

## اثر عصاره و اسانس دانه گشنیز در جلوگیری از تشنج القا شده با پنتیلن تترازول

معصومه امام قریشی\*<sup>۱</sup>، غزال حیدری همدانی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup>دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، <sup>۲</sup>دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

تاریخ دریافت: ۸۶/۱۱/۱۴، تاریخ پذیرش: ۸۷/۱/۲۹

### Effect of extract and essential oil of *Coriandrum sativum* seed against pentylenetetrazole-induced seizure

Emamghoreishi M.<sup>1\*</sup>, Heidari-Hamedani GH.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical School and Research Center for Psychiatry and Behavioral Sciences, Shiraz University of Medical Sciences, <sup>2</sup>Medical School, Shiraz University of Medical Sciences

Received: 2008/2/12, Accepted: 2008/4/17

**Objectives:** *Coriandrum sativum* L. (coriander) has been indicated for a number of medical problems in traditional medicine such as relief of insomnia, anxiety and convulsion. The aim of this study was to examine whether the aqueous and hydroalcoholic extracts or essential oil of coriander seeds have anticonvulsant effect in mice. **Methods:** Anticonvulsant effects of extracts and essential oil were assessed by pentylenetetrazole (PTZ)-induced convulsion. Male mice were received the aqueous or hydroalcoholic extracts or essential oil of coriander seeds or vehicle intraperitoneally 30 minutes before the injection of pentylenetetrazole (85 mg/kg). Diazepam (3 mg/kg) was used as a reference drug. The onset time of myoclonic, clonic and tonic convulsions, the numbers of animals shown convulsion and the percentage of mortality were recorded. **Results:** A significant linear relationship between the doses of the coriander extracts and essential oil and the protection against PTZ-induced tonic convulsion and death was observed ( $p < 0.001$ ). ED50 for protection against PTZ-induced death were 327, 560 and 646 mg/kg for aqueous and hydroalcoholic extracts and essential oil, respectively. The aqueous and hydroalcoholic extracts and essential oil of coriander seeds increased the onset time of myoclonic and clonic convulsions dose dependently ( $p < 0.05$ ). **Conclusion:** These results suggest that the extracts and essential oil of coriander seeds possess anticonvulsant activity. However, it is suggested that the major active component(s) responsible for the anticonvulsant effects is(are) mainly present in the aqueous extract.

**Key words:** *Coriandrum sativum*, aqueous extract, hydroalcoholic extract, essential oil, anticonvulsant.

**زمینه و هدف:** مصارف درمانی متعددی از جمله رفع بیخوابی، اضطراب و تشنج در طب سنتی برای گشنیز ذکر شده است. هدف از این مطالعه بررسی اثر ضد تشنج عصاره های آبی، هیدروالکلی و اسانس دانه گشنیز در موش سوری بود. **روش ها:** اثر ضد تشنج عصاره ها و اسانس با استفاده از تشنج القا شده با پنتیلن تترازول ارزیابی گردید. موش های نر عصاره های آبی یا هیدروالکلی یا اسانس یا حامل را نیم ساعت قبل از تزریق پنتیلن تترازول (۸۵mg/kg)، دریافت کردند. از دیازپام با دوز ۳ میلی گرم بر کیلوگرم به عنوان کنترل مثبت استفاده گردید. زمان شروع تشنجهای میوکلونیک، کلونیک و تونیک، تعداد حیواناتی که تشنج کردند و درصد مرگ و میر ثبت گردید. **یافته ها:** ارتباط خطی بین دوزهای عصاره های آبی و هیدروالکلی و اسانس دانه گشنیز و جلوگیری از تشنج تونیک و مرگ ناشی از پنتیلن تترازول مشاهده گردید ( $p < 0.001$ ). ED50 عصاره آبی، هیدروالکلی و اسانس در جلوگیری از مرگ ناشی از پنتیلن تترازول به ترتیب ۳۲۷، ۵۶۰ و ۶۴۶ mg/kg بود. عصاره های آبی و هیدرو الکی و اسانس دانه گشنیز بطور وابسته به دوز باعث افزایش معنی دار در زمان شروع تشنجات میوکلونیک و کلونیک شدند ( $p < 0.05$ ). **نتیجه گیری:** این یافته ها پیشنهاد می کند که عصاره ها و اسانس دانه گشنیز دارای اثر ضد تشنج می باشند. لیکن بنظر میرسد که ترکیب (یا ترکیبات) اصلی که مسئول اثرات ضد تشنج می باشد، بیشتر در عصاره آبی وجود دارد. **واژه های کلیدی:** گشنیز، عصاره آبی، عصاره هیدرو الکی، اسانس، ضد تشنج.

\*Corresponding Author: Dr. Masoumeh Emamghoreishi,  
Associate Professor, Medical School and Research Center  
for Psychiatry and Behavioral Sciences, Tel: 0711-2307591;  
Fax: 0711-2307591; E-mail: emamm@sums.ac.ir

\*نویسنده مسئول: دکتر معصومه امام قریشی، دانشیار، دانشکده پزشکی و  
مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی شیراز،  
تلفن: ۰۷۱۱-۲۳۰۷۵۹۱، شماره: ۰۷۱۱-۲۳۰۷۵۹۱

## ۱- مقدمه

صرع یکی از بیماری‌های عصبی شایع در جهان می‌باشد. بروز صرع تقریباً ۰/۳ تا ۰/۵ درصد در جمعیت‌های مختلف و شیوع آن بین ۵ تا ۱۰ نفر در ۱۰۰۰ نفر تخمین زده می‌شود (۱). اگرچه با درمان‌های موجود، در ۸۰٪ موارد می‌توان حملات تشنج را کنترل کرد ولی میلیون‌ها نفر در دنیا صرع کنترل نشده دارند. مصرف داروهای ضد صرع همواره توأم با عوارض جانبی و تداخلات دارویی متعدد بوده و در برخی موارد مقاومت به دارو نیز دیده می‌شود. بیماران صرعی معمولاً نیاز دارند که برای سالها دارو مصرف کنند و بدین جهت دوری جستن از عوارض جانبی مسئله مهمی است. بنابراین نیاز به داروهای موثر و اختصاصی‌تر کاملاً محسوس است و یافتن داروهای جدید با محدودیتهای کمتر می‌تواند از پیشرفتهای با ارزش در درمان صرع به شمار رود. امروزه گیاهان دارویی به عنوان یک منبع مناسب برای یافتن داروهای جدید مورد توجه محققان در دنیا قرار گرفته است. از گیاهانی که در طب سنتی برای آن اثر ضد تشنج ذکر شده است، می‌توان از گشنیز با نام علمی *Coriandrum sativum* L نام برد.

گشنیز از خانواده Umbelliferae (جعفری، چتریان) می‌باشد. منشأ اصلی آن را به نواحی جنوب غربی آسیا و مدیترانه نسبت می‌دهند ولی امروزه در سرتاسر جهان یافت می‌شود و پرورش می‌یابد. قسمت مورد استفاده گیاه، برگ و دانه آن است (۲). دانه گشنیز دارای ۷٪ آب، ۱۳-۲۰٪ اسیدهای چرب (شامل اولئیک اسید، لینولئیک اسید، پالمیتیک اسید، پتروسلینیک اسید)، ۱۶ تا ۱۸٪ مواد پروتئیک، ۳۸٪ سلولز، ۱۳٪ مواد غیر از ته و ۰/۸-۱٪ اسانس است (۳). به علاوه مانیتول و گلیکوزیدهای فلاونوئیدی نیز در میوه آن وجود دارد (۲). گلیکوزیدهای فلاونوئیدی موجود در دانه گشنیز عبارتند از: کورستین، ایزوکورسیتین و روتین. همچنین تانن، کومارین، موسیلاژ، نشاسته و کلروژنیک و کافئیک اسید در دانه آن وجود دارد (۴). اسانس گشنیز دارای ۷۰ تا ۹۰٪ لینالول راس-ت گرد (d-linalool) یا کوریاندرول (coriandrol)، ۲۰٪ هیدروکربنهای منوترپنی (شامل  $\alpha$  و  $\beta$  پینن، لیمونن، سیترونلول، ژرانیول، میرسن  $\alpha$ ،  $\gamma$  ترپینن،  $\alpha$  و  $\beta$  فلاندرن، p سیمن، (-) بورنئول و کامفر) و نیز به مقادیر بسیار جزئی الئیدسیلیک و اثرهای لینالیتیک می‌باشد (۴).

در مطالعات علمی برای این گیاه اثرات ضد میکروب (۵)، کاهنده قند خون (۶)، کاهنده چربی خون (۷)، پایین آورنده فشار خون (۸)، ضد بارداری (۹)، ضد تکثیر کنندگی (۱۰)،

ضد اضطراب (۱۱)، سداتیو-هیپنوتیک (۱۲) و ضد التهاب و بی‌دردی (۱۳) گزارش شده است.

برای این گیاه در طب سنتی اثرات نیرو دهنده، هضم کننده غذا، ملین، بادشکن، مدر، ضدکرم، ضد دردهای روماتیسمی در مصرف موضعی، خواب آور، مفرح و ضد تشنج ذکر شده است (۳ و ۲). با توجه به اینکه در طب سنتی از این گیاه بعنوان ضد تشنج نام برده شده است به منظور فراهم آوردن یک اساس علمی برای این اثر، هدف از این مطالعه بررسی و مقایسه اثر ضد تشنج عصاره های آبی، هیدروالکلی و اسانس دانه گشنیز در جلوگیری از تشنج القا شده با پنتیلن تترازول در موش سوری نر بود.

## ۲- مواد و روشها

### ۲-۱: جمع آوری گیاه

دانه گشنیز از یک عطاری معتبر در شیراز خریداری شد و توسط دکتر خسروی عضو هیات علمی بخش بیولوژی دانشکده علوم دانشگاه شیراز شناسائی و به تأیید رسید. یک نمونه از گیاه با شماره هرباریوم ۱۰۰۰۲ در موزه گیاهی بخش بیولوژی دانشکده علوم دانشگاه شیراز نگهداری گردید.

### ۲-۲: حیوانات آزمایشگاهی

در این مطالعه از موشهای سوری نر با وزن تقریبی ۳۵-۲۵ گرم استفاده شد که از خانه حیوانات دانشکده پزشکی تهیه شدند. حیوانات مورد آزمایش در اتاقی با دمای  $1 \pm 0.22^{\circ}\text{C}$  و دوره ۱۲ ساعته تاریکی-روشنایی نگهداری می‌شدند و در مدت نگهداری به طور آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند.

### ۲-۳: روش تهیه عصاره ها

#### ۲-۳-۱: تهیه عصاره آبی به روش خیساندن (۱۴)

۱۰۰ گرم پودر دانه گشنیز در ۵۰۰ میلی لیتر آب مقطر خیسانده شد. پس از ۲۴ ساعت، خیسانده گشنیز به مدت نیم ساعت روی حمام آب گرم قرار داده شد و سپس صاف گردید. عصاره بدست آمده روی حمام بخار تغلیظ و سپس در دستگاه دسیکاتور خشک گردید. راندمان عصاره ۵/۹٪ وزنی-وزنی بود.

#### ۲-۳-۲: تهیه عصاره هیدروالکلی به روش پرکولاسیون (۱۴)

۱۰۰ گرم پودر دانه گشنیز با اتانول ۷۰ درجه به مدت ۷۲ ساعت با استفاده از پرکولاتور عصاره گیری شد. عصاره روی حمام بخار تغلیظ شد و سپس در دستگاه دسیکاتور خشک گردید. راندمان عصاره، ۹/۸٪ وزنی-وزنی بود.

#### ۲-۳-۳: تهیه اسانس (۱۵)

از ۱۰۰ گرم پودر دانه گشنیز با ۵۰۰ میلی لیتر آب مقطر در دستگاه اسانس گیری Cleverger به مدت ۳ ساعت اسانس گیری شد. راندمان اسانس ۰/۶۴٪ وزنی - حجمی بود.

#### ۶-۲: داروها

از دیازپام (10 mg/2ml ، داروپخش) با دوز ۳ mg/kg بعنوان کنترل مثبت استفاده شد. پنتیلین تترازول(مرک) با دوز ۸۵ mg/kg برای القا تشنج استفاده شد.

#### ۷-۲: ارزیابی اثر عصاره ها و اسانس دانه گشنیز بر روی تشنج القاء شده با پنتیلین تترازول

برای ارزیابی اثر ضد تشنج هر کدام از عصاره های آبی، هیدروالکلی و اسانس دانه گشنیز در آزمایشات جداگانه، تعداد ۴۹ موش به طور تصادفی به هفت گروه که هر گروه شامل هفت موش بود تقسیم شدند. گروه ها برای عصاره آبی و هیدروالکلی شامل یک گروه کنترل مثبت (دریافت کننده دیازپام)، گروه کنترل برای دیازپام (نرمال سالین)، گروه حامل (محلول توئین ۰/۱ درصد) و گروه های دریافت کننده عصاره آبی یا هیدروالکلی دانه گشنیز با دوزهای ۲۰۰، ۴۰۰، ۶۰۰ و ۸۰۰ میلی گرم برکیلو گرم بود. هفت گروه برای ارزیابی اثر اسانس شامل یک گروه کنترل مثبت (دریافت کننده دیازپام)، گروه کنترل برای دیازپام (دریافت کننده نرمال سالین)، گروه حامل (دریافت کننده روغن) و گروه های دریافت کننده اسانس دانه گشنیز با دوزهای ۲۰۰، ۴۰۰، ۶۰۰ و ۸۰۰ میلی گرم برکیلوگرم بود.

۳۰ دقیقه پس از تجویز داخل صفاقی دوزهای مختلف مواد مورد مطالعه، دیازپام، نرمال سالین یا حامل، پنتیلین تترازول با دوز ۸۵ میلی گرم برکیلوگرم به موشها تزریق شد. بلافاصله پس از تزریق پنتیلین تترازول، موشها به یک قفس جداگانه منتقل شده و در طی ۳۰ دقیقه مشاهده، زمان شروع تشنجات میوکلونیک، کلونیک و تونیک در هر گروه ثبت گردید. زمان شروع هر تشنج با استفاده از زمان گیر ثانیه شمار ثبت گردید. همچنین مرگ و میر موشها در هر گروه تا ۲۴ ساعت بعد ثبت شد (۱۶). نوع تشنجات با استفاده از تعاریفی که برای هر تشنج در زیر آمده است تعیین گردید (۱۷).

تشنج میوکلونیک عبارت است از پرش غیر ارادی و ناگهانی عضلانی که معمولاً با چرخش سر توأم است. تشنج کلونیک عبارت است از یک دوره کوتاه مدت از تشنج با حرکات پیچشی سر و گردن و حرکات دستها و پرشهای شدید و دور زدن. تشنج تونیک عبارت است از سفتی شدید عضلات و کشیده شدن دستها و پاها به طرفین.

#### ۸-۲: آنالیز آماری

تفاوت بین گروههای مورد آزمایش در میانگین زمان شروع تشنج با آنالیز واریانس یک طرفه ارزیابی گردید. تفاوت در میانگین هر گروه درمانی با گروه کنترل با استفاده از تست t Dunnett و Dunnett T<sub>3</sub> (در مواردی که اختلاف در واریانس وجود داشت) به عنوان تست post hoc تعیین گردید. به منظور بررسی ارتباط بین دوزهای مختلف عصاره آبی و هیدرو الکلی و اسانس دانه گشنیز با زمان شروع تشنج ناشی از پنتیلین تترازول از linear regression analysis استفاده گردید. جهت مقایسه اثر عصاره آبی و هیدرو الکلی و اسانس بر روی درصد افزایش زمان شروع تشنج میوکلونیک و کلونیک از آنالیز واریانس دوطرفه با تست متعاقب tukey استفاده شد. برای انجام تستهای آماری فوق از نرم افزار SPSS version 10.0 استفاده گردید. ارزش p کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

به منظور بررسی ارتباط بین دوزهای مختلف عصاره های آبی و هیدروالکلی و اسانس دانه گشنیز با کاهش میزان مرگ و میر ناشی از تشنج القا شده با پنتیلین تترازول و جلوگیری از بروز تشنج تونیک از Chi square for linear trend استفاده شد. برای انجام این تست از نرم افزار Epi Info Version 6.0 استفاده گردید. جهت تعیین potency ratio و تعیین ED<sub>50</sub> (دوزی از عصاره ها یا اسانس که باعث جلوگیری از مرگ و میر و یا تشنج تونیک در ۵۰٪ از حیوانات می شود) با روش Litchfield and Wilcoxon از نرم افزار PHARM/PCS version 4 استفاده شد (۱۸).

### ۳- نتایج

#### ۱-۳: اثر عصاره آبی دانه گشنیز بر تشنج ایجاد شده با پنتیلین تترازول

تشنج میوکلونیک در ۱۰۰٪ حیوانات در تمام گروه های مورد آزمایش مشاهده شد. تجویز عصاره آبی دانه گشنیز بطور وابسته به دوز باعث افزایش زمان شروع تشنج میوکلونیک گردید (slope=0.057 ± 0.06; p<0.001). تفاوت معنی داری در میانگین زمان شروع تشنج میوکلونیک بین گروه های درمانی وجود داشت (p<0.001) Dunnett T<sub>3</sub> نشان داد که تفاوت معنی داری بین گروه های دریافت کننده عصاره آبی گشنیز با دوزهای ۶۰۰ و ۸۰۰ میلی گرم برکیلوگرم در مقایسه با گروه دریافت کننده حامل وجود دارد (p<0.005). دوزهای ۶۰۰ و ۸۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم به ترتیب باعث تأخیر در زمان شروع تشنج میوکلونیک به میزان ۶۵٪ و ۹۷٪ نسبت به گروه حامل شدند. دوز ۴۰۰ میلی گرم برکیلوگرم عصاره آبی با وجودیکه باعث تأخیر

در زمان شروع تشنج به میزان ۴۰٪ در مقایسه با گروه حامل گردید ولی این تفاوت از نظر آماری معنی دار نشد (جدول ۱).

تشنج کلونیک در ۱۰۰٪ حیوانات در تمام گروه های مورد آزمایش مشاهده گردید به جز گروه دریافت کننده عصاره آبی دانه گشنیز بادوز ۶۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم که تشنج کلونیک در ۸۵/۷٪ از حیوانات مشاهده گردید. تجویز عصاره آبی بطور وابسته به دوز باعث افزایش زمان شروع تشنج کلونیک گردید ( $\text{slope}=0.08 \pm 0.08$ ;  $p<0.001$ ). تفاوت معنی داری در میانگین زمان شروع تشنج کلونیک بین گروههای مورد آزمایش وجود داشت ( $p<0.001$ ). دوز ۶۰۰ و ۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره آبی به ترتیب باعث تأخیر در زمان شروع تشنج کلونیک به میزان ۴۳٪ و ۱۰۳/۵٪ نسبت به حامل شدند ( $p<0.05$ ). دوز ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره آبی به ترتیب باعث افزایش زمان شروع تشنج کلونیک به میزان ۶٪ و ۳۰/۷٪ گردید ولی این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود (جدول ۱).

عصاره آبی دانه گشنیز با دوز ۶۰۰ و ۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم باعث جلوگیری از بروز تشنج تونیک در ۴۲/۸٪ حیوانات شد. (جدول ۱). آنالیز واریانس یک طرفه تفاوت معنی داری را در میانگین زمان شروع تشنج تونیک بین ۳ گروه کنترل، دوز ۲۰۰ و دوز ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره نشان نداد (جدول ۱).

یک ارتباط خطی معنی دار بین دوزهای مختلف عصاره آبی با درصد حیواناتی که تشنج تونیک نشان دادند وجود داشت ( $\text{chi square for a linear trend, } p<0.001$ ). بدین معنی که با افزایش دوز عصاره آبی بروز تشنج تونیک ناشی از پنتیلن تترازول در حیوانات کاهش می یابد (جدول ۱). همچنین تست  $\text{chi square}$  یک روند خطی معنی دار در جلوگیری از مرگ و میر ناشی از تشنج نشان داد ( $p<0.001$ ). بدین معنی که با افزایش دوز عصاره آبی میزان مرگ و میر ناشی از تشنج کاهش می یابد (جدول ۱).

دیزایام با غلظت ۳ میلی گرم بر کیلوگرم از بروز تمام انواع تشنج و مرگ و میر در ۱۰۰٪ حیوانات جلوگیری کرد.

## ۲-۳. اثر عصاره هیدرو الکلی دانه گشنیز بر تشنج ایجاد شده با پنتیلن تترازول

تشنج میوکلونیک در ۱۰۰٪ حیوانات در تمام گروه های مورد آزمایش مشاهده شد. تجویز عصاره هیدرو الکلی بطور وابسته به دوز باعث افزایش زمان شروع تشنج میوکلونیک گردید ( $\text{slope}=0.06 \pm 0.007$ ,  $p<0.001$ ). تفاوت معنی داری در میانگین زمان شروع تشنج میوکلونیک بین گروه های درمانی وجود داشت ( $p<0.001$ ). دوزهای ۶۰۰ و ۸۰۰ میلی

گرم بر کیلو گرم به ترتیب باعث افزایش زمان شروع تشنج میوکلونیک به میزان ۵۹/۳٪ و ۹۶/۱٪ نسبت به گروه حامل شدند ( $p<0.001$ ) (جدول ۲).

تشنج کلونیک در ۱۰۰٪ حیوانات در تمام گروه های مورد آزمایش مشاهده شد. تجویز عصاره هیدرو الکلی بطور وابسته به دوز باعث افزایش زمان شروع تشنج کلونیک گردید ( $\text{slope}=0.094 \pm 0.011$ ;  $p<0.001$ ). تفاوت معنی داری در میانگین زمان شروع تشنج کلونیک بین گروههای درمانی وجود داشت ( $p<0.001$ ). عصاره هیدرو الکلی با دوز ۶۰۰ و ۸۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم به ترتیب باعث افزایش زمان شروع تشنج کلونیک به میزان ۵۹/۲٪ و ۱۲۸/۷٪ در مقایسه با گروه حامل شدند (جدول ۲).

دوز ۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره هیدرو الکلی باعث جلوگیری از تشنج تونیک در ۱۰۰٪ حیوانات مورد آزمایش شد. تفاوت معنی داری در میانگین زمان شروع تشنج تونیک بین گروههای مورد آزمایش که تشنج تونیک داده بودند وجود نداشت. یک ارتباط خطی معنی دار بین دوزهای مختلف عصاره هیدرو الکلی با درصد حیواناتی که تشنج تونیک نشان دادند وجود داشت ( $\text{chi square for a linear trend, } p<0.001$ ). بدین معنی که با افزایش دوز عصاره هیدرو الکلی بروز تشنج تونیک کاهش می یابد (جدول ۲). یک روند خطی معنی دار در کاهش مرگ و میر ( $p<0.001$ ) ناشی از پنتیلن تترازول نیز وجود داشت، بدین معنی که با افزایش دوز عصاره هیدرو الکلی مرگ و میر کاهش می یابد (جدول ۲).

دیزایام با غلظت ۳ میلی گرم بر کیلوگرم از بروز تمام انواع تشنج و مرگ و میر در ۱۰۰٪ حیوانات جلوگیری کرد.

## ۳-۳. اثر اسانس دانه گشنیز بر تشنج ایجاد شده با پنتیلن تترازول

تشنج میوکلونیک در ۱۰۰٪ حیوانات در تمام گروه های مورد آزمایش مشاهده شد. تجویز اسانس بطور وابسته به دوز باعث افزایش زمان شروع تشنج میوکلونیک گردید ( $\text{slope} = 0.045 \pm 0.006$ ;  $p<0.001$ ). تفاوت معنی داری در میانگین زمان شروع تشنج میوکلونیک بین گروه های درمانی وجود داشت ( $p<0.001$ ). دوزهای ۶۰۰ و ۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به ترتیب باعث افزایش زمان شروع تشنج میوکلونیک به میزان ۵۷ و ۶۹/۴٪ نسبت به حامل شدند (جدول ۳).

تشنج کلونیک در ۱۰۰٪ حیوانات در تمام گروه های مورد آزمایش مشاهده شد. تجویز اسانس بطور وابسته به دوز باعث افزایش زمان شروع تشنج کلونیک گردید ( $\text{slope}=0.1 \pm 0.012$ ;  $p<0.001$ ). تفاوت معنی داری در

میانگین زمان شروع تشنج کلونیک بین گروه های درمانی وجود داشت ( $p < 0.001$ ). اسانس گشنیز با دوزهای ۶۰۰ و ۸۰۰ میلی گرم برکیلوگرم به ترتیب باعث افزایش زمان شروع تشنج کلونیک به میزان ۱۳۴/۳ و ۱۴۲/۳٪ نسبت به حامل شدند (جدول ۳). اسانس دانه گشنیز با دوز ۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم باعث جلوگیری از بروز تشنج تونیک در ۱۰۰٪ حیوانات شد (جدول ۳). تفاوت معنی داری در میانگین زمان شروع تشنج تونیک بین گروه هایی که تشنج تونیک داشتند، وجود نداشت.

ارتباط خطی معنی داری بین دوزهای مختلف اسانس با درصد حیواناتی که تشنج تونیک نشان دادند وجود داشت ( $\chi^2$  square for a linear trend,  $p < 0.001$ ). بدین معنی که با افزایش دوز اسانس دانه گشنیز بروز تشنج تونیک کاهش می یابد (جدول ۳). یک روند خطی معنی دار نیز در کاهش مرگ و میر وجود داشت ( $p < 0.001$ ), بدین معنی که با افزایش دوز اسانس مرگ و میر کاهش می یابد (جدول ۳).

دiazepam با غلظت ۳ میلی گرم بر کیلو گرم از بروز تمام انواع تشنج و مرگ و میر در ۱۰۰٪ حیوانات جلوگیری کرد.

#### ۴-۳: مقایسه اثرات عصاره ها و اسانس دانه گشنیز در جلوگیری از تشنج ناشی از پنتیلن ترازول

جدول ۴ مقایسه اثرات عصاره های آبی و هیدروالکلی و اسانس دانه گشنیز در جلوگیری از تشنج ناشی از پنتیلن ترازول را نشان می دهد. ED50 اسانس در مقایسه با عصاره های آبی و هیدروالکلی در جلوگیری از تشنج تونیک کمتر بود (جدول ۴). لیکن تفاوت معنی داری در potency ratio (PR) اسانس نسبت به عصاره آبی (۱/۸۴) و اسانس نسبت به عصاره هیدروالکلی (۱/۰۹) در جلوگیری از تشنج تونیک وجود نداشت بعبارتی دیگر قدرت اسانس در جلوگیری از تشنج تونیک ۱/۸۴ برابر عصاره آبی و ۱/۰۹ برابر عصاره هیدروالکلی بود ولی این تفاوت در قدرت از نظر آماری معنی دار نبود. PR عصاره هیدروالکلی نسبت به عصاره آبی در جلوگیری از تشنج تونیک ۱/۶۸ بود که

تفاوت معنی داری از نظر آماری نداشت. ED50 عصاره آبی در جلوگیری از مرگ و میر ناشی از تشنج کمتر از عصاره هیدروالکلی و اسانس بود (جدول ۴). تفاوت معنی داری در PR عصاره آبی نسبت به عصاره هیدروالکلی (۱/۷۱) و نسبت به اسانس (۱/۹۷) در جلوگیری از مرگ و میر ناشی از تشنج وجود داشت ( $p < 0.05$ ) بدین معنی که قدرت عصاره آبی در جلوگیری از مرگ و میر ناشی از تشنج بیشتر از عصاره هیدروالکلی و اسانس بود و در دوز کمتری توانست از مرگ و میر در ۵۰٪ حیوانات جلوگیری نماید. PR عصاره هیدروالکلی به اسانس ۱/۵۱ بود که از نظر آماری تفاوت معنی داری نداشت. آنالیز واریانس دو طرفه نشان داد که تفاوت معنی داری بین عصاره آبی، عصاره هیدروالکلی و اسانس دانه گشنیز در درصد افزایش زمان شروع تشنج میوکلونیک وجود دارد ( $p = 0.05$ ). میانگین اثر دوز های مختلف عصاره آبی بطور معنی داری بالاتر از میانگین اثر دوز های مختلف عصاره هیدروالکلی و اسانس بود ( $p < 0.05$ ). در مجموع عصاره آبی توانست باعث افزایش در زمان شروع تشنج میوکلونیک ۳۹٪ در مقایسه با عصاره هیدروالکلی و ۶۷/۸٪ در مقایسه با اسانس گردد ( $p < 0.05$ ) (جدول ۴). آنالیزهای متعاقب نشان داد که عصاره آبی در دوز ۴۰۰ نسبت به عصاره هیدروالکلی و در دوز ۸۰۰ نسبت به عصاره هیدروالکلی و اسانس اثر بیشتری در به تاخیر انداختن زمان شروع تشنج میو کلونیک دارد ( $p < 0.05$ ) (جدول ۴). آنالیز واریانس دو طرفه نشان داد که تفاوت معنی داری بین عصاره آبی، عصاره هیدروالکلی و اسانس دانه گشنیز در درصد افزایش زمان شروع تشنج کلونیک وجود دارد ( $p < 0.01$ ). اسانس توانست بطور معنی دار باعث افزایش در زمان شروع تشنج کلونیک در مقایسه با عصاره آبی (۷۹٪) و عصاره هیدروالکلی (۵۶/۳٪) گردد ( $p < 0.01$ ) (جدول ۴). آنالیزهای متعاقب نشان داد که اسانس در دوز ۶۰۰ نسبت به عصاره آبی و عصاره هیدروالکلی اثر بیشتری در به تاخیر انداختن زمان تشنج کلونیک دارد ( $p < 0.01$ ) (جدول ۴).

جدول ۱: تاثیر تجویز درون صفاقی دوزهای مختلف عصاره آبی دانه گشنیز (A200-A800) و حامل (توتین ۰/۱ درصد، TW) در زمان شروع تشنج کلونیک، میوکلونیک و تونیک، جلوگیری از تشنج تونیک و میزان مرگ و میر ناشی از تجویز پنتیلن تترازول (۸۵ mg/kg). (n=۷). اعداد داخل پرانتز تعداد حیوانات در هر گروه را نشان میدهد که تشنج تونیک داشتند \* p<0.05, \*\* p<0.005

گروه درمانی	زمان شروع تشنج میوکلونیک (ثانیه)	زمان شروع تشنج کلونیک (ثانیه)	زمان شروع تشنج تونیک (ثانیه)	% جلوگیری از تشنج تونیک	% جلوگیری از مرگ و میر
TW	۴۴/۴۳ ± ۴/۷۱	۶۴/۵۷ ± ۴/۱۹	۱۵۴/۱ ± ۲۴/۷ (۷)	۰	۰
A200	۵۷/۸۶ ± ۱۳/۸۸	۶۸/۴۳ ± ۵/۱۹	۲۱۲/۷ ± ۳۸/۶ (۶)	۱۴/۳	۱۴/۳
A400	۶۲/۱۷ ± ۵/۵۸	۸۴/۴۳ ± ۶/۴۳	۱۰۰/۴ ± ۲۰/۸ (۵)	۲۸/۶	۷۱/۴
A600	۷۳/۲۹ ± ۰/۹۹**	۹۲/۳۳ ± ۴/۷۲*	۲۹۱ ± ۹۳ (۴)	۴۲/۸	۱۰۰
A800	۸۷/۸۶ ± ۱/۲۸**	۱۳۱/۴۳ ± ۹/۳۹**	۴۳۸/۷ ± ۱۰۶/۵ (۴)	۴۲/۸	۸۵/۷

جدول ۲: تاثیر تجویز درون صفاقی دوزهای مختلف عصاره هیدرو الکلی دانه گشنیز (H200-H800) و حامل (توتین ۰/۱ درصد، TW) در زمان شروع تشنج کلونیک، میو کلونیک و تونیک، جلوگیری از تشنج تونیک و میزان مرگ و میر ناشی از تجویز پنتیلن تترازول (۸۵ mg/kg). (n=۷). اعداد داخل پرانتز تعداد حیوانات در هر گروه را نشان میدهد که تشنج تونیک داشتند. \* p<0.001

گروه درمانی	زمان شروع تشنج میوکلونیک (ثانیه)	زمان شروع تشنج کلونیک (ثانیه)	زمان شروع تشنج تونیک (ثانیه)	% جلوگیری از تشنج تونیک	% جلوگیری از مرگ و میر
TW	۴۷/۴۳ ± ۴/۵	۶۰/۲۹ ± ۳/۷۶	۹۶ ± ۷/۴ (۷)	۰	۰
H200	۴۷/۸۶ ± ۱/۳۷	۶۲/۵۷ ± ۴/۹۳	۱۴۸/۶ ± ۴۹/۳ (۷)	۰	۰
H400	۵۲/۷۱ ± ۱/۶۴	۷۱/۲۹ ± ۵/۴۱	۱۶۳/۱ ± ۳۵/۱ (۷)	۰	۱۴/۳
H600	۷۵/۵۷ ± ۶/۳۵*	۹۶ ± ۸/۲۶*	۱۹۴ ± ۱۴/۵ (۳)	۵۷/۱	۴۲/۸
H800	۹۳ ± ۲/۵۳*	۱۳۷/۸۶ ± ۵/۲۳*	— (۰)	۱۰۰	۱۰۰

جدول ۳: تاثیر تجویز درون صفاقی دوزهای مختلف اسانس دانه گشنیز (E200- E800) و حامل (روغن) در زمان شروع تشنج میو کلونیک، کلونیک و تونیک، جلوگیری از تشنج تونیک و جلوگیری از مرگ و میر ناشی از تجویز پنتیلن تترازول (۸۵ mg/kg). (n=۷). اعداد داخل پرانتز تعداد حیوانات در هر گروه را نشان می دهد که تشنج تونیک داشتند. \* p<0.001

گروه درمانی	زمان شروع تشنج میوکلونیک (ثانیه)	زمان شروع تشنج کلونیک (ثانیه)	زمان شروع تشنج تونیک (ثانیه)	% جلوگیری از تشنج تونیک	% جلوگیری از مرگ و میر
Oil	۴۸ ± ۲/۸۵	۵۳/۲۹ ± ۳/۴۸	۹۹/۹ ± ۸/۲ (۷)	۰	۰
E200	۵۲/۱۴ ± ۴/۵۵	۶۲/۵۷ ± ۵/۴۲	۹۷ ± ۱۰/۳ (۶)	۱۴/۳	۰
E400	۵۹/۲۹ ± ۲/۰۴	۷۱/۴۳ ± ۵/۵۰	۱۰۰/۴ ± ۴/۱ (۷)	۰	۰
E600	۷۵/۴۳ ± ۴/۰۳*	۱۲۴/۸۶ ± ۸/۲۲*	۳۹۰/۳ ± ۲۰/۸/۸ (۳)	۵۷/۱	۴۲/۸
E800	۸۱/۲۹ ± ۳/۷۹*	۱۲۹/۱۴ ± ۹/۵۹*	— (۰)	۱۰۰	۸۵/۷

جدول ۴: مقایسه اثرات عصاره ها و اسانس دانه گشنیز در جلوگیری از تشنج ناشی از پنتیلن ترازول. درصد افزایش زمان شروع تشنج میوکلونیک و کلونیک برای عصاره ها و اسانس نسبت به میانگین زمان شروع تشنج در گروه کنترل مربوطه محاسبه شده است. (n=7). \* p < 0/05. \*\* p < 0/01 تفاوت معنی دار در مقایسه با عصاره آبی و هیدروالکلی

اسانس	عصاره هیدروالکلی	عصاره آبی	ED50 در جلوگیری از تشنج تونیک (mg/kg)
۴۹۷/۹	۵۴۲/۷۵	۹۱۴/۳	ED50 در جلوگیری از مرگ ومیر (mg/kg)
۶۴۷/۵*	۵۶۰/۳۵*	۳۲۷/۴	
افزایش زمان شروع تشنج میو کلونیک (%)			
۸/۶۳±۹/۴۹	۰/۹۰±۲/۸۹	۳۰/۲۲ ± ۳۱/۲۵	۲۰۰ mg/kg
۲۳/۵۱±۴/۲۶	۱۱/۱۴±۳/۴۶*	۳۹/۹۲±۱۲/۵۶	۴۰۰ mg/kg
۵۷/۱۴±۸/۴۱	۵۹/۳۳±۱۳/۴	۶۴/۹۵±۲/۲۴	۶۰۰ mg/kg
۶۹/۳۵±۷/۹**	۹۶/۰۸±۵/۳۳	۹۷/۷۵±۲/۸۸	۸۰۰ mg/kg
۳۹/۶۶±۵/۷۶*	۴۱/۸۶±۵/۷۶*	۵۸/۲۱±۵/۸۸	میانگین
افزایش زمان شروع تشنج کلونیک (%)			
۱۷/۴۲±۱۰/۱۸	۳/۷۸±۸/۱۸	۵/۹۸±۸/۰۴	۲۰۰ mg/kg
۳۴/۰۴±۱۰/۳۳	۱۸/۲۴±۸/۹۷	۳۰/۸۶±۹/۹۶	۴۰۰ mg/kg
۱۳۴/۳±۱۵/۴۲**	۵۹/۲۳±۱۳/۷	۴۳±۷/۳۲	۶۰۰ mg/kg
۱۴۲/۳۴±۱۸	۱۲۸/۶۶±۸/۶۷	۱۰۳/۵۴±۱۴/۵۴	۸۰۰ mg/kg
۸۲/۰۲ ± ۵/۸۱*	۵۲/۴۸±۵/۸۱	۴۵/۸۲±۵/۹۳	میانگین

#### ۴- نتایج و بحث

مصرف داروهای ضد صرع همواره توام با عوارض جانبی و تداخلات متعدد بوده و در برخی موارد مقاومت به دارو نیز دیده شده است. بنابراین یافتن داروهای جدید با عوارض کمتر، تداخلات کمتر و عدم مقاومت نسبت به آن می تواند از پیشرفتهای با ارزش در درمان صرع به شمار رود.

در میان گیاهان دارویی از برگ و میوه گشنیز در طب سنتی به عنوان ضد تشنج یاد شده است (۳ و ۲). بنابراین برای بدست آوردن شواهد علمی برای این اثر ذکر شده در طب سنتی، هدف از این مطالعه بررسی و مقایسه اثر احتمالی ضد صرعی عصاره های آبی و هیدروالکلی و اسانس دانه گشنیز در موش سوری نر بود.

مطالعه کنونی نشان داد که عصاره آبی و هیدروالکلی و اسانس دانه گشنیز دارای اثر ضد تشنج می باشند. در این مطالعه دیازپام در توافق با مطالعات قبلی بطور کامل از ایجاد تشنج بوسیله پنتیلن ترازول جلوگیری نمود (۱۹ و ۲۰).

عصاره آبی و هیدروالکلی و اسانس دانه گشنیز به صورت وابسته به دوز زمان شروع تشنج میوکلونیک را بالا بردند و این در حالی بود که عصاره آبی و هیدروالکلی دانه گشنیز

در دوزهای ۶۰۰ و ۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم اثر مشابهی در افزایش زمان شروع تشنج میوکلونیک ایجاد کردند و این اثر بیشتر از اثر اسانس در دوزهای مشابه بود. ولی عصاره آبی در دوز پایین تر (۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم، ۳۹/۹٪)، نسبت به دوز مشابه در عصاره هیدروالکلی (۱۱٪) تاثیر بیشتری در به تاخیر انداختن تشنج میوکلونیک داشت. در مجموع می توان پیشنهاد نمود که عصاره آبی تاثیر بیشتری در جلوگیری از تشنج میوکلونیک نسبت به عصاره هیدروالکلی و اسانس دارد.

عصاره آبی و هیدروالکلی و اسانس دانه گشنیز به صورت وابسته به دوز زمان شروع تشنج کلونیک را بالا بردند و این در حالی بود که در دوز ۶۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم اسانس اثر بیشتری در جلوگیری از تشنج کلونیک در مقایسه با عصاره های آبی و هیدروالکلی داشت. همچنین در بالاترین دوز مورد مطالعه (۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم)، اثر اسانس در افزایش زمان شروع تشنج کلونیک بیشتر از عصاره آبی و عصاره هیدروالکلی بود. بنابراین می توان پیشنهاد نمود که اسانس دانه گشنیز در مجموع تاثیر بیشتری در جلوگیری از تشنج کلونیک در مقایسه با عصاره های آبی و هیدروالکلی دارد.

در جلوگیری از مرگ و میر ناشی از تشنج، عصاره آبی و هیدروالکلی توانستند در دوزهای بالا به طور ۱۰۰٪ از مرگ و میر حیوانات جلوگیری کنند، در حالیکه اسانس در دوز ۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم توانست از مرگ و میر در ۸۶٪ حیوانات جلوگیری کند. با توجه به اینکه ED50 عصاره آبی در کاهش مرگ و میر ناشی از تشنج بطور معنی داری کمتر از ED50 عصاره هیدروالکلی و اسانس بود بنابراین می توان پیشنهاد کرد که عصاره آبی اثر بیشتری در جلوگیری از مرگ و میر ناشی از تشنج در مقایسه با عصاره هیدروالکلی و اسانس دارد.

به طور کلی با توجه به تاثیرات عصاره آبی در به تاخیر انداختن تشنج میوکلونیک و کلونیک و جلوگیری از مرگ و میر ناشی از تشنج در مقایسه با همین اثرات توسط عصاره هیدروالکلی و اسانس، می توان نتیجه گرفت که عصاره آبی دانه گشنیز فراکسیون موثرتری به عنوان ضد تشنج می باشد و احتمالاً ماده موثره مسئول اثر ضد تشنج در عصاره آبی دانه گشنیز به میزان بیشتری موجود می باشد و به نظر می رسد که مطالعات آتی برای جداسازی و تعیین ماده موثره بایستی بر روی این فراکسیون متمرکز گردد.

در حال حاضر ماده موثره دانه گشنیز که مسئول اثر ضد تشنجی این گیاه می باشد مشخص نمی باشد ولی با توجه به ترکیبات موجود در دانه گشنیز می توان چند کاندید در این رابطه در نظر گرفت.

لینالول مونوترپنی است که به عنوان ترکیب اصلی در بسیاری از اساسنهای روغنی معطر وجود دارد که می تواند به عنوان کاندید جهت اثر ضد تشنج دانه گشنیز قرار گیرد. بسیاری از گیاهانی که حاوی لینالول هستند در طب سنتی به عنوان ضد تشنج به کار می روند که از آنها می توان به گیاه *Aeolanthus suaveolens* از خانواده Labiatae اشاره کرد (۲۱). همچنین اسانس روغنی برگ گیاه برگ — *Laurus nobilis* که نشان داده شده است بر علیه تشنج ناشی از پنتیلن تترازول موثر است و حاوی لینالول می باشد. اثر محافظت کننده لینالول بر علیه تشنجات القا شده با پنتیلن تترازول، پیکروتوکسین و تشنج القا شده با NMDA نشان داده شده است (۲۲ و ۲۳). در تحقیقات مختلف نشان داده شده است که لینالول اثر ضد تشنجی خود را از طریق اثر مهار روی باند شدن گلوتامات در کورتکس رت و تاثیر بر روی انتقالات گاباژیک و گلوتاماترژیک ایجاد می نماید (۲۱ و ۲۳).

ترکیب دیگر موجود در دانه گشنیز  $\beta\alpha$  پینن می باشد که نوعی مونوترپنوئید هستند که همچنین در گیاه برگ بو (*Laurus nobilis*) وجود دارند. تحقیقات انجام شده نشان

می دهد که این ترکیبات دارای خواص ضد صرع القا شده با پنتیلن تترازول می باشند (۲۴ و ۲۵). پینن اثر ضد تشنجی خود را از طریق بالا بردن تمایل رسپتورهای GABA به این نوروترانسمیتر اعمال می کند و به این ترتیب انتظار می رود که دارای خواص ضد اضطراب، ضد تشنج، خواب آور و یا بیهوش کننده باشد (۲۶). برخی آنالوگ های  $\alpha$  پینن می توانند از تشنجهای ایجاد شده با صدا (audiogenic) در رت جلوگیری کنند (۲۵).

چنانچه گفته شد روتین از فلاوونوئیدهای مهم موجود در دانه گشنیز است (۴). مطالعات نشاندهنده این مطلب است که ترکیب روتین و مس می تواند تشنج ناشی از ترکیب کلرپرومازپین و تابش میکروویو را یک تا دو دقیقه پس از تزریق کاملاً حذف نماید و نیز فعالیت تشنج زایی اعمال شده به وسیله به کار بردن پنی سیلین به کورتکس حسی - حرکتی را متوقف کند (۲۷). بنابراین روتین می تواند کاندید دیگری برای اثر ضد تشنجی دانه گشنیز باشد.

بدون شک مطالعات آتی به منظور جداسازی ماده موثر دانه گشنیز مشخص خواهد نمود که کدامیک از ترکیبات پیشنهادی مسئول اثر ضد تشنج دانه گشنیز می باشد. سوال دیگری که بایستی در مطالعات آتی به آن پاسخ داده شود مکانیسم ضد تشنجی دانه گشنیز می باشد.

مکانیسم اصلی صرع القا شده توسط پنتیلن تترازول هنوز بطور کامل شناخته نشده است ولی مطالعات نشان می دهد که پنتیلن تترازول از طریق مهار گیرنده های GABA<sub>A</sub> که در غشای نورونی سیستم عصبی مرکزی وجود دارد، عمل می کند (۲۸). بنابراین داروهایی که عمل سیستم GABA را از طریق رسپتور GABA<sub>A</sub> تقویت می کنند، می توانند در جلوگیری از صرع القا شده توسط پنتیلن تترازول موثر باشند. البته بیان شده است که داروهایی که جریان یون کلسیم از طریق کانالهای کلسیم نوع T را مهار می کنند نیز می توانند در جلوگیری از صرع پنتیلن تترازول موثر باشند (۲۹). با توجه به مکانیسمهای ذکر شده در ایجاد صرع ناشی از پنتیلن تترازول، ترکیبات موثره گشنیز ممکن است با یک یا مخلوطی از این مکانیسم ها در جلوگیری از صرع ناشی از پنتیلن تترازول موثر باشند. بنابراین به منظور بررسی مکانیسم اثر عصاره یا مواد موثر آن در آیسند می توان بعنوان مثال از فلومازینیل یا بیکوکولین که به ترتیب آنتاگونیستهای رسپتور های بنزو دیازپین و GABA<sub>A</sub> هستند استفاده کرد.

تشنج کلونیک القا شده توسط پنتیلن تترازول، به عنوان یک مدل از صرع ایسنس شناخته شده است. داروهای ضد صرعی که در جلوگیری از تشنج القا شده با پنتیلن تترازول



شده با پنتیلن تترازول باشد. مطالعات آتی بایستی بر روی جداسازی ماده موثره و بررسی مکانیزم اثر ضد تشنجی دانه گشنیز متمرکز گردد.

## ۶- تشکر و قدردانی

از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز در پشتیبانی مالی این تحقیق تشکر می گردد. از زحمات سرکار خانم ایراندخت آروسته در تهیه فراکسیونهای مختلف دانه گشنیز تشکر و قدردانی می شود.

موثرند مانند فناسماید، اتوسوکسیماید و اکسازولیدین دیونها (تری متادیون، پارامتادیون و دی متادیون)، در درمان صرع ابسنس در انسان نیز موثر می باشند. بنابراین می توان پیشنهاد نمود که احتمالاً عصاره آبی و یا هیدروالکلی و یا اسانس دانه گشنیز می تواند بر علیه صرع ابسنس در انسان موثر باشد که البته نیاز به مطالعات کلینیکی دارد.

بطور کلی نتایج حاصل از این مطالعه نشان می دهد که عصاره های آبی و هیدروالکلی و اسانس دانه گشنیز دارای اثر ضد تشنج می باشند. بنظر میرسد که عصاره آبی موثرترین فراکسیون دانه گشنیز در جلوگیری از تشنج القا

## 7-References

1. Lowenstein DH. Disease of central nervous system, seizures and epilepsy. in Harrison's principles of internal medicine, Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Ed.; Mac Graw-Hill companies, 2001, 2354-2369.
۲. میر حیدر حسین. معارف گیاهی - کاربرد گیاهان در پیشگیری و جلد اول. دفتر نشر فرهنگ اسلامی، تهران، درمان بیماریها ۱۳۷۲ ص ۲۵۲-۲۴۷.
۳. زرگری علی. گیاهان دارویی. جلد دوم. چاپ دانشگاه تهران، تهران، ۱۳۷۱، ص ۹۰-۵۸۶.
4. Blumenthal M., Goldberg A., Brinkmann J. Coriander seed. In: Herbal Medicine-Expanded Commission E Monographs, Integrative Medicine Communications, Newton, MA. 2000, 75-77.
5. Delaquis P.J., Stanich K., Girard B., Mazza G. Antimicrobial activity of individual and mixed fractions of dill, cilantro, coriander and eucalyptus essential oils, Int J Food Microbiol, 2002, 74(1-2):101-9.
6. Gray A.M., Flatt P.R. Insulin-releasing and insulin-like activity of traditional antidiabetic plant *Coriandrum sativum*, British Journal of Nutrition, 1999, 81:203-209.
7. Chithra V., Leelamma S. Hypolimedic effect of coriander seeds (*Coriandrum sativum*): mechanism of action, Plant Foods for Human Nutrition, 1997, 51:167-172.
8. Medhin D.G., Hadhazy P., Bakos P., Verzar Petri G. Hypotensive effects of *Lupinus termis* and *Coriandrum sativum* in anaesthetized rats, A preliminary study, Acta Pharm Hung, 1986, 56(2):59-63.
9. Al Said M.S., Al Khamic K.I., Islam M.W., Parmar N.S., Ageel A.M. Post coital antifertility activity of the seeds of *Coriandrum sativum* in rats, J Ethnopharmacol, 1987, 21(2):165-173.
10. Nakano Y., Matsunaga H., Saita T., Mori M., Katano M., Okabe H. Antiproliferative constituents in Umbelliferae Plants II. Screening for polyacetylenes in some Umbelliferae plants and isolation of panaxynol and falcarindiol from the root of *Heracleum moellendorffii*, Biol Pharm Bull. 1998, 21(3):257-61.
11. Emamghoreishi M., Khasaki M., Fath Aazam M. *Coriandrum sativum*: Evaluation of its anxiolytic effect in the elevated plus-maze, J Ethnopharmacology, 2005, 96:365-70
12. Emamghoreishi M., Heidari-Hamedani G. Sedative-hypnotic activity of extracts and essential oil of coriander seeds, Iranian Journal of Medical Sciences, 2006, 31(1):22-27
۱۳. حیدری محمود رضا. عقیله مهشید. سلطانی نژاد احسان. اثر ضد التهابی و بی دردی میوه گشنیز در موش سوری. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین، ۱۳۸۳، شماره ۳۳. ص ۸-۳
۱۴. صمصام شریعت سید هادی. عصاره گیری و استخراج مواد موثره گیاهان دارویی و شناسایی و ارزشیابی آنها. انتشارات مانی، اصفهان، ۱۳۷۱، ص ۳-۱۹
15. de Figueiredo R.O., Marques M.O.M., Nakajawa J., Ming L.C. Composition of coriander essential oil from Brazil. XXVI International horticultural Congress: The future for medicinal and aromatic plants, 2004, www.Actabort.org/books/629/629-18.htm
16. Gonzalez-Trujano M.E., Carrera D., Ventura-Martinez R., Cedillo-Prutgal E., Navarrete A. Neuropharmacological profile of an ethanol extract of *Ruta chalepensis* L. in mice, Journal of Ethnopharmacology, 2006, 106:129-135.
17. Pericic D., Svob D., Jazvinscak M., Mirkovic K. Anticonvulsive effect of swim stress in mice, Pharmacology Biochemistry and Behavior, 2000, 66:879-886
18. Hosseinzadeh H., Nassiri Asl M. Anticonvulsant, sedative and muscle relaxant effects of carbenoxolone in mice, BMC Pharmacology, 2003, Apr29; 3:3.
19. Bienvenu E., Amabeoku G.J., Eagles P.K., Scott G., Springfield E.P. Anticonvulsant activity of aqueous extract of *Leonotis leonurus*, Phytomedicine, 2002, 9:217-223.
20. Kasture V.S., Kasture S.B., Chopde C.T. Anticonvulsive activity of *Butea monosperma* flowers in laboratory animals, Pharmacology Biochemistry and Behavior, 2002, 72:965-972.
21. Elisabetsky E., Marschner J., Souza D.O. Effects of Linalool on glutamatergic system in the rat cerebral cortex. Neurochem Res, 1995, 20(4):461-5.

- 
22. Elisabetsky E., Brum L.F., Souza D.o. Anticonvulsant properties of linalool in glutamate-related seizure models, *Phytomedicine*, 1999, 6(2):107-13.
  23. Brum L.F., Elisabetsky E., Souza D. Effects of linalool on [(3)H]MK801 and [(3)H] muscimol binding in mouse cortical membranes, *Phytother Res*, 2001, 15:422-425.
  24. Sayyah M., Valizadeh J., Kamalinejad M. Anticonvulsant activity of the leaf essential oil of *Laurus nobilis* against pentylentetrazole and maximal electroshock induced seizures, *Phytomedicine*, 2002, 9:212-216.
  25. Consore P., Martin A., Singh V. Antiepileptic potential of cannabinoid analogs. *J Clin Pharmacol*, 1981, 21:428S-436S.
  26. Aoshima H., Hamamoto K. Potentiation of GABAA receptors expressed in *Xenopus* oocytes by perfume and Phytoncid, *Biosci Biotechnol Biochem*, 1999, 63(4):743-8.
  27. Tsaryuk V.V., Potapovich A.I., Kostyuk V.A. Protective effect of copper-rutin complex in animals with experimental epilepsy, *Bull Exp Biol Med*, 2002, 133 (4):334-5.
  28. Snead O.C. Pharmacological models of generalized absence seizures in rodents, *J Neural Transm*, 1992, 35:7-19 (Supplement).
  29. Coulter D.A., Hugerand J.R., Prince D.A. Characterization of the ethosuximide reduction in low-threshold calcium current in thalamic neurons, *Ann Neurol*, 1989, 25:582-593.

Archive of SID