Arch Daneshvar Medicine
Basic and Clinical Research Journal Vol. 29, No. 1, 2021

Research Paper

The effects of aerial parts hydroalcoholic extract of *Lavandula dentata* in the pilocarpine rat model of temporal lobe epilepsy

Shekoofe Azimi[1], Batool Rahmati[1,2*], Mehrdad Roghani[1,2], Ladan Sedighnejad[1]

1. Department of Physiology, School of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran
2. Neurophysiology Research Center, Shahed University, Tehran, Iran

*** Corresponding author e-mail: batrahmati@yahoo.com**

Citation: Azimi S, Rahmati B, Roghani M, Sedighnejad L, The effects of aerial parts hydro-alcoholic extract of *Lavandula dentata* in the Pilocarpine rat model of temporal lobe epilepsy. Daneshvar Medicine 2021; 29(1):35-48. **doi: 10.22070/DANESHMED.2021.13630.1021**

Abstract

Background and Objective: Lavandula dentata is called Ustukhuddus in Iran .There are some reports about the anticonvulsant effects of Ustukhuddus but, the effect of this plant on epilepsy is not reported yet. In this study the effect of Lavandula dentata on seizures induced by pilocarpine was investigated.

Materials and Methods: A total of 75 male rats weighing 200-250 grams were divided into five groups of 15, which included: 1- control saline 2- control extract 3- Epileptic group 4- Epileptic group treated with single doses of lavender extract 200 mg / Kg 5- epileptic group treated with repeated dose of lavender extract (200 mg / Kg). The induction of seizures in all three groups was done by intra-peritoneal injection of pilocarpine hydrochloride (380 mg / kg). Brain malondialdehyde (MDA) and glutathione was measured. Statistical analysis was carried out using one way ANOVA or Kruskal–Wallis oneway analysis of variance by ranks followed by post-hoc tukey test.

Results: The administration of Lavandulla dentata in the pretreatment groups delayed the onset of status epilepticus (SE), reduced the duration of SE and decreased the mortality rate compared to the epileptic group. Pretreated extract increased significantly brain glutathione levels 24 hours after pilocarpine administration, but did not exhibit inhibitory effect on brain MDA.

Conclusion: Lavendula dentata reduced significantly seizure intensity and the mortality rate due to SE induced by pilocarpine administration. It seems that antioxidant activity such as brain glutathione enhancement was partly responsible for such results.

Keywords: Lavender, Pilocarpine, Temporal lobe epilepsy, Rat, Oxidative stress

Received: 16 Dec 2020
Last revised: 24 Feb 2021
Accepted: 06 Mar 2021

www.SID.ir

Archive of SID

اثرات عصاره آبی الکلی بخش‌های هوایی اسطوخودوس بر صرع لوب گیجگاهی ناشی از پیلوکارپین در موش بزرگ آزمایشگاهی

مقاله پژوهشی

نویسندگان: شکوفه عظیمی[۱]، بتول رحمتی[۱و۲*]، مهرداد روغنی[۱و۲]، لادن صدیق نژاد[۱]

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی دانشگاه شاهد، تهران، ایران

* نویسنده مسئول: بتول رحمتی **Email: batrahmati@yahoo.com**

دریافت: ۹۹/۰۹/۲۶
آخرین اصلاح‌ها: ۹۹/۱۲/۰۶
پذیرش: ۹۹/۱۲/۱۶

چکیده

مقدمه و هدف: Lavandula dentata در ایران اسطوخودوس نامیده می شود. گزارش‌هایی مبنی بر اثرات ضد صرعی اسطوخودوس وجود دارد، ولی تا به حال گزارشی درباره اثر این گیاه بر صرع وجود ندارد. این مطالعه اثر Lavandula dentata بر تشنجات ناشی از پیلوکارپین را تحقیق کرده است.

مواد و روش ها: ۷۵ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر با محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم به پنج گروه ۱۵ تایی تقسیم شدند که شامل:۱- گروه کنترل سالین ۲-گروه کنترل عصاره ۳-گروه صرعی ٤- گروه صرعی پیش درمان شده با تک دوز عصاره اسطوخودوس (۲۰۰ mg/Kg) ٥- گروه صرعی پیش درمان شده با دوزهای مکرر عصاره (۲۰۰ mg/Kg). القای تشنجات در هر سه گروه اخیر با تزریق داخل صفاقی پیلوکارپین هیدروکلراید (۳۸۰ mg/Kg) صورت گرفت. مالون دی الدئید (MDA) و گلوتاتیون مغز اندازه گیری شد. از نظر آماری از آزمون آنووای یکطرفه و یا آزمون کروسکال والیس و تست های تعقیبی مربوطه مثل توکی استفاده شد.

نتایج: تجویز *لاوندولا دنتاتا* در گروه پیش درمان موجب تأخیر در بروز Status Epilepticus (SE)، کاهش طول مدت SE و کاهش میزان مرگ و میر نسبت به گروه صرعی شد. پیش درمان با عصاره میزان گلوتاتیون مغز را ٢٤ ساعت پس از تجویز پیلوکارپین، به طور معناداری افزایش داد ولی اثر مهاری بر میزان MDA نداشت.

نتیجه گیری: *لاوندولا دنتاتا* شدت تشنجات و مرگ و میر ناشی از SE القاشده توسط تجویز پیلوکارپین را به طور معنی داری کاهش داد. به نظر می رسد افزایش فعالیت آنتی اکسیدانی مانند افزایش گلوتاتیون مغز تا حدودی مسئول چنین نتایجی باشد.

واژگان کلیدی: لوندر، پیلوکارپین، صرع لوب گیجگاهی، موش بزرگ آزمایشگاهی، استرس اکسیداتیو

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

حدود ۱٪ از جمعیت مردم جهان (٦٥ میلیون نفر) صرع دارند (۱). صرع از بیماری‌های بسیار شایع همه کشورها بوده (۲) به طوری که سومین اختلال شایع نورولوژیک بعد از سکته مغزی و آلزایمر است (۳). صرع در همه سنین، همه نژادها و هر دو جنس بروز می‌کند (۲).

صرع به تشنجاتی اطلاق می‌شود که به صورت راجعه و خودبه‌خودی رخ می‌دهند (۳). تشنج‌ها در حداقل ۳۰٪ از بیماران مبتلا به صرع هنوز کنترل نشده است و میلیون‌ها نفر در سراسر جهان نیاز به داروهای مؤثرتری برای درمان دارند (٤). صرع لوب تمپورال[1] شایع‌ترین شکل صرع کانونی در بالغین می‌باشد. معمولاً به دنبال صدمه مغزی و در پی آن تغییراتی که سریعاً منجر به تشنج می‌شود روی می‌دهد. صرع لوب گیجگاهی بـه علت وجود کانون‌های تخلیه مکرر در هیپوکمپ و یا آمیگدال رخ می دهد و تشنجات با از دست رفتن هوشیاری همراه بوده و علائم آن خیره شدن و حرکات غیرارادی دهانی و گوارشی می باشد (٥-۷). ازنظر علت ایجادکننده، این بیماری به تغییرات ساختمانی و متابولیک در ساختارهای گیجگاهی مغز نسبت داده می‌شود و با تحلیل رفتن هیپوکامپ و تغییرات عملکردی شامل کاهش جریان خون مغز و متابولیسم گلوکز در فواصل بین حملات و افزایش این پارامترها در زمان حملات مشخص می شود (۸،۹). به دنبال تزریق پیلوکارپین یک هیپوکسی اولیه در بافت مغزی ایجاد می‌شود و به دنبال فرآورده‌های متابولیکی، میزان NO، رادیکال‌های آزاد و متابولیت‌های سمی در سلول‌های مغزی زیاد می‌شود. به دنبال آزاد شدن متابولیت‌های سمی، میزان لاکتات و CO_2 در ناحیه بالا می‌رود و pH خون در این منطقه افت می‌کند و همین امر موجب اتساع در عروق شده و در نهایت سد خونی مغزی شکسته می‌شود و این دارو وارد بافت مغزی و مکان‌هایی که رسپتور کولینرژیکی وجود دارد، می‌شود و باعث مرگ وسیعی از سلول‌ها در ناحیه CA_3، CA_1 و هیلوس CA_4 می‌شود و با مرگ سلول‌های این مناطق، جریان الکتریکی و مدارهای ورودی و خروجی هیپوکامپ از تنظیم خارج می‌شود و مدل صرعی مشابه با صرع در انسان ایجاد می‌شود (۱۰).

پیلوکارپین حملات صرعی شکل[2] که شامل تشنج‌های پیوسته طولانی مدت و شدید هستند را ایجاد می‌کند (۱۱). اگر بیماری که دچار حملات صرعی شده است، در بین حملات هوشیاری خود را به دست نیاورد و یا حمله او بیش از ۳۰ دقیقه طول بکشد، اصطلاح حملات صرعی شکل (status epilepticus) به کار می‌رود (۲) status epilepticus (SE) می‌تواند موجب ایجاد recurrent seizures و در واقع صرع خودبخودی شود (۱۱). به این دلیل مدل بسیار مناسبی برای مطالعات صرع می‌باشد.

در ۵۰٪ تا ۷۵٪ بیماران مبتلا به temporal lobe epilepsy (TLE) داروهای ضد صرع موجود به طور کامل درمان کننده نمی‌باشند (۱۲). صرع کنترل نشده علاوه بر آنکه باعث محدودیت بسیاری از فعالیت‌های روزانه فرد می‌گردد، باعث آسیب‌های برگشت ناپذیر در سلول‌های مغزی نیز می‌شود (۱۳)، لذا صرع بایستی کنترل و درمان شود (١٤). هدف درمان، کنترل صرع و یا به حداقل رساندن حملات تشنجی با حداقل عوارض جانبی است (۱۵). در بین روش‌های کنترل و کاهش حملات، دارو درمانی رایج‌ترین روش می‌باشد (١٦-۱۹). با این وجود تعداد زیادی از بیماران، صرع کنترل نشده دارند (١٤).

عامل محدودکننده دیگر در کنترل صرع، نیاز بیماران به استفاده طولانی مدت و متعدد داروهای ضد صرع می‌باشد که این امر باعث عوارض نامطلوب این داروها در افراد تحت درمان می‌گردد (١٤،۲۰). لذا تحقیق در جهت کشف داروهای ضد صرع جدید، امری ضروری و الزامی می‌باشد. امروزه در تمام دنیا توجه خاصی به منابع گیاهی برای درمان بیماری‌ها شده است، به گونه ای که بزرگان علم داروسازی، قرن بیستم را قرن بازگشت به طبیعت و قرن استفاده از داروهای گیاهی نام نهاده اند (۲۱). با توجه به استفاده فراوان داروهای گیاهی در درمان بیماری‌ها و با ملاحظه این امر که بعضی گیاهان دارای اثرات ضد صرعی و تعدادی اثرات تشنج زایی دارند لازم است اثر تمام گیاهان دارویی پر مصرف بر حملات صرعی مورد مطالعه قرار گیرد.

در طب سنتی ایران به اثرات مفید بعضی از گیاهان دارویی از جمله اسطوخودوس در درمان بعضی از بیماری‌های

[1] Temporal Lobe Epilepsy (TLE)

[2] Status epilepticus(SE)

www.SID.ir

Archive of SID

اعصاب از جمله صرع اشاره شده است (۲۲). لازم به توضیح است که در ایران چندین گونه از خانواده نعنائیان از جمله *لاوندولا افیسینالیس*، *لاوندولا استوکاس*، *لاوندولا دنتاتا* و *نپتا منتوئیدس* به عنوان اسطوخودوس شناخته می‌شوند و در عطاری‌ها با این نام فروخته می‌شوند. مطالعات نشان داده است که *نپتامنتوئیدس* یا اسطوخودوس ایرانی اثرات تشنجات ناشی از پنتیلن تترازول و ماکزیمال الکتروشوک را تشدید کرده است (۲۳). از طرف دیگر مدارکی مبنی بر اثرات ضد تشنجی *لاوندولا افیسینالیس* و *استوکاس* وجود دارد (۲۴،۲۵). تا کنون مطالعه ای درباره اثرات لاون*دولا دنتاتا* بر تشنجات ناشی از صرع وجود ندارد در حالیکه تحت عنوان اسطوخودوس مصرف می‌شود. بنابراین، مطالعه اثرات *لاوندولا دنتاتا* بر تشنجات صرعی ضروری است.

با توجه به اثرات ذکر شده و عوارض عصبی ناشی از صرع، در این تحقیق بر آن شدیم تا اثرات عصاره ی آبی الکلی *لاوندولا دنتاتا* را در صرع لوب گیجگاهی (در مدل صرعی پیلوکارپین) مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روش‌ها

حیوانات مورد آزمایش: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر با محدوده وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم از مرکز حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله خریداری شدند. و در حیوان خانه دانشکده پزشکی شاهد، تحت چرخه نوری ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و رطوبت ۴۰-۳۰٪؛ و با درجه حرارت ^{C}۲ ± ۲۱ نگهداری شدند (در هر قفس حداکثر ۵ موش). موش‌ها آزادانه به غذا و آب دسترسی داشتند. ۲۰ دقیقه پیش از شروع آزمایش، حیوان‌ها به آزمایشگاه منتقل شدند تا با محیط سازش حاصل کنند. همه اصول اخلاقی کار با حیوانات رعایت شد و کد مصوبه کمیته اخلاق ۱۳۹۵،۸۸ IR.Shahed.REC. دریافت شد. حیوانات به طور تصادفی به پنج گروه ۱۵ تایی شامل: ۱- گروه کنترل سالین: به جای تزریق داخل صفاقی پیلوکارپین هیدروکلراید، نرمال سالین ۰/۹ درصد (۰/۳ ml) را به صورت تزریق داخل صفاقی دریافت کردند. ۲- گروه کنترل عصاره که عصاره اسطوخودوس را با دوز ۲۰۰ mg/Kg به طور یک روز در میان به مدت دو هفته دریافت کردند. ۳- گروه صرعی (با تزریق پیلوکارپین هیدروکلراید ۳۸۰ mg/Kg)، ٤- گروه صرعی پیش درمان شده با تک دوز ۲۰۰ mg/Kg عصاره اسطوخودوس ۵- گروه صرعی پیش درمان شده با عصاره اسطوخودوس به طور طولانی مدت با دوز ۲۰۰ mg/Kg به طور یک روز در میان به مدت دو هفته، طبقه بندی شدند.

روش تهیه عصاره: بعد از آسیاب کردن یک کیلوگرم گیاه اسطوخودوس تهیه شده از فروشگاه محلی در تهران و مورد تأیید آزمایشگاه تخصصی دانشکده داروسازی دانشگاه تهران (Voucher number: PMP ۳٤۷) حدود ۲ لیتر محلول شامل ^{CC} ۵۲۰ آب مقطر و ^{CC}۱٤۰۰ الکل (اتانول ۷۰ درجه) به آن اضافه کردیم و این محلول به مدت ٤۸ ساعت در محیط تاریک قرار گرفت، سپس با جدا کردن تفاله‌ها از محلول باقیمانده، محلول حاصل به دفعات صاف شده و در بن ماری در درجه حرارت ٤۰ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت و بدین ترتیب عصاره آبی – الکلی گیاه، با یک قوام عسلی شکل به دست آمد. در مرحله بعد دوز ۲۰۰ mg/Kg با استفاده از نرمال سالین برای مطالعه تهیه شد.

روش ایجاد صرع لوب گیجگاهی: این نوع صرع توسط پیلوکارپین هیدروکلراید (ساخت کمپانی سیگما) با دوز ۳۸۰ mg/Kg و تزریق داخل صفاقی ایجاد شد. جهت پیشگیری از بروز عوارض کولینرژیک این ماده، حیوانات نیم ساعت قبل از تجویز پیلوکارپین، اسکوپولامین متیل نیترات (ساخت کمپانی سیگما) با دوز ۱ mg/kg از راه زیر جلدی دریافت کردند. پس از تجویز پیلوکارپین حیوانات به مدت ۲ ساعت مورد مشاهده قرار گرفتند تا بروز حمله مداوم صرعی (SE) در آنها تشخیص داده شود. ۲ ساعت پس از بروز SE، دیازپام با دوز ۲۰ mg/Kg به حیوانات تزریق داخل صفاقی شد تا حملات را متوقف نماید. بعد از بروز SE، حیوانات به مدت ۲ تا ۳ روز قادر به خوردن و آشامیدن نبودند. در این مدت هر ۱۲ ساعت یک بار ۵ میلی لیتر نرمال سالین ۰/۹٪ به هر حیوان به روش داخل صفاقی تزریق شد.

بعد از صرعی شدن، حیوانات به داخل محفظه‌های پلکسی

www.SID.ir

Archive of SID

گلاس منتقل شده و حرکات و رفتارهای آن‌ها به مدت ۲ ساعت توسط دوربین‌های دیجیتال ثبت شد. یکی از علائم رفتاری مشخصه تشنجات موضعی با منشأ لوب گیجگاهی، اتوماتیسم[1] یا انجام حرکات غیر رفلکسی و غیرارادی است (۲۶) که به عنوان مرحله دوم در طبقه بندی رفتارهای تشنجی شناخته می‌شود (۲۷). بر اساس این طبقه بندی رفتارهای صرعی به مراحل زیر تقسیم می‌شود: ۱) خیره شدن و انقباضات دهانی ۲) اتوماتیسم ۳) کلونوس یک طرفه اندام جلویی ٤) کلونوس دو طرفه اندام جلویی ٥) کلونوس دو طرفه اندام جلویی به همراه افتادن ٦) تشنجات تونیک و کلونیک. مراحل ۱ تا ۳ جزو تشنجات موضعی و مراحل ٤ تا ٦ مربوط به تشنجات جنرالیزه است. در این تحقیق مراحل ٥ و ٦ تشنجات، مورد مطالعه و محاسبه قرار گرفت. ٢٤ ساعت بعد از تجویز پیلوکارپین موش‌ها بیهوش و مغز آن‌ها جهت تهیه هموزنایز مغزی خارج و در فریزر به طور موقت فریز گردید.

سنجش مالون دی آلدهید

اندازه گیری سطح مالون دی آلدهید[2] بر اساس روشی است که اساس آن واکنش تیوباربیتوریک اسید[3] است. در این روش مالون دی آلدهید یا مواد شبه مالون دی آلدهید با تیوباربیتوریک اسید واکنش داده و رنگ صورتی ایجاد می‌کنند که ماکزیمم جذب نوری آن‌ها، در طول موج ٥٣٢ نانومتر است. این واکنش در pH= ۲-۳ و در دمای ۹۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۹۰ دقیقه انجام شد. بعد از سرد کردن نمونه، جذب نوری خوانده شد. ابتدا هر مغز توسط هموزنایزر هموزنایز و سپس سانتریفیوز شد. ۱۵۰ میکرولیتر از نمونه‌های سانتریفیوژ شده به ۱/۵ میلی لیتر تری کلرواسید استیک و ۱/۵ میلی لیتر از TBA اضافه شد. تمامی نمونه‌ها و لوله‌های استاندارد با رقت‌های مختلف به مدت ۹۰ دقیقه در بن ماری آب جوش قرار داده شدند تا واکنش صورت گیرد سپس محلول‌ها در دور ۳۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شده و جذب نوری آن‌ها در طول موج ٥٣٢ نانومتر با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر خوانده شد. منحنی استاندارد نیز بر اساس رقت‌های تترا اتوکسی پروپان تهیه شده و جذب به دست آمده از نمونه‌ها بر روی منحنی استاندارد تطبیق داده شد.

سنجش غلظت گلوتاتیون

برای این منظور از روش Ellman و بر اساس دستورالعمل کیت و با استفاده از پلیت ریدر در طول موج ٤١٢ نانومتر استفاده شد و مقادیر بر حسب نانوگرم بر میلی گرم گزارش شد. بدین صورت که جهت سنجش میزان گلوتاتیون در واحد حجم هموژنه بافتی، میزان ۱۰۰ میکرولیتر از نمونه هموژنه با ۳۰۰ میکرولیتر بافر تریس ۰/۲ مولار با pH= ۸ در لوله‌های آزمایش مخلوط شد و سپس ۲۰ میکرولیتر DTNB[4] به غلظت ۰/۱ مولار به آن‌ها اضافه و نهایتاً حجم کلی محلول با افزودن ۱/۵۸ میلی لیتر متانول خالص به ۲ میلی لیتر رسید. در ادامه، در لوله‌های آزمایش بسته شد و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق و محیط تاریک قرار گرفتند تا انکوبه شوند و در طی این مدت هر ٥ دقیقه یکبار لوله‌ها تکان داده شدند و سپس در دستگاه سانتریفیوژ با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ گردیدند. ۱۰۰۰ میکرولیتر از مایع شفاف در قسمت فوقانی لوله‌ها با استفاده از سمپلر به میکروپلیت منتقل گردید و جذب نوری آن‌ها با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر در طول موج ٤١٢ نانومتر قرائت گردید. محاسبه غلظت نهایی این جذب‌های نوری از طریق مطابقت آنان با منحنی استاندارد مربوطه صورت گرفت.

روش‌های آماری

در این مطالعه نتایج به دست آمده به صورت میانگین و انحراف معیار بیان شده است. پس از مشخص کردن توزیع داده‌ها، برای آنالیز داده‌های مربوط به مشاهدات رفتاری و کمیت رفتار تشنجی، از آزمون آنووای یک طرفه و تست تعقیبی توکی استفاده شد. در مورد نتایج بیوشیمیایی نیز در صورت توزیع نرمال داده‌ها از آزمون آنووای یکطرفه و یا در صورت عدم توزیع نرمال داده‌ها از آزمون کروسکال والیس و در صورت معنی دار بودن از تست‌های تعقیبی مربوطه مثل Dunn استفاده شد. جهت رسم کلیه نمودارها از نرم افزار اکسل ۲۰۱٦ و جهت آنالیز آماری از نرم افزار سیگما استات 3.5 بهره گیری شد. در مورد کلیه یافته‌ها،

[1] Automatism
[2] Malon di aldehyde(MDA)
[3] Thiobarbituric Acid, TBA
[4] 2,2-dithio-bis-nitrobenzoic acid

www.SID.ir

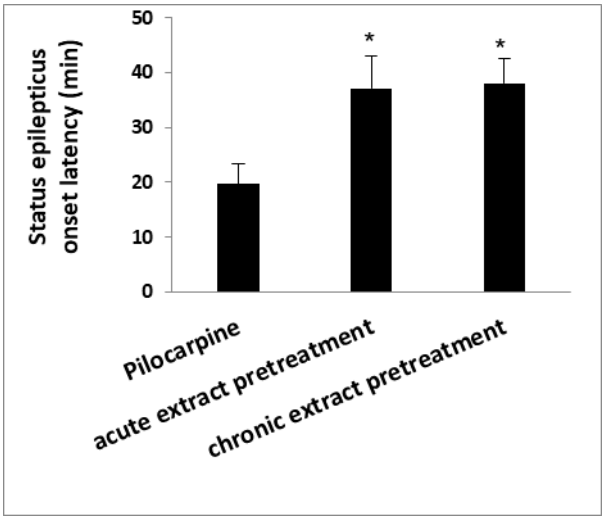
Archive of SID

اختلاف در سطح $p < ۰/۰۵$ به عنوان پاسخ معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

–اثر عصاره آبی الکلی *لوندولا دنتاتا* بر تأخیر SE

با توجه به نمودار (۱)، آنالیز آماری داده‌ها نشان می‌دهد میانگین زمان شروع SE در گروه صرعی پیش درمان شده با تک دوز عصاره (۵/۹۵ ± ۳۷/۱۱) و گروه صرعی پیش درمان شده با دوزهای مکرر عصاره (۰/٤۳ ± ۳۸/۰۱٤)، در مقایسه با گروه صرعی شده با پیلوکارپین (۳/٦۹ ± ۱۹/۷۲) تأخیر بیشتری داشته است که تأخیرهای مذکور قابل توجه و معنی‌دار می‌باشند.



نمودار ۱. اثر عصاره آبی الکلی *لوندولا دنتاتا* (۲۰۰ mg/Kg) بر تأخیر در شروع SE

* اختلاف معنی دار در مقایسه با گروه صرعی شده با پیلوکارپین

$p < ۰/۰۵$ n:۱۱-۹

Pilo: گروه صرعی شده با پیلوکارپین

Acute Ext Pretreat: گروه صرعی پیش درمان شده با تک دوز عصاره

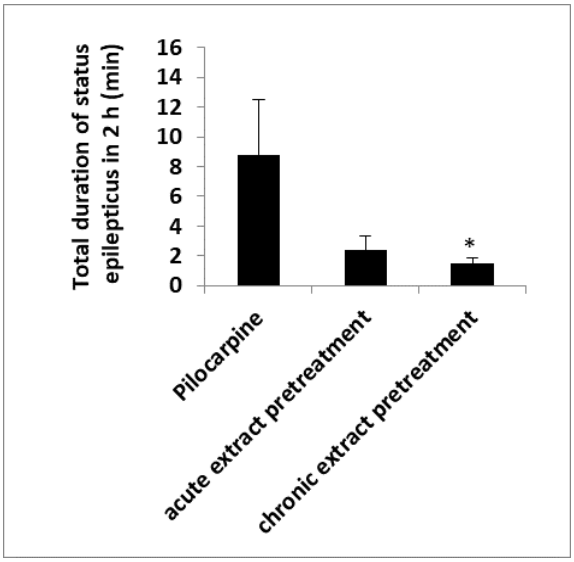
Chronic Ext Pretreat: گروه صرعی پیش درمان شده با دوزهای مکرر عصاره

اثر عصاره آبی الکلی لوندولا دنتاتا بر طول مدت SE

مطابق نمودار (۲)، در گروه صرعی پیش درمان شده با تک دوز عصاره (۹۹/ ۰ ± ۲/۳۸) و گروه صرعی پیش درمان شده با دوزهای مکرر عصاره (۰±۳۹/ ۱/٤۸)، میانگین طول مدت SE در مقایسه با گروه صرعی شده با پیلوکارپین (۳/۷۵ ± ۸/۷۸) کاهش یافته است. کاهش مدت SE در گروه صرعی پیش درمان شده با تک دوز عصاره نسبت به گروه صرعی شده معنی دار نیست اما مدت SE در گروه صرعی پیش درمان شده با دوزهای مکرر عصاره، کاهش بیش‌تری نسبت به گروه صرعی شده داشته که این اختلاف معنی دار می‌باشد.

www.SID.ir

Archive of SID



نمودار ۲. اثر عصاره آبی الکلی *لوندولا دنتاتا* (۲۰۰mg/Kg) بر طول مدت SE

* اختلاف معنی دار در مقایسه با گروه صرعی شده با پیلوکارپین

$p < ۰/۰۵$ n:۱۲-۸

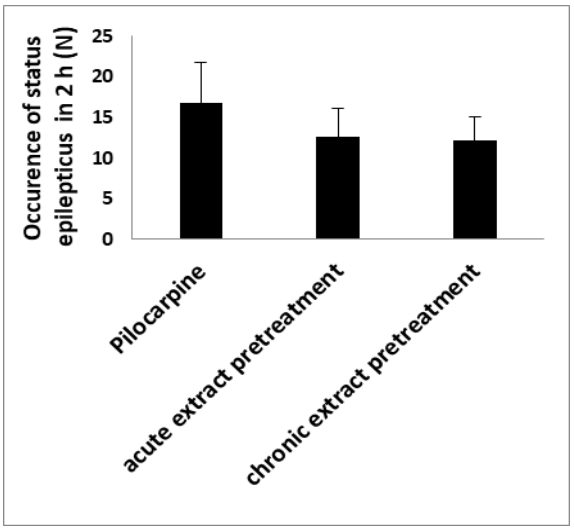
Pilo: گروه صرعی شده با پیلوکارپین

Acute Ext Pretreat: گروه صرعی پیش درمان شده با تک دوز عصاره

Chronic Ext Pretreat: گروه صرعی پیش درمان شده با دوزهای مکرر عصاره

اثر عصاره آبی الکلی لوندولا دنتاتا بر تعداد SE

با توجه به نمودار (۳)، میانگین تعداد SE در گروه صرعی درمان شده با تک دوز عصاره (۳/۳۱ ± ۱۱/۵٤) و گروه صرعی پیش درمان شده با دوزهای مکرر عصاره (۲/۸۳ ± ۱۱/۳۱)، در مقایسه با گروه صرعی شده با پیلوکارپین (٦/۰۲ ± ۱۳/٤۱) کمتر است اما هیچ یک از این اختلاف‌ها معنی دار نمی‌باشد.



نمودار ۳. اثر عصاره آبی الکلی *لوندولا دنتاتا* (۲۰۰mg/Kg) بر تعداد رخداد SE

n:۱۳-۱۱

Pilo: گروه صرعی شده با پیلوکارپین

Acute Ext Pretreat: گروه صرعی پیش درمان شده با تک دوز عصاره

Chronic Ext Pretreat: گروه صرعی پیش درمان شده با دوزهای مکرر عصاره

www.SID.ir

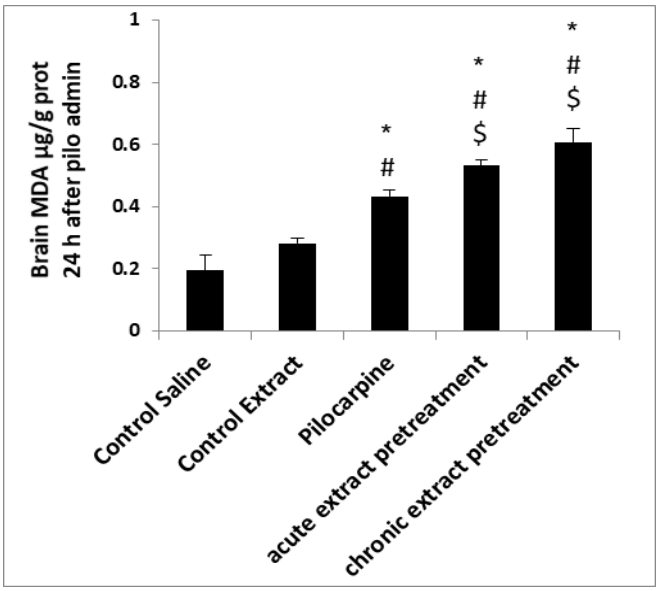
Archive of SID

اثر عصاره آبی الکلی لوندولا دنتاتا بر میزان مرگ و میر

میانگین درصد مرگ و میر برای گروه صرعی شده با پیلوکارپین، ۵۰٪ و برای گروه صرعی پیش درمان شده با تک دوز عصاره ٤٤٪ و در مورد گروه صرعی پیش درمان شده با دوزهای مکرر عصاره ۲۲/۲۲٪ می‌باشد؛ بنابراین درصد مرگ و میر در گروه‌های صرعی پیش درمان شده با تک دوز و دوزهای مکرر عصاره در مقایسه با گروه صرعی کاهش داشته است. به گونه ای که کاهش مرگ و میر گروه صرعی پیش درمان شده با دوزهای مکرر عصاره، به میزان پنجاه درصد بیش از گروه تک دوز عصاره و پنجاه و شش درصد بیش از گروه صرعی بوده است.

بررسی میزان MDA درگروه‌های مختلف، ٢٤ ساعت پس از صرعی شدن

همچنان که در نمودار (٤) ملاحظه می‌شود در گروه صرعی پیش درمان شده با تک دوز عصاره (۰/۰۲ ± ۰/۵۳) و گروه صرعی پیش درمان شده با دوزهای مکرر عصاره (۰/۰٤ ± ۰/٦۱)، افزایش معنی داری از لحاظ میانگین میزان MDA در مقایسه با گروه کنترل سالین (۰/۰۵ ± ۰/۱۹) و گروه صرعی شده با پیلوکارپین (۰/۰۲ ± ۰/٤۳) مشاهده می‌شود؛ بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که تجویز عصاره به عنوان پیش درمان خواه به صورت تک دوز و خواه با دوزهای مکرر، موجب افزایش قابل توجه در میزان MDA در طی ٢٤ ساعت پس از صرعی شدن شده است در گروه صرعی (۰/۰۲ ± ۰/٤۳)، تجویز پیلوکارپین موجب افزایش معنی داری در میزان MDA در مقایسه با گروه کنترل سالین (۰/۰۵ ± ۰/۱۹) و گروه کنترل عصاره (۰/۰۲ ± ۰/۲۸) پس از ٢٤ ساعت شده است؛ بنابراین ٢٤ ساعت پس از تجویز پیلوکارپین، سطح MDA مغز افزایش یافته است و عصاره نتوانسته است آن را کاهش دهد.



نمودار ۴. اثر عصاره آبی الکلی *لوندولا دنتاتا* بر میزان مالون دی آلدئید مغز در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی صرعی شده ٢٤ ساعت پس از تزریق پیلوکارپین

n:۹-٤ $p < ۰/۰۵$

اختلاف معنی دار در مقایسه با گروه کنترل سالین

\# اختلاف معنی دار در مقایسه با گروه کنترل عصاره

$ اختلاف معنی دار در مقایسه با گروه صرعی شده با پیلوکارپین

Ctrl: گروه کنترل سالین

Ext: گروه کنترل عصاره

Pilo: گروه صرعی شده با پیلوکارپین

Acute Ext Pretreat: گروه صرعی پیش درمان شده با تک دوز عصاره

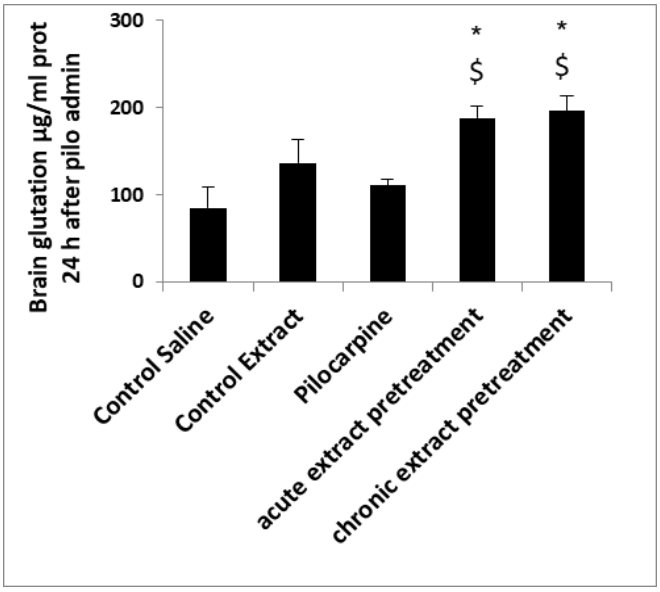
Chronic Ext Pretreat: گروه صرعی پیش درمان شده با دوزهای مکرر عصاره

www.SID.ir

Archive of SID

بررسی میزان گلوتاتیون درگروه‌های مختلف،۲٤ ساعت پس از صرعی شدن

همچنان که در نمودار (۵) مشهود است در گروه صرعی پیش درمان شده با تک دوز عصاره (۱۳/۲٦ ± ۱۸۸/۰۷) و گروه صرعی پیش درمان شده با دوزهای مکرر عصاره (۱٦/٤۱ ± ۱۹٦/٦٤)، افزایش معنی داری از لحاظ میزان گلوتاتیون در مقایسه با گروه‌های کنترل سالین (۲۳/٤۹ ± ۸۵/۱٦) و گروه صرعی (٦/٦۰ ± ۱۱۱/۰۱) دیده شد (p<۰/۰۵)؛ بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که پیش درمانی با عصاره چه به صورت تک دوز و چه به صورت دوزهای مکرر موجب افزایش معنی داری در میزان گلوتاتیون مغز ۲٤ ساعت پس از صرعی شدن شده است.



نمودار ۵. اثر عصاره آبی الکلی *لوندولا دنتاتا* بر میزان گلوتاتیون مغز موش‌های بزرگ آزمایشگاهی صرعی شده، ۲٤ ساعت پس از تزریق پیلوکارپین

*اختلاف معنی دار در مقایسه با گروه کنترل سالین

$اختلاف معنی دار در مقایسه با گروه صرعی شده با پیلوکارپین

n:۷-۳ p < ۰/۰۵

Ctrl: گروه کنترل سالین Ext: گروه کنترل عصاره

Pilo: گروه صرعی شده با پیلوکارپین

Acute Ext Pretreat: گروه صرعی پیش درمان شده با تک دوز عصاره

Chronic Ext Pretreat: گروه صرعی پیش درمان شده با دوزهای مکرر عصاره

بحث

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که هم پیش درمان با تک دوز عصاره آبی – الکلی بخش‌های هوایی *لوندولا دنتاتا* با دوز ۲۰۰ mg/Kg و هم پیش درمانی با دوزهای مکرر آن، موجب افزایش تأخیر SE شده بدین معنا که مدت زمان رسیدن به SE را طولانی تر کرده است که این افزایش معنی دار بوده است؛ بنابراین نتایج نشانگر تأثیر مطلوب عصاره در ممانعت از شروع زودهنگام SE می‌باشد.

همچنین عصاره توانسته است طول مدت SE را کاهش دهد که کاهش تنها در صورت پیش درمانی با دوزهای مکرر، معنی دار بوده است. میزان مرگ و میر نیز با تجویز دوز ۲۰۰ mg/Kg عصاره آبی – الکلی بخش‌های هوایی لوندولا دنتاتا تقلیل یافته که در گروه صرعی پیش درمان شده با دوزهای مکرر، میزان مرگ و میر حدوداً به میزان پنجاه و شش درصد گروه صرعی تقلیل یافته است. تجویز تکراری عصاره پنجاه درصد بیش از تک دوز آن مرگ و

www.SID.ir

Archive of SID

میر را کاهش داد. مطالعات زیادی در رابطه با اثر ضد تشنجی عصاره آبی الکلی اسطوخودوس (گونه لوندولا افیسینالیس)، نتایج تحقیق حاضر را تأیید می‌کنند. لازم به ذکر است که تا کنون مطالعه ای در زمینه اثر ضد تشنجی گونه لوندولا دنتاتا بر صرع ناشی از تزریق پیلوکارپین صورت نگرفته و در داخل و خارج کشور، تحقیق حاضر جزو اولین تحقیقات در این زمینه است و این مسئله یکی از جنبه‌های نوآوری این تحقیق محسوب می‌شود.

تحقیقات Gilani و همکاران نشان داد که عصاره آبی-الکلی لوندولا استوکاس از شدت تشنجات ناشی از پنتیلن تترازول[1] می‌کاهد و زمان تأخیر تشنجات را افزایش می‌دهد همچنین موجب کاهش میزان مرگ و میر ناشی از PTZ می‌شود (۲۵). در مطالعه ای که رحمتی و همکاران روی اثر عصاره آبی الکلی گیاه اسطوخودوس (لوندولا افیسینالیس) بر تشنج ناشی از پنتیلن تترازول در موش سوری نر در مدل کیندلینگ شیمیایی داشتند اسطوخودوس توانست شدت و مدت حملات را کاهش دهد و فاز پنجم تشنج‌ها را به طور کامل حذف کند (۲٤). نتایج مطالعات مهربانی و همکاران نشان داد که دوزهای مختلف گیاه اسطوخودوس (لوندولا ورا) باعث تأخیر در شروع حملات تشنجی شده است و پیش درمانی حیوانات با دوزهای متفاوت باعث کاهش میزان مرگ و میر به طور معنی داری گردید (۲۸). شهریاری و همکاران نیز نشان دادند اسانس گیاه اسطوخودوس (لوندولا افیسینالیس) در دوزهای ۲۰۰ و ٤۰۰mg/kg، درصد مرگ، تعداد و شدت حملات ناشی از پنتیلن تترازول (۹۰mg/kg) را کاهش داد (۲۹).

در این تحقیق شاهد آن هستیم که پیش درمانی با عصاره لوندولا دنتاتا نیز از شدت تشنج‌ها کاسته است و تجویز تکراری عصاره اثر بهتری در کاهش طول مدت تشنجات و میزان مرگ و میر داشته است.

این تحقیق همچنین نشان می‌دهد در طی ۲٤ ساعت پس از تجویز پیلوکارپین میزان MDA مغز موش‌های مصروع چه با عصاره، پیش درمان شده باشند و چه نشده باشند در قیاس با گروه کنترل سالین افزایش یافته است. Freitas و همکاران در تحقیق خود در زمینه صرع القا شده توسط پیلوکارپین، سطح پراکسیداسیون لیپیدها را در هیپوکامپ، استریاتوم و قشر فرونتال اندازه گرفتند و مشخص کردند که یک ساعت پس از تجویز پیلوکارپین (٤۰۰mg/Kg)، میزان پراکسیداسیون لیپید در هیپوکامپ (٤٦٪)، استریاتوم (۲۵٪) و قشر فرونتال (۲۱٪) افزایش قابل توجهی را نشان می‌دهد (۳۰). بر اساس تحقیقShakeel و همکاران، تجویز داخل صفاقی پیلوکارپین (۳۰۰ mg/Kg در موش کوچک آزمایشگاهی) پراکسیداسیون لیپیدی را در هیپوکامپ افزایش داده است (۳۱). در مطالعه Tome و همکاران مشخص شد شش ساعت پس از تزریق داخل صفاقی پیلوکارپین (٤۰۰mg/Kg)، افزایش قابل توجهی در پراکسیداسیون لیپیدها در هیپوکامپ روی داد (۳۲).

لیپیدها یکی از اجزای مهم غشای سلول‌ها می‌باشند. پراکسیداسیون لیپیدها در شرایط پاتولوژی مانند بیماری‌های مختلف از قبیل بیماری‌های قلبی، تنفسی، مغزی و... نقش دارد. مطالعات نشان داده است که رادیکال‌های آزاد از طریق پراکسیدازهای لیپیدی باعث کاهش سطح آنتی اکسیداهایی نظیر گلوتاتیون پراکسیداز می‌شود. یکی از محصولات پراکسیداسیون لیپیدی، مالون دی آلدهید می‌باشد که بعنوان شاخص استرس اکسیداتیو مد نظر قرار می‌گیرد این آلدهید (مالون دی آلدهید) یک مولکول سمی بوده و شاخص پراکسیداسیون لیپیدهای غشایی است که توسط رادیکال‌های آزاد تولید می‌شود (۳۳).

این تحقیق همچنین نشان می‌دهد در طی ۲٤ ساعت پس از تجویز پیلوکارپین در گروه پیش درمان شده با تک دوز عصاره و نیز گروه پیش درمان با دوزهای مکرر، میزان MDA در قیاس با گروه صرعی افزایش یافته است. این نتیجه با تحقیقاتی که اثر عصاره برخی از گونه‌های اسطوخودوس را بر مارکرهای استرس اکسیداتیو نشان داده‌اند، مغایرت دارد. به طور مثال سجادی و همکاران در تحقیق خود تحت عنوان اثرات آنتی‌اکسیدانی چند گیاه دارویی، نشان دادند که عصاره *Lavandula angustifolia* موجب کاهش اکسیداسیون سلول‌های کبدی موش شده و سطح MDA را کاهش داده است (۳٤). H Sebai و همکاران در مطالعه خود اثر آنتی اکسیدانی لوندولا استوکاس را بررسی کرده و نشان دادند که لوندولا

[1] Pentylenetetrazole(PTZ)

www.SID.ir

Archive of SID

استوکاس موجب کاهش MDA و جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدها در موش‌هایی شده که دیابت در آن‌ها از طریق آلوکسان القا شده است (۳۵). رحمتی و همکاران مشخص کردند که عصارهٔ آبی الکلی گیاه اسطوخودوس (لوندولا افیسینالیس) بر تشنج‌های ناشی از پنتیلن تترازول در موش سوری نر در مدل کیندلینگ شیمیایی توانسته است سطح MDA را در مغز کاهش دهد (۲٤).

نتیجه پاره ای از تحقیقات نشان می‌دهد که برخی داروهای ضد صرع نیز موجب افزایش MDA شده اند:

Yüksel و همکاران، در سال‌های ۲۰۰۱ و ۲۰۰۰، افزایش قابل توجهی در سطوح پراکسیداسیون لیپید و کاهش فعالیت GPx [1] در سرم ۱٤ کودک که برای دو سال با والپروات (VPA) [2] درمان شده بودند را در مقایسه با ۲۷ کودک سالم گزارش دادند. سطح سرمی SODدر طول سال اول به طور قابل توجهی افزایش یافت. در ۱۳ کودک مبتلا به صرع که به مدت دو سال با کاربامازپین تحت درمان بودند، پراکسیداسیون لیپید سرم در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی داری افزایش یافت (۳۷، ۳٦).

Solowiej و Sobaniec در سال ۲۰۰۳ دریافتند که در ۲۵ کودک که با VPA درمان شده بودند و ۱٦ کودک تحت درمان با کاربامازپین و ۲۷ کودکی که تحت درمان ترکیبی با کاربامازپین و VPA بودند فعالیت سرمی SOD [3] به میزان قابل توجهی در مقایسه با ٦۱ کودک سالم کاهش می‌یابد فعالیت GPx سرم به طور معنی داری در همه گروه‌های بیمار در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافت به جز آن‌هایی که درمان ترکیبی را دریافت کرده بودند. سطح پراکسیداسیون لیپید سرم در همه بیماران به طور قابل توجهی افزایش یافت (۳۸).

Martınez-Ballesteros و همکاران در سال ۲۰۰٤ در یافته‌های خود، افزایش معنا داری درپراکسیداسیون لیپید ۷٦ بیمار صرعی که با VPA تحت درمان بودند را در مقایسه با گروه کنترل ارائه دادند (۳۹). تحقیق حاضر نیز مؤید همین نتایج در مورد پراکسیداسیون لیپیدها می‌باشد.

گلوتاتیون (گاما گلوتامیل سیستئنیل گلیسین) فراوان‌ترین ترکیب تیول دار غیر پروتئینی با جرم مولکولی پایین (۳۰۷ دالتون) است که نقش اصلی را در برقراری تعادل اکسیداسیون / احیای داخل سلولی ایفا می‌کند و لذا نقش اصلی را در دفاع سلولی علیه استرس اکسیداتیو به عهده دارد. نسبت گلوتاتیون احیا/ گلوتاتیون اکسید، مهمترین شاخص کارایی و سلامتی یک سلول می‌باشد. کمبود گلوتاتیون در فرایند پیری و پاتوژنز بسیاری از بیماری‌ها شامل بیماری‌های قلبی – عروقی، دیابت، ایدز، بیماری‌های سیستم عصبی و تنفسی نقش ایفا می‌کند. (٤۰).

با توجه به این تحقیق، میزان گلوتاتیون ۲٤ ساعت پس از تجویز پیلوکارپین در گروه پیش درمان با تک دوز عصاره و گروه پیش درمان با دوزهای مکرر، نسبت به گروه صرعی و گروه کنترل سالین افزایش یافته است؛ که این استنتاج با نتایج آلژیری مطابقت دارد. آلژیری با تحقیق در مورد اثر ضد التهابی عصاره آبی الکلی لاوندولا دنتاتا و لاوندولا استوکاس نشان داد که هر دو عصاره موجب کاهش فعالیت میلوپراکسیداز و افزایش کل محتوای گلوتاتیون می‌شوند (٤۱). افزایش گلوتاتیون می‌تواند کاهش مرگ و میر، افزایش تأخیر بروز SE، کاهش طول مدت SE را در موش‌های صرعی توجیه نماید.

در خاتمه پیشنهاد می‌گردد که مقادیر گلوتاتیون و MDA علاوه بر بازه زمانی ۲٤ ساعت، در دو، چهار و یا شش هفته بعد از صرعی شدن نیز مورد سنجش و اندازه گیری قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

یافته‌های حاصل از این مطالعه و مقایسه با مطالعات دیگر محققان نشان می‌دهد در گروه‌های پیش درمان با تک دوز عصاره لوندولا دنتاتا و به خصوص پیش‌درمان با دوزهای مکرر، مدت زمان تاخیر در شروع SE(فازهای پنجم و ششم تشنجات)، افزایش یافته و طول مدت SE و نیز درصد مرگ و میر در صرع مدل پیلوکارپین کاهش یافته است. در گروه‌های صرعی پیش درمان شده با عصاره همچنین میزان گلوتاتیون احیا افزایش یافت. لذا می‌توان نتیجه گرفت که لاوندولا دنتاتا با افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی از جمله افزایش گلوتاتیون موجب تضعیف پارامترهای SE بلافاصله بعد از تجویز پیلوکارپین، شده است.

[1] glutathione peroxidase(GPx)
[2] Valproate (VPA)
[3] superoxide dismutase(SOD)

www.SID.ir

Archive of SID

منابع

1. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. Epilepsia 2011; 52 Suppl 7: 2–26.
2. Soltanzade A. Brain and nerves and muscles. Nasher, Heydari 1383; 236.
3. Vezzani M, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. Nature Reviews Neurology 2011; 7: 31-40.
4. Theodore WH, Fisher R. Brain stimulation for epilepsy. Acta Neurochirurgica Supplement 2007; 97(2): 261-272
5. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. Epilepsy Research 2009; 85(1):31-45.
6. Riviello JJ. Classification of seizures and epilepsy. Current Neurology and Neuroscience Reports 2003; 3(4):325-31.
7. McHugh JC, Delanty N. Epidemiology and classification of epilepsy: gender comparisons. International Review of Neurobiology 2008; 83:11-26.
8. Jefferys JG. Advances in understanding basic mechanisms of epilepsy and seizures. Seizure 2010; 19(10):638-46.
9. Dichter MA. Emerging concepts in the pathogenesis of epilepsy and epileptogenesis. Archives of Neurology 2009; 66(4):443-7.
10. Leroy C, Roch C, Koning E, Namer IJ, Nehlig A. In the Lithium-Pilocarpine Model of Epilepsy, Brain Lesions are not Linked to Changes in Blood-Brain Barrier Permeability: An auto radiographic study in adult and developing rats. Experimental Neurology 2003; 182: 361-372.
11. Winawer MR, Makarenko N, McCloskey DP, Hintz TM, Nair N, Palmer AA, Scharfman HE. Acute and chronic responses to the convulsant pilocarpine in DBA/2J and A/J mice. Neuroscience 2007; 149(2): 465-475.
12. van Vliet EA, Aronica E, Gorter JA. Role of blood-brain barrier in temporal lobe epilepsy and pharmacoresistance. Neuroscience 2014; 277: 455-73.
13. Muazu J, Kaita A H. A review of traditional plants used in the treatment of epilepsy amongst the hausa/Fulani tribes of northern Nigeria. African Journal of Traditional, Complementary, and Alternative Medicines. 2008; 5(4): 387-90.
14. Carvey PM. Drug action in the CNS. New_York: Oxford University Press 1998; 201.
15. Gharegozli K, Khoshraftar A, Amini Z. Epilepsy: Treatment and anesthesia methods. Hamedan University of Medical Sciences 1386: 9.
16. Zarghami M, Shaikholeslami M. Psychiatric aspects of epilepsy. First edition, Sari, Mazandaran University of Medical Sciences and Health Services 1378:152.
17. Pakdaman H, Shahbazi A. Epilepsy. First edition, Tehran, Esharat Publishing Center 1374: 28.
18. Adams RD, Victor M, Allan R. Principles of neurology. Mc-Graw Hill 1997; 25: 313-330.
19. McLachlan RS. Vagus Nerve Stimulatiom for Intractable epilepsy. Clinical Neurophysiology 1997; 14(5): 358-68.
20. Katzung B, Mesters S, Terose A. Katzung Basic and Clinical Pharmacology. Translated by: Fatollahi A, Sobhanian KH, Hassanpoor N, Hagh Nazarian A. Second edition, Tehran, Arjomand book 1393: 555-590.
21. Beheshtipoor N, Jamali Moghaddam N, Splaimani S, Haghnegahdar A, Salehi A. Evaluation of patients' knowledge, belief and practice about herbal medicines in clients of one of the clinics of Shiraz University of Medical Science. Journal of Herbal Medicine 1389;1 (4):53-56.

www.SID.ir

Archive of SID

22. Sharafkandi AB. Translation of Canon in Medicine Avesina.1991 fifth ed. Tehran: Soroosh pub: 66.

23. Heydari A, Rahmati B, Khalili M, Roghani M, Zaeri F. Intensified convulsions induced through intravenous infusion of PTZ by Nepeta menthoides hydroalcoholic extract in mice. Daneshvar Medicine 2015; 22(119): 23.

24. Rahmati B, Khalili M, Roghani M, Ahghari P. Anti- convulsant effect of hydroalcoholic extract of Lavandula officinalis on seizures in pentylenetetrazol -induced kind-ling model in male mice. Daneshvar Medicine 2012; 19(98):1-8.

25. Gilani AH, Aziz N, Khan MA. Ethnopharmacological evaluation of the anticonvulsant, sedative and antispasmodic activities of Lavandula stoechas L. Journal of Ethnopharmacology 2000; 71(1): 161-7.

26. Gloor P, Neurobiological substrates of ictal behavioral changes. Advances in neurology 1991; 55:1-34.

27. Veliskova J, behavioral characterization of seizures in rats. In: Pitkanen A, Schwartskroin PA, Solomon LM, editors. Models of Seizures and Epilepsy. Burlington: Elsevier Academic Press 2006: 601-611.

28. Mehrabani M, Modirian E, Ebrahimabadi AR, Shahna-vaz S, Vafazadeh S, Heidari MR. The study of effects of Hydro methanolic extracts of lavandula vera DC and Cuscuta Epithymum Murr on the seizure induced by pentylene tetrazole in mice. Journal of Kerman University of Medical Sciences 2007; 14(1):25-32.

29. Shahriyari H, Ersali A, Rahmanifard M. Anticonvulsant effect of Lavandula officinalis in two epilepsy animal model. Journal of Iran Medical Basic Sciences 2004; 8(3):172-178.

30. R.M Freitas, F.C.F Sousa, S.M.M Vasconcelos, G.S.B Viana, M.M.F Fonteles. Pilocarpine-induced status epilepticus in rats: lipid peroxidation level, nitrite formation, GABAergic and glutamatergic receptor alterations in the hippocampus, striatum and frontal cortex. Pharmacology Biochemistry and Behavior 2004; 78(2): 327-332.

31. Shakeel S, Rehman MU, Tabassum N, Amin U, Mir MUR. Effect of Naringenin (A naturally occurring flavanone) Against Pilocarpine-induced Status Epilepticus and Oxidative Stress in Mice. Pharmacognosy Magazine 2017; 13(1): 154–160.

32. Tome AR, Feng D, Freitas RM. The effects of alpha-tocopherol on hippocampal oxi-dative stress prior to in pilocarpine-induced seizures . Neurochemical Research 2010; 35(4): 580-587.

33. Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid Peroxidation. Methods in Enzymology 1990; 186: 1-85.

34. Sajadi E, Naderi GA, Ziaee R. Antioxidant Effects of Some Medicinal Plants. Journal of Kermanshah University of Medical Sciences 2004; 2(8).

35. Sebai H, Selmi S, Rtibi K, Gharbi N, Sakly M. Protective effect of Lavandula stoechas and Rosmarinus Officinalis essential oils against reproductive damage and oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats. Journal of Medicinal Food 2015 Feb; 18(2): 241-9.

36. Yuksel A, Cengiz M, Seven M, Ulutin T. Erythrocyte glutathione, glutathione pero-xidase, superoxide dismutase and serum lipid peroxidation in epileptic children with valproate and carbamazepine monotherapy. Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology 2000; 11(1):73–81.

37. Yuksel A, Cengiz M, Seven M, Ulutin T. Changes in the antioxidant system in epil-eptic children receiving antiepileptic drugs: two-year prospective studies. Journal of ChildNeurology 2001; 16(8): 603–606.

38. Sołowiej E, Sobaniec W. The effect of antiepileptic drug therapy on antioxidant

www.SID.ir

Archive of SID

enzyme activity and serum lipid peroxidation in young patients with epilepsy. Neurologia i Neurochirurgia Polska 2003; 37(5): 991–1003.

39. Martınez-Ballesteros C, Pita-Calandre E, Sanchez-Gonz alez Y, Rodrıguez-Lopez C.M, Agil A. Lipid peroxidation in adult epileptic patients treated with valproic acid. Revista de Neurologia 2004; 38(2):101–106.

40. Nourooz zadeh J, Eftekhar A. Physiological importance of glutathione in health and disease. Birjand Scientific Journal of University Medical Sciences 1386; 3 (14): 5-12.

41. Algieri F, Rodriguez-Nogales A, Vezza T, Garrido-Mesa J, Garrido-Mesa N, Utrilla MP, et al. Anti-inflammatory activity of hydroalcoholic extracts of Lavandula dentata L. and Lavandula stoechas L . Journal of Ethnopharmaco-logy 2016; 22(190): 58-142.

www.SID.ir