

بررسی اثر عصاره متانولی دانه گیاه اسپند بر روند تشنج ایجاد شده با استریکنین در موشهای

سوری

علی هاشمی^{۱*}، علیرضا نایبی^۱، محمد رضا صادقی^۱، علی فرامرزی^۱، عباس دل آذر^۲، حسن رضازاده^۱

اگره فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. اگره فارماگوکنوزی، دانشکده داروسازی،

دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

تاریخ دریافت: ۸۷/۱۱/۷، تاریخ پذیرش: ۸۷/۲/۱۵

Study of the methanolic extract of *Peganum* seeds on convulsion induced by Strychnine in Swiss mice

Hashemi A.^{1*}, Nayebi A.¹, Sadegi MR.¹, Faramarzi A.¹, Delazar A.², Rezazadeh H.¹

¹Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. ²Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 26 Jan. 2009, Accepted: 5 May 2009

Objectives: Some kinds of epilepsy are refractory to treatment with standard antiepileptic drugs. Several plant species are used in the treatment of convulsions. In this study we attempted to extract and evaluate the protective effect *Peganum harmala* on convulsion induced by strychnine in mice. Method: After collection of *Peganum harmala* seeds and ground to obtain powder. The methanolic extract was prepared. Albino Swiss male mice were orally pretreated dose dependently (15, 30 and 45mg/kg) with *Peganum harmala* (Methanolic extract), for a period of 15 days, also a group of animals received phenytoin (30 mg/kg i.p). After eight hours the animals were injected intraperitoneally single dose of strychnine 1.7 µg/kg. **Results:** The convulsion was observed on strychnine treated animals. The convulsion was significantly decreased among those animals pretreated with phenytoin ($p < 0.05$). However, the protective effect of, *Peganum harmala* was evident at the dose of 45 mg/kg and the starting of convulsion time along with its duration were delayed in comparison to control group, the respiratory arrest time were also delayed. Increased survival rate were observed on *Peganum harmala*/phenytoin treated animals. **Conclusion:** The results obtained from the present study indicate that the *Peganum harmala* at the doses of 15 and 30 mg/kg were not effective against strychnine induced convulsion. However, *Peganum harmala* was effective at the dose of 45 mg/kg and its effect was comparable with phenytoin. It seems that the *Peganum harmala* seeds inhibits convulsion in mice by modulating the glycine and NMDA receptors. However, the exact mechanism *Peganum harmala* seeds on convulsion induced by strychnine remains elusive and needs further experimentation.

Key words: Strychnine, Phenytoin, *Peganum harmala*, Convulsion

Running title: Effect of *Peganum harmala* on convulsion

زمینه و هدف: چکیده: اغلب صرع ها در برابر داروهای ضد صرع مقاوم می باشند. انواع گونه های گیاهی جهت درمان تشنج مورد استفاده قرار می گیرد. در این مطالعه عصاره دانه های اسپند استخراج و اثرات مهاری آن تشنج ایجاد شده با استریکنین در موشها مورد ارزیابی قرار گرفت. روش ها: بعد از جمع آوری دانه های اسپند، آنرا توسط آسیاب پودر و عصاره متانولی تهیه گردید. موش ها عصاره را به صورت خوراکی با دوزهای ۱۵، ۳۰ و ۴۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن، روزانه به مدت ۱۵ روز دریافت کردند و حیواناتی که تک دوز فنی توئین ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن، داخل صفاقی دریافت کردند بعد از شش ساعت تک دوز استریکنین ۱/۷ میلی گرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی تجویز گردید. یافته ها: تشنج در حیوانات دریافت کننده استریکنین مورد ارزیابی قرار گرفت فنی توئین به عنوان پیش درمان موجب کاهش اثرات تشنج زایی استریکنین گردید $P < 0.05$. در صورتیکه اثرات پیشگیری کنندگی دانه های اسپند در دوز ۴۵ میلی گرم موجب مهار تشنج حاصل از استریکنین گردید و همچنین شروع تشنج و طول مدت تشنج کاهش یافت و طول مدت ایست تنفسی بطور محسوس افزایش نشان داد و همچنین باعث کاهش مرگ و میر در بین حیوانات دریافت کننده عصاره دانه های اسپند/فنی توئین گردید. نتیجه گیری: نتایج حاصل از این مطالعه بیانگر آن است دوزهای ۱۵ و ۳۰ میلی گرم دانه های اسپند در مقابل تشنج موثر نبوده در صورتیکه دوز ۴۵ میلی گرم این عصاره اثرات مهاری بر روند تشنج داشته است. به نظر می رسد که عصاره دانه های اسپند از طریق تعدیل فعالیت رسپتورهای گلیسن و N-متیل-D-آسپاراتات موجب کاهش تشنج در موش ها شده است. با اینحال مکانیسم اثرات دقیق دانه های اسپند بر تشنج حاصل از استریکنین مشخص نمی باشد و احتیاج به آزمایشات بیشتری دارد.

واژه های کلیدی: استریکنین، فنی توئین، گیاه اسپند، تشنج.

*Corresponding Author: Ali Hashemi, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. Tel: +98-411- 3372250; Fax: +98-411-3344798; E-mail: hashemi.ali6@gmail.com

*نویسنده مسئول: علی هاشمی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، تلفن: ۰۴۱۱-۳۳۷۲۲۵۰، شماره: ۰۴۱۱-۳۳۴۴۷۹۸

۱- مقدمه

بیش از ۵۰ میلیون نفر در جهان از تشنج و صرع رنج می برند و اکثر آنها نسبت به داروهای ضد صرع مقاوم هستند (۱). صرع بر اثر اختلالات عصبی بوجود می آید که معمولا از دوران کودکی شروع می شود و در موارد مختلف درمان این بیماری بیش از ده سال طول می کشد. شماری از داروهای ضد صرع مثل هیدانتیون، باربیتورات، فنیل اوره و بنزودیازپین به مدت طولانی جهت کنترل صرع های غیر قابل کنترل به بیماران تجویز می شوند که با عوارض جانبی فراوانی همراه است (۲). طبق گزارشات استفاده از مواد ضد تشنج با منشأ طبیعی و گیاهی اثرات کمکی و حفاظتی داشته است (۳).

طبق آزمایشات بر روی حیوانات، مواد تشنج زا با مکانیسم های مختلف اثر خود را اعمال می کنند و گفته می شود که گیرنده گلیسن به عنوان ترانسمیتر مهاری عمل می کند و مکانیسم عمل این نوع رسپتورها از طریق مواد تشنج زا قابل بررسی هستند دیگر رسپتورهای مثل N-متیل D-آسپاراتات (NMDA) در کنترل بسیاری از فعالیت های نروبیولوژیکی نقش دارد. آنتاگونیسم N-متیل D-آسپاراتات در طراحی داروها جهت درمان اضطراب ها، دپراسیون، صرع، حملات نقش اساسی بازی می کند (۴). در صورتیکه اغلب آنتاگونیست های (NMDA) اثرات جانبی در انسان و حیوانات آزمایشگاهی می گذارند (۵).

استریکنین از معمولترین ماده تشنج زا است که در ایجاد صرع در حیوانات آزمایشگاهی کار برد دارد استریکنین با خاصیت آکالوئیدی در دانه های درخت استریکنوس نوکس و میکا یافت می شود موجب افزایش سطح تحریکات نرونی اثرات آنتاگونیست انتخابی در رسپتورهای گلیسین می گردد در نتیجه سایزر از نوع جنرالیزه رخ می دهد (۶).

گیاه اسپند *Peganum harmala* از خانواده *Zygophyllaceae* می باشد آکالوئید اصلی این گیاه ماده ای بنام هارمالین بوده در مجاورت نور غیر فعال می شود این ماده در دوزهای بالا باعث ترمور و تشنج کلونیک می گردد (۷) و در دوز کشنده باعث فلج و کم کاری دستگاه تنفس فوقانی می شود این گیاه در مناطق جلگه ای نیمه خشک و در اطراف شهر تبریز بوفور می روید که در طب سنتی جهت درمان انواع بیماریها مورد استفاده قرار می گیرد. همچنین در طی مطالعات علمی مختلف نشان داده شده است که دانه های این گیاه خاصیت اشتها آور و مدر دارد و در درمان بیماریهای اعصاب و عروق دخیل می باشد (۸،۹).

از آنجا که تابحال بطور کامل اثرات گیاه اسپند به عنوان یک ماده ضد تشنج و صرع مورد بررسی قرار نگرفته است،

این مطالعه جهت بررسی اثرات مقایسه ای این گیاه با فنی توئین در مهار صرع ناشی از استریکنین در موش های سوری نر انجام گرفت.

۲- مواد و روشها

۲-۱: **داروها و مواد مصرفی** استریکنین، از شرکت سیگما و سایر مواد شیمیایی از شرکت مرک آلمان خریداری شدند.

۲-۲: حیوانات

حیوانات مورد آزمایش موش های نر نژاد آلبینوسوئسی بودند که از مرکز نگهداری و پرورش حیوانات دانشگاه علوم پزشکی تبریز تهیه شدند حیوانات در قفسهای پلی کربناته شفاف در دمای محیط 24 ± 2 درجه سانتی گراد نگهداری می شدند. برای انجام آزمایش ها در هر قفس ۱۲ موش نگهداری می شدند. این حیوانات از آب لوله کشی و غذای مخصوص (خوراک دام پارس)، موشها تغذیه می شدند. به منظور عادت دادن حیوانات به شرایط محیط آزمایش، یک هفته قبل از شروع آزمایش حیوانات گروه بندی شدند و در قفسهای مربوط قرار داده و سیکل ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی رعایت گردید.

۲-۳: تهیه نمونه گیاهی

گیاه اسپند اواخر تابستان سال ۱۳۸۶ از حومه شهرستان ممقان در استان آذربایجان شرقی جمع آوری گردید و پس از شناسایی نمونه هرباریومی آن در دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز نگهداری شد. سپس گیاه در هوای آزاد خشک گردید و دانه های آن جمع آوری و با استفاده از آسیاب برقی پودر شد.

۲-۴: طرز تهیه عصاره

برای تهیه عصاره تام دانه، بعد از آسیاب دانه ها، ۱۰۰ گرم از پودر آسیاب شده را برداشته و ۳ دفعه هر بار به مدت ۲۴ ساعت در آزمایشگاه با متانول ۷۰٪ مجاور گردید. پس از صاف کردن، حلال عصاره بدست آمده به کمک دستگاه روتاری اوپراتور تا حصول باقیمانده خشک خارج گردید.

۲-۵: پرتکل مطالعه

جهت انجام مطالعه تشنج تحت شرایط *In vivo*، موشهای نر به ۱۰ گروه ۱۲ تایی تقسیم شدند. حیوانات گروه ۱ به مدت ۱۵ روز سالین نرمال دریافت کردند و برای بررسی اثرات ضد تشنجی عصاره دانه های اسپند، به گروههای ۲، ۳ و ۴ دوزهای عصاره دانه های اسپند را بترتیب ۱۵، ۳۰ و ۴۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۱۵ روز تجویز گردید گروه ۵ استریکنین با دوز ۱/۷ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی (تک دوز) تزریق شد.

به همین ترتیب شکل ۲ نشان دهنده تهاجم صرع می باشد در اینجا علاوه بر تظاهرات دوره شروع تشنج علائم دیگر نظیر ساییدن پوزه و شکم بر زمین می باشد.

اوج تهاجم صرع از طریق جدول یک در گروه های مختلف حیوانات توضیح داده شده است.

تهاجم صرع در گروه دریافت کننده استریکنین به تنهایی $16/15 \pm 133/49$ ثانیه ثبت گردید در صورتیکه فنی توئین این مدت زمان را بطور معنی داری $8/12 \pm 168/60$ کاهش داد در حالیکه این اثر در گروه های تحت درمان با عصاره دانه های اسپند، دریافت کننده استریکنین معنی دار نبود.

شکل ۳ نمایانگر ایست تنفسی، کمان پیکری و مرگ می باشد چنانکه از جدول هم مشخص است مرگ در گروه دریافت کننده استریکنین به تنهایی $21/46 \pm 166/99$ ثانیه ثبت گردید در صورتیکه در گروه مشابه ولی پیش درمان با فنی توئین آثاری از ایست تنفسی و مرگ مشاهده نگردید.

در صورتیکه مرگ و میر در گروه های پیش درمان با دوزهای ۳۰، ۴۵ میلی گرم عصاره اسپند موجب افزایش طول مدت ارست تنفسی بترتیب $7/90 \pm 214/84$ و $17/32$ $\pm 229/01$ نسبت به گروه کنترل مثبت (استریکنین) گردید.

همچنین تاثیر وابسته به دوز عصاره دانه های اسپند در میزان مرگ و میر حیوانات دریافت کننده استریکنین از طریق جدول قابل بررسی است.

چنانچه از جدول ۱ مشخص است استریکنین به تنهای باعث مرگ ۱۰۰٪ حیوانات گردید دوزهای مختلف دانه های اسپند ۱۵، ۳۰، ۴۵ میلی گرم به تنهایی باعث مرگ و میر حیوانات نگردید. گیاه اسپند به عنوان پیش درمان با دوزهای مختلف ۱۵، ۳۰ میلی گرم در مقابل استریکنین پیشگیری نداشته است و تنها دوز ۴۵ میلی گرم گیاه موجب کاهش ۵۸٪ مرگ و میر در مقایسه با فنی توئین گردید. فنی توئین میزان مرگ و میر را ۸۳٪ کاهش داد.

۴- بحث

بطور خلاصه داده های ما دلالت بر این دارد که عصاره گیاه اسپند در دوز ۱۵ و ۳۰ میلی گرم بر کیلو گرم وزن بدن هر موش به صورت خوراکی بر روند تشنج ایجاد شده با استریکنین تاثیر نداشته و تنها در دوز ۴۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن باعث مهار روند تشنج حاصل از استریکنین گردیده است ولی این اثر کمتر از اثرات ضد تشنجی فنی توئین می باشد.

گیرنده های متعددی در ایجاد تشنج دخیل می باشند. گیرنده گلیسن بیشتر در مرکز رتیکولار فورمیشن به عنوان

و جهت مهار تشنج حاصل از استریکنین، گروههای ۶، ۷ و ۸ قبل از دریافت تک دوز استریکنین دوزهای عصاره دانه های اسپند را بترتیب ۱۵، ۳۰ و ۴۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۱۵ روز تجویز و بعد از ۴ ساعت استریکنین با دوز ۱/۷ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی (تک دوز) تزریق شد. به گروه ۹ فقط فنی توئین با دوز ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن هر موش تزریق صفاقی شد و همچنین گروه ۱۰ فنی توئین را با دوز ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن هر موش، ۴ ساعت بعد از تزریق استریکنین ۱/۷ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن هر موش (تزریق صفاقی) دریافت کردند.

پس از آن تمامی حیوانات ۱۰ گروه به روش Gouemo et al. (۱۰) تحت آزمایش به مدت ۱۰ دقیقه از نظر شروع تشنج، تهاجم صرع، تشنجات تونیک-کلونیک، کمان پیکری و مرگ (initial latency, onset of tonic seizures, and mortality) بررسی شدند.

۲-۶: آزمون آماری: تفاوت بین گروه ها بر اساس آزمون تست Dunnett همراه با آنالیز تست آماری Variance صورت گرفت مقادیر $P < 0.05$ معنی دار تلقی گردید.

۳- نتایج

هدف مطالعه حاضر بررسی اثر عصاره دانه های گیاه اسپند بر روند تشنج موش های نر سالم و در موش های دریافت کننده استریکنین بود.

شکل ۱ نمایانگر شروع تشنج با تظاهرات اولیه چون لرزش است و در مراحل بعدی علائم تشنجات تونیک-کلونیک به شکل کشیدن پاها و شکم به زمین (hind limb extention) دیده می شود.

شروع تشنج از طریق جدول شماره ۱ در گروه های مختلف حیوانات توضیح داده شده است چنانکه از جدول ۱ مشخص است شروع تشنج در گروه دریافت کننده استریکنین به تنهایی در مدت زمان $11/47 \pm 79/91$ رخ داد در صورتیکه فنی توئین این مدت زمان را بطور معنی داری $21/90 \pm 125/60$ به تاخیر انداخت.

اثرات دوزهای مختلف عصاره دانه های اسپند به عنوان پیش درمان در مقایسه با فنی توئین معنی دار نبود ولی دوز ۴۵ میلی گرم اسپند اثرات تشنج را تا حدودی نسبت به گروه دریافت کننده استریکنین $18/02 \pm 102/91$ به تاخیر انداخت.

مطالعه فعلی اثر دوزهای مختلف استریکنین ۱/۲، ۲/۴، ۳/۶ و ۴/۷ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن (داخل صفاقی) استریکنین در چهار گروه ۱۲ تائی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که دوز ۱/۲ بی تاثیر در ایجاد تشنج و دوز ۳/۶ موجب مرگ ۱۰۰ درصد حیوانات بود. در بین این دوزها همچون نتایج کارهای قبلی دوز ۱/۷ میلی گرم استریکنین به ازای هر کیلو گرم وزن (داخل صفاقی) بعنوان دوز تشنج زا در مطالعه فعلی استفاده شد (۹). نتایج نشان میدهد که این دوز از استریکنین در تمامی حیوانات در ایجاد تشنج موثر بوده است و از نظر پارامترهای مورد بررسی چون زمان شروع تشنج، طول مدت تشنج و ایست تنفسی و مرگ تفاوت معنی داری را با گروه کنترل (سالین) داشت. این نتایج با نتایج سایر مطالعات مشابه می باشد (۸). در این مطالعه اثر دوزهای خوراکی ۱۵، ۳۰ و ۴۵ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن عصاره متانولی دانه های پگانوم هارمالا مورد بررسی قرار گرفت. در بین این دوزها تنها دوز ۴۵ میلی گرم این عصاره بر تشنجات ناشی از استریکنین موثر بود و توانست تا در مقایسه با گروه کنترل (سالین) بطور معنی داری زمان بروز تشنج، طول مدت تشنج و ایست تنفسی و مرگ و میر حیوانات را کاهش دهد. با اینکه اثر ضد تشنجی عصاره در مقایسه با فنی توئین محسوس نبود ولی به طور معنی دار موجب کاهش تشنج حاصل از استریکنین گردید.

۵- نتیجه گیری

نتایج این مطالعه برای اولین بار نشان می دهد که دانه های پگانوم هارمالا اثرات ضد تشنج دارد اما اینکه اثر ضد تشنجی آن ناشی از اثر مهارى بر سیستم اعصاب مرکزی است و یا اینکه ناشی از اثر شل کنندگی عضلات آن است هنوز بدرستی مشخص نیست. هرچند که نتایج برخی از مطالعات حاکی از وجود اثر شل کنندگی عضلات آلکالوئید هارمالین است اولی با این وجود مکائیسیم اثر ضد تشنجی این ترکیب بایستی در مطالعات بعدی بطور گسترده مورد بررسی قرار گیرد.

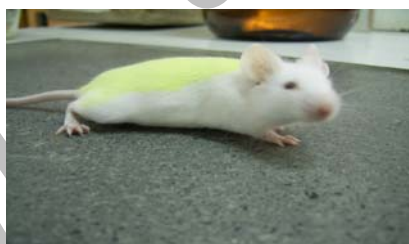
ترانسمیتر مهارى عمل می کند و سبب مهار تشنجات ناشی از عوامل شیمیائی چون استریکنین می گردد. رسپتورهای N - متیل-D-آسپاراتات (NMDA) در کنترل بسیاری از فعالیت های نروبیولوژیکی نقش دارد. آنتاگونیست های N متیل-D-آسپاراتات در طراحی داروها جهت درمان اضطراب، صرع و حملات تشنجی نقش اساسی ایفا می کند (۴). استریکنین با خاصیت آلکالوئیدی در دانه های درخت استریکنوس نوکس ومیکا یافت می شود. این ترکیب با ایجاد اثر آنتاگونیستی بر رسپتورهای گلیسین سطح تحریکات نرونی را افزایش می دهد. در مدل های آزمایشگاهی این ترکیب صرع جنرالیزه به همراه علائمی چون انقباض ماهیچه های اسکلتی، تحلیل ماهیچه ها و میوگلوبینوآوری است. در اغلب مطالعات تجربی صرع برای ایجاد صرع جنرالیز از این دارو به کرات استفاده می شود (۶). بررسی منابع متعدد حاکیست که عصاره گیاه پگانوم هارمالا دارای اثرات شل کنندگی بر روی ماهیچه های ایزوله شده آئورت قلبی است (۱۱،۱۲) ولی در ارتباط با اثرات ضد تشنجی آن تا به حال گزارشی ارایه نشده است. در این گیاه ترکیبات الکلوئیدی چون هارمالین، یافت می شود. گزارشات وجود اثرات شل کنندگی عضلانی و اثر آرام بخشی را برای آلکالوئید هارمالین به اثبات رسانده اند و اثرات ضد دردی عصاره آلکالوئیدی پگانوم هارمالا اخیراً گزارش شده است و اثرات ضد دردی آنرا بنظر می رسد که از طریق سیستم اعصاب مرکزی و محیطی اعمال شود (۱۳). با توجه به اینکه اغلب داروهای ضد تشنجی که امروزه در درمان صرع و تشنج استفاده می شوند دارای اثرات آرام بخشی و مهارى بر اعصاب مرکزی هستند لذا در این مطالعه سعی شد تا اثرات دوزهای مختلف عصاره دانه های این گیاه در مدل تشنج ناشی از استریکنین مورد بررسی قرار گیرد.

برای ایجاد تشنج در موش های مورد مطالعه از استریکنین با دوز ۱/۷ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن استفاده شد. از استریکنین در اغلب مطالعات مشابه برای ایجاد مدل تشنج مورد استفاده قرار می گیرد (۶). با این وجود در

جدول ۱. اثرات ضد تشنجی عصاره دانه های اسپند در حیوانات کننده استریکنین و مقایسه آن با حیوانات دریافت کننده فنی توئین

گروه های تحت آزمایش	شروع تشنج	تهاجم صرع	ایست تنفسی و مرگ	تعداد و درصد مرگ
کنترل	-	-	-	-
عصاره اسپند ۱۵ میلی گرم	-	-	-	-
عصاره اسپند ۳۰ میلی گرم	-	-	-	-
عصاره اسپند ۴۵ میلی گرم	-	-	-	-
استریکنین ۱/۷ میلی گرم+سالمین	۷۹/۹۱±۱۱/۴۷*	۱۳۳/۴۹±۱۶/۱۵*	۱۶۶/۹۹±۲۱/۴۶*	۱۲
عصاره اسپند ۱۵ میلی گرم+ استریکنین	۷۹/۱۶±۱۰/۸۹	۱۲۳/۹۶±۱۴/۷۴	۱۶۲/۴۹±۱۲/۲	۱۲
عصاره اسپند ۳۰ میلی گرم+ استریکنین	۹۰/۱۶±۲۰	۱۳۰/۶۶±۹/۳	۲۱۴/۸۴±۷/۹۰ ***	۱۰
عصاره اسپند ۴۵ میلی گرم+ استریکنین	۱۰۲/۹۱±۱۸/۰۲**	۱۳۳/۷۳±۱۳/۱۱**	۲۲۹/۰۱±۱۷/۳۲ ***	۵
فنی توئین ۳۰ میلی گرم	-	-	-	-
فنی توئین ۳۰ میلی گرم+استریکنین	۱۲۵/۶۰±۲۱/۹۰***	۱۶۸/۶۰±۸/۱۲	-	۲

۰/۰۵ < P در مقایسه با نرمال سالمین، ۰/۰۵ < P *** و ۰/۰۵ < P ** در مقایسه با استریکنین ۱/۷ میلی گرم+سالمین



شکل ۱. شروع تشنج با تظاهرات اولیه لرزش در بدن



شکل ۲. تهاجم صرع تونیک مشاهده می شود و علائم دیگر نظیر سابتدن پوزه و شکم بر زمین می باشد.



شکل ۳. ایست تنفسی، کمان پیکری و مرگ رخ می دهد.

References:

1. White H.S., Significance of animal seizure models and mechanism of action studies of potential antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 1997, 38(Suppl. 1:S): 9-17.
2. Tamamori Y., Tamura Y., Yamazaki T., Ohya K., Establishment of rat model of drug-induced gingival overgrowth induced by continuous administration of phenytoin. *Journal of Pharmacological Sciences*, 2005, 98: 290-297.
3. Hijikata Y., Yasuhara A., Yoshida Y., Sento S., Traditional Chinese medicine treatment of epilepsy. *The Journal of alternative and complementary medicine*, 2006, 12: 673-677.
4. Olney J., Excitatory amino acids and neuropsychiatric disorders. *Biological Psychiatry*, 1989, 26: 505-525.
5. Witkin J.M., Role of N-methyl-D-aspartate receptors in behavior and behavioral effects of drugs. *CNS Neurotransmitters and Neuromodulators*, vol. 1: Glutamate, ed. by T. W. Stone, Boca Raton, CRC Press, 1995, pp. 323-350.
6. Matsubayashi H., Alkondon M., Pereira E.F., Swanson K.L., Albuquerque E.X., Strychnine: A Potent Competitive Antagonist of α -Bungarotoxin-Sensitive Nicotinic Acetylcholine Receptors in Rat Hippocampal neurons. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 1998, 284: 904-913.
7. Muhi-eldeen Z., Al-Shamma K.J., Al-Hussainy T.M., Al-Kaissi E.N., Al-Daraji A.M., Ibrahim H., Acute Toxicological Studies on the Extract of Iraqi *Peganum Harmala* in Rats. *European Journal of Scientific Research*, 2008, 22: 494-500.
8. Bown D., *Encyclopedia of Herbs and Their Uses*. New York: DK Publishing, Inc., 1995, p. 265.
9. Shi C., Chen S., Wang G., Liao J., Chen C., Vasorelaxant effect of Harman. *European Journal of Pharmacology*, 2000, 390: 319-325.
10. Gouemo P.N., Koudogbo B., Pambou Tchivounda H., Akono-Nguema C., Minko M.E., Effects of Ethanol Extract of *Annona muricata* on Pentylenetetrazol-induced Convulsive Seizures in Mice. *Phytotherapy Research*, 1997, 11: 243-245.
11. Berrougui H., Herrera-Gonzalez M.D., Marhuenda E., Ettaib A., Hmamouchi M. Relaxant activity of methanolic extract from seeds of *Peganum harmala* on isolated rat aorta. *Therapie*, 2002, 57: 236-41.
12. Berrougui H., Martín-Cordero C., Khalil A., Hmamouchi M., Ettaib A., Marhuenda E., Herrera M.D. Vasorelaxant effects of harmine and harmaline extracted from *Peganum harmala* L. seeds in isolated rat aorta. *Pharmacol. Res.* 2006, 54(2): 150-157.
13. Farouk L., Laroubi A., Aboufatima R., Benharref A., Chait A. Evaluation of the analgesic effect of alkaloid extract of *Peganum harmala* L.: possible mechanisms involved. *J. Ethnopharmacology*, 2008, 115: 449-54.

Archive of SID