شد، یکی یا همهٔ اندام‌ها دچار حرکات لرزشی پی‌درپی و غیرارادی شده و با انقباض شدید, حیوان به صورت گلولهٔ توپی در می‌آمد. گاه بالعکس, انقباض کمر حیوان با حرکات وحشیانه‌ای به اطراف می‌دوید (Wild running).



نمودار ۱: *اثر عصاره سنبل‌الطیب بر زمان شروع حمله تونیک ناشی از پیکروتوکسین در موش سوری*

حامل (۱۰ml/kg), فنوباربیتال (۴۰mg/kg) و یا دوزهای مختلف عصاره (۱۵۰mg/kg و ۱۰۰, ۵۰, ۲۵), ۲۰ دقیقه قبل از پیکروتوکسین, به صورت داخل صفاقی به موش تزریق شده‌اند. پیکروتوکسین (۶mg/kg) نیز داخل صفاقی تزریق شده و زمان شروع حملات تونیک تا مدت یک ساعت ثبت شده است (n=۸)

* P<۰/۰۵, ** P<۰/۰۱ : اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه حامل



نمودار ۲: *اثر عصاره سنبل‌الطیب بر تشنج کلونیک ناشی از پیکروتوکسین در موش سوری*

حامل (۱۰ml/kg), فنوباربیتال (۴۰mg/kg) و یا دوزهای مختلف عصاره (۱۵۰mg/kg و ۱۰۰, ۵۰, ۲۵) ۲۰ دقیقه قبل از پیکروتوکسین, به صورت داخل صفاقی به موش تزریق شده‌اند. پیکروتوکسین (۶mg/kg) نیز داخل صفاقی تزریق شده و زمان شروع حملات کلونیک در مدت یک ساعت ثبت شده است (n=۸)

* P<۰/۰۵, ** P<۰/۰۱ : اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه حامل

اثر عصاره متانولی سنبل‌الطیب بر تشنجات کلونیک ناشی از پیکروتوکسین با دوز ٦mg/kg

بر اساس نمودار ۲, درصد محافظت (P٪) گروه کنترل در برابر بروز حملهٔ کلونیک، صفر و فنوباربیتال بیشترین

www.SID.ir

Archive of SID

درصد محافظت (۱۰۰) را داشت دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره با درصدهای محافظت ۸۰ و ۶۰ تنها دوزهایی بودند که درصد محافظت‌شان نسبت به گروه کنترل معنی‌دار شد (به ترتیب P<۰/۰۱ و P<۰/۰۵).

تشنج ناشی از تزریق ۱۲/۵mg/kg پیکروتوکسین

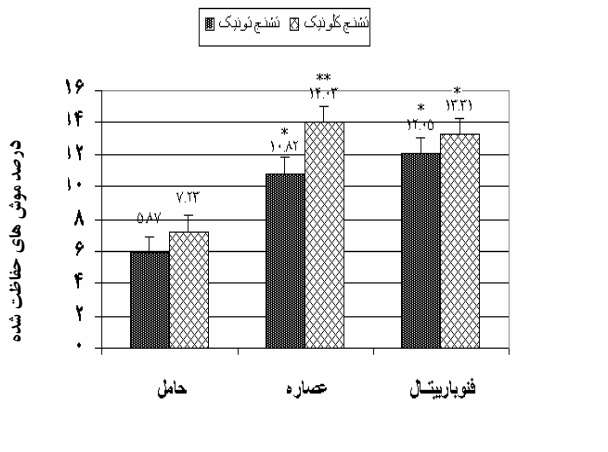
تزریق داخل صفاقی ۱۲/۵mg/kg پیکروتوکسین به علت بالا بودن دوز، باعث ایجاد حملات تشنجی سریعی در موش سوری گردید. این حملات گاه آنقدر تند بود که تفکیک نوع تشنج به سختی صورت پذیرفت و حیوان به سرعت دچار تشنجات تونیک و تونیک ـ کلونیک گردید.

اثر عصاره متانولی سنبل‌الطیب بر زمان شروع حملات تونیک و کلونیک ناشی از پیکروتوکسین با دوز ۱۲/۵mg/kg

بر اساس نمودار ۳, تزریق ۵۰mg/kg از عصارهٔ سنبل‌الطیب در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری (P<۰/۰۵) باعث به تعویق افتادن زمان شروع تشنج تونیک ناشی از پیکروتوکسین شد. این اختلاف زمان خصوصاً در مورد زمان شروع تشنج کلونیک در حیوان بیشتر بود (P<۰/۰۱). موش‌هایی که این دوز پیکروتوکسین را دریافت نمودند، معمولاً بعد از تشنجات شدید که از چند ثانیه تا چند دقیقه طول کشید، دچار یک حالت کشیده و سخت (Extension rigidity) شده و مردند. در این حالت بدن حیوان سفت شده و پاها کاملاً در امتداد بدن قرار می‌گرفت.

اثر عصاره متانولی سنبل‌الطیب بر تشنج کلونیک و مرگ ناشی از پیکروتوکسین با دوز ۱۲/۵ mg/kg

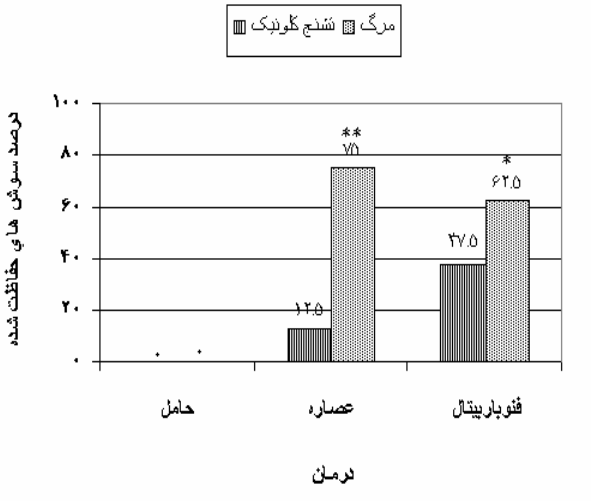
مطابق نمودار ۴, درصد محافظت حامل (P٪) در برابر بروز تشنج کلونیک، صفر و درصد محافظت عصاره و فنوباربیتال به ترتیب ۱۲/۵ و ۳۷/۵ درصد می‌باشد، در حالی که درصد محافظت حامل در برابر مرگ حیوان صفر و این مقدار برای عصاره و فنوباربیتال به ترتیب ۷۵٪ (P<۰/۰۱) و ۶۲/۵٪ (P<۰/۰۵) درصد می‌باشد.



نمودار ۳: *اثر عصاره سنبل‌الطیب بر زمان شروع حمله تونیک و کلونیک ناشی از پیکروتوکسین در موش سوری*

حامل (۱۰ml/kg), فنوباربیتال (۴۰mg/kg) و یا عصاره (۵۰mg/kg) ۲۰ دقیقه قبل از پیکروتوکسین, به صورت داخل صفاقی به موش تزریق شده‌اند. پیکروتوکسین (۱۲/۵mg/kg) نیز داخل صفاقی تزریق شده و زمان شروع حملات ثبت شده است (n=۸)

* P<۰/۰۵, ** P<۰/۰۱ : اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه حامل



نمودار ٤: *اثر عصاره سنبل‌الطیب بر تشنج کلونیک و مرگ ناشی از پیکروتوکسین در موش سوری*

www.SID.ir

Archive of SID

حامل (۱۰ml/kg), فنوباربیتال (۴۰mg/kg) و یا عصاره (۵۰mg/kg) ۲۰ دقیقه قبل از پیکروتوکسین, به صورت داخل صفاقی به موش‌ها تزریق شده‌اند. پیکروتوکسین (۱۲/۵mg/kg) نیز داخل صفاقی تزریق شده است. میزان وقوع حملات کلونیک به مدت یک ساعت و بروز مرگ تا یک روز ثبت شده است (n=۸)

* P<۰/۰۵, ** P<۰/۰۱ : اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه حامل

بحث

در مطالعات قبلی اثر ضددردی پیکروتوکسین با دوزهای ۳-۲ mg/kg مشخص شده است (۱۶). این ماده در دوزهای بالاتر باعث ایجاد حملات تشنجی در موش سوری می‌شود. نتایج به دست آمده در این مطالعه نشان می‌دهد که عصارهٔ متانولی گیاه *Valeriana officinalis* دارای اثرات بارز ضدتشنجی در حیوان می‌باشد. این عصاره همچنین اثرات چشمگیری در افزایش زمان زنده ماندن حیوان بعد از تشنجات عمومی دارد.

بیشترین اثر ضدتشنجی مربوط به دوز ۵۰mg/kg عصاره سنبل‌الطیب بوده و لذا به نظر می‌رسد که این دوز از عصاره غلظت خونی کافی برای القاء اثر ضد تشنجی ایجاد کرده باشد و با افزایش دوز اثرات ضد تشنجی کمتر می‌شود که احتمالاً ناشی از اثرات غیر فارماکولوژیک و شاید سمی آن باشد (۶).

برای بررسی مکانیسم‌های احتمالی این اثرات، نیاز به بررسی تغییراتی که با تزریق عصاره حاصل می‌شوند، می‌باشد. در تحقیقاتی که برای بررسی تداخل اثر عصاره آبی و هیدروالکلی سنبل‌الطیب و ترکیبات موجود در آنها (آمینواسیدها و والریک‌اسید) با گیرنده‌های $GABA_A$ بر پایهٔ تکنیک اتصال به $[H_3]$ موسیمول در غشای سیناپتیک کورتکس مغز موش‌های صحرایی (Rat) انجام گردیده است، مشخص شده که هر دو نوع عصاره در باند $[H_3]$ موسیمول قرار می‌گیرند و این اثر فقط می‌تواند به علت محتوای آمینواسیدهای آنها به ویژه GABA باشد. این مطالعه اثر *In vitro* عصاره‌های سنبل‌الطیب را بر گیرنده‌های $GABA_A$ تأیید می‌کند، هر چند نمی‌توان با آن اثر خواب‌آور آنها را توجیه نمود (۱۲،۲۲). قابل ذکر است که سه نوع گیرنده GABA در مغز وجود دارد: $GABA_A$، $GABA_B$، $GABA_C$. گیرنده‌های $GABA_B$ وابسته به پروتئین G می‌باشند، در صورتی که گیرنده‌های $GABA_A$ و $GABA_C$ کانال‌های لیگاندی یون کلر هستند که پلاریزاسیون غشاء را افزایش می‌دهند و هر دو مستقیماً عمل می‌کنند. آنتاگونیست‌های $GABA_A$، بیکوکولین و پیکروتوکسین، شدیداً باعث ایجاد تشنج می‌شوند. در گیرنده‌های GABA، مناطق اتصالی برای GABA، بنزودیازپین‌ها و باربیتورات‌ها وجود دارد (۱۱). گزارش دیگری موجود است که نشان می‌دهد مقادیر GABA موجود در عصارهٔ آبی سنبل‌الطیب می‌تواند باعث رهاسازی GABA در سیناپتوزوم کورتکس مغز موش‌های صحرایی شود (۲۸).

همچنین تحقیقی که برای بررسی فرآیند جذب و آزادسازی GABA در سیناپتوزوم‌های جدا شده از کورتکس مغز موش‌های صحرایی، در اثر عصارهٔ آبی سنبل‌الطیب انجام شده است، نشان می‌دهد که این عصاره با حضور یا عدم حضور دپلاریزاسیون +K، جذب GABA را متوقف ساخته و باعث تحریک آزادسازی آن می‌شود. این آزادسازی وابسته به یون+Na و مستقل از حضور یون Ca^{2+} در مایع خارج‌سلولی می‌باشد. این افزایش در آزادسازی GABA از فعالیت پمپ Na+K+ATPase و پتانسیل غشاء نیز مستقل می‌باشد (۲۷). فنوباربیتال مانند سایر باربیتورات‌ها با اتصال به جایگاه ویژه روی گیرنده GABA می‌تواند موجب تشدید سیستم مهاری GABA گردد (۲۴). همانگونه که در نتایج مشاهده شد، غلظت مناسب درمانی از فنوباربیتال به

www.SID.ir

Archive of SID

خوبی تشنج ناشی از پیکروتوکسین را کنترل نمود و دوز ۵۰ mg/kg از عصاره نیز اثراتی در حد فنوباربیتال ایجاد نموده است.

با توجه به شواهد موجود می‌توان اذعان داشت که سنبل‌الطیب نیز با تشدید روندهای مهاری و کاهش انتقال تحریکی در کنترل تشنجات مؤثر باشد. این اثر در عصارهٔ گیاه *Valeriana fauriei* هم دیده شده است (۲۳). عصارهٔ *Valeriana jatamansii* تشنج ناشی از تیوسمی کاربازاید (Thiosemicarbazide) را آنتاگونیزه می‌کند ولی بر تشنج ناشی از پیکروتوکسین بی‌اثر است (۱۰). بنابراین به طور قطع نمی‌توان مکانیسم پیشنهادی را تنها مکانیسم ضدتشنجی گیاه سنبل‌الطیب دانست و این امر نیازمند تحقیقات بیشتر روی مدل‌های حیوانی و توسط عوامل تشنج‌زای دیگر می‌باشد.

اثرات بارز در مصرف چند هزار ساله این گیاه و حضور آن در فارماکوپه‌های معتبر جهان که حداقل عوارض جانبی آن را تأیید می‌نمایند، اهمیت این تحقیقات را بیشتر می‌سازد. در بررسی منابع اطلاعاتی در مورد اثر ضدتشنجی بعضی از گیاهان دارویی مانند بادرنجبویه، میخک و باریجه مقالاتی وجود دارد (۶،۲۴،۲۹). ولی در مورد اثر ضد تشنجی گیاه سنبل‌الطیب مقاله‌ای یافت نشد که نتایج این تحقیق با آنها مقایسه شود.

امید است نتایج حاصل از تحقیق حاضر، کمک کوچکی به مبتلایان صرع و روزنه‌ای برای تحقیقات تکمیلی بعدی باشد.

سپاسگزاری

بدین وسیله از حوزه معاونت پژوهشی که بخشی از هزینه‌های این تحقیق را تقبل نموده‌اند تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

۱. زرگری، علی: گیاهان دارویی. جلد دوم، چاپ پنجم، انتشارات دانشگاه تهران، ۱۳۷۱، ص ۷۶۰-۷۲۵.

۲. سلطان‌زاده، اکبر: بیماریهای مغز و اعصاب و عضلات. چاپ دوم، تهران: جعفری، ۱۳۷۶، ص ۲۳۷.

۳. صمصام شریعت، هادی: عصاره‌گیری و استخراج مواد مؤثره گیاهان دارویی و روش‌های شناسایی و ارزیابی آنها. چاپ اول، تهران: مانی، ۱۳۷۱، ص‌ص۱۶-۱۲ و ۱۸۸-۱۸۷.

۴. صمصام شریعت، هادی و معطر، فریبرز: گیاهان و داروهای طبیعی (مفردات پزشکی)، جلد سوم، تهران، روزبهان، ۱۳۶۵، ص ۴۳۸.

۵. کاتزونگ، برترام: فارماکولوژی پایه و بالینی کاتزونگ. ترجمه: مژدهی، همایون؛ نیایش، مهران و مدرس موسوی، فرزاد زیر نظر جهانگیری، بیژن: تهران، ارجمند، ۱۳۷۷ ص‌ص ۷۶۰-۷۵۲ و ۵۲۵-۵۲۴.

۶. محمودی، مجید؛ حیدری، محمودرضا و ظهور، علیرضا: بررسی اثر عصاره گیاه بادرنجبویه بر تشنجات صرعی ناشی از تزریق پنتیلن تترازول در موش سوری. مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ۱۳۸۰، دوره هشتم، شماره ۲، ص ۹۴-۸۸.

7. Bremness L: Herbs. London, Dorling Kindersley, 1994; p224.
8. British herbal medicine association, British herbal pharmacopeia. 3rd ed., London, 1989; p226.
9. British pharmacopeia (1993) addendum (1997) London: HMSO (P.2035).
10. Cao, B. and Hong, G.X. [Central inhibition action of Valeriana jatamansii jones] Chung. kuo. Chung. Yao. Tsa. Chih., 1994; 19(1): 40-42, 63
11. Carvey P.M: Drug action in the central nervous system. New York, Oxford University press, 1998; p201.
12. Cavadas C, Araufo I, Cotrim MD *et al*. *In vitro* study on the interaction of Valeriana officinalis. extracts and their amino acids on

www.SID.ir

Archive of SID

GABA A receptor in rat brain. *Arzneimittelforschung* 1995; 45(7): 753-755.
13. Evans W.C: Trease and Evans' pharmacognosy. London, W.B. Saunders 1996; pp323-325.
14. Fauci, A.S, Braunwald E, Isselbacher KJ, *et al.* Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hll 1998 ; PP 2316-2317.
15. Gower, A.J., Noyer, M., Varloes, R., Gobert, J. and Wulfert, E. ucb L059, a novel anti-convulsant drug: pharmacological profile in animals. European Journal of Pharmacology, 1995; 222 (2-3) :193-203.
16. Heidari M.R., Khalili, F., Ghazi-Khansari M., Hashemi B. and Zarrindast M.R. Effect of picrotoxin on antinociception in the formalin test. *Pharmacol Toxicol 1996;* 78(5): 313-316.
17. Haas L.F. Neurological stamp. Valeriana officinalis (garden heliotrope). 1996; 60(3): 225.
18. Hobbs C. Phu: Valerian and other anti-hysterics in European and American medicine (1733-1936). *Pharm hist* 1990; 32(3): 132-137.
19. Hopkins A., Shorvon S. and Cascino G: Epilepsy. London, Chapman & Hall, 1995; pp38-42.
20. Houghton P.J. Biological activity of valerian and related plants. *J Ethnopharmacol* 1988; 22(2): 121-142.
21. Leuschner J., Muller J. and Rudmann M. Characterisation of the central nervous depressant activity of a commerically available valerian root extract. *Arzbeunuttelforschung* 1993; 43(6): 638-641.
22. Mennini T, Bernasconi P, Bombardelli E. and Morazzoni, P. Invitro study on the interaction of extracts and pure compounds from Valeriana officinalis roots with GABA, benzodiazepine and barbiturate receptors in rat brain. Fitoterapia, 1993; 64(4): 291-300.
23. Oshima Y, Matsuoka S. and Ohizumi Y. Antidepressant principles of Valeriana fauriei roots. *Chem Pharm Bul.* 1995; 43(1): 169-170.
24. Pourgholami MH, Kamalinejad M, Javadi M, Majzoob S and Sayyah M. Evaluation of the anticonvulsant activity of the essential oil of Eugenia caryophyllata in male mice. *J Ethnopharmacol* 1999; 64(2): 167-171.
25. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, *et al.* Neuroscience. Sunderland, Massachusetts: Sinauer, 1997; PP110-112, 137-138.
26. Ros R. Woerdenbag, H.J. and Zwaving, J.H. [Valerian and valerian preparations]. Pharmaceutisch Weekblad, 1994; 129 (1): 37-43.
27. Santos M.S, Ferreira F, Cunha AP, Carvalho AP, Ribeiro CF and Macedo T. Synaptosomal GABA release is influenced by valerian root, invovement of the GABA carrier. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1994; 327 (2): 220-231.
28. Santos MS, Ferreira F, Faro C *et al*. The amount of GABA present in aqueous extracts of valerian is sufficient to account for [3H] GABA release in synaptosomes. *Planta Med* 1994; 60(5): 475-476.
29. Sayyah M, Mnadgary A and Kamalinejad M. Evaluation of the anticonvulsant activity of the seed aceton extract of ferula gummosa Boiss. against seizuresinduced by pentylenetetrazole and electroconvulsive shock in mice. *J Ethnopharmacol* 2002; 82(2-3): 105-109.
30. Wagner H. and Bladt S: Plant drug analysis. Berlin, Heidelberg: Springer, 1996; P341.
31. Yamaguchi S. and Rogawski MA. Effects of anticonvulsant drugs on 4-aminopyridine induced seizures in mice. *Epilepsy Res* 1992; 11(1): 9-16.

www.SID.ir