

مقایسه‌ی اثر ضد تشنجی عصاره هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه و فنی توئین در موش صحرائی

الهه گرجیج*^۱، غلامرضا کمیلی^۲، زهرا ذاکری^۳، سهیلا ابراهیمی وسطی کلایی^۴

چکیده

صرع یکی از رایج‌ترین اختلالات عصبی در انسان می‌باشد و گیاه بادرنجبویه برای درمان بیماری صرع مورد استفاده قرار می‌گیرد. لذا در این کار تجربی اثر پیش‌درمانی با عصاره هیدروالکلی گیاه و مقایسه آن با داروی فنی توئین در جلوگیری از روند تشنجات صرعی مورد بررسی قرار گرفت. در این تحقیق 6 گروه 8 تایی موش صحرائی بالغ نر نژاد wister در محدوده وزنی 180 ± 30 استفاده شد. حیوانات 30 دقیقه قبل از تزریق داخل صفاقی پنتیلین تترازول (90mg/kg) برای القا تشنج، تحت تزریق داخل صفاقی دوزهای 25 و 50 و 100 و 200mg/kg عصاره هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه، گروه کنترل مثبت داروی انتخابی فنی توئین 5mg/kg و گروه کنترل $0/5$ میلی لیتر سرم فیزیولوژی استریل قرار گرفتند و در مورد فاکتورهای مختلف مورد بررسی قرار گرفتند. جهت مقایسه میانگین زمانهای وقوع مراحل مختلف از آزمون آنالیز واریانس و آزمون توکی استفاده شد.

تزریق دوزهای عصاره 50 و 100 و 200mg/kg باعث افزایش زمان شروع حملات کلونیک و تونیک ($p < 0.001$) و ($p < 0.001$) و کاهش تعداد حملات کلونیک نسبت به گروه کنترل منفی شده است و عصاره 100mg/kg در مقایسه با گروه کنترل مثبت، زمان شروع حملات کلونیک و تونیک ($P < 0.005$) را بیشتر به تاخیر انداخته است.

نتایج نشان می‌دهد که تجویز عصاره هیدروالکلی گیاه نیم ساعت قبل از القاء تشنج، باعث کاهش علائم تشنج ناشی از تزریق پنتیلین تترازول می‌گردد و اثر ضد تشنجی آن در دوز 100mg/kg قابل مقایسه با داروی فنی توئین می‌باشد.

کلمات کلیدی: گیاه بادرنجبویه، تشنج، فنی توئین، پنتیلین تترازول، موش صحرائی

Email: e_gorgij@yahoo.com

*1. دانشجوی کارشناسی ارشد دانشگاه پیام نور تهران شرق
2. عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان
3. عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان
4. عضو هیئت علمی دانشگاه پیام نور تهران

مقدمه

بیماری صرع شایع ترین اختلال عصبی پس از سکته مغزی است (1 و 2 و 3 و 4). شیوع صرع بین 1-2 درصد در جوامع مختلف گزارش شده است و صرع در حقیقت اختلال در عملکرد مغز است که ممکن است به عنوان اختلال آشکار یا از دست دادن هوشیاری، فعالیت غیر طبیعی حرکتی و ناهنجاریهای رفتاری و اختلال حسی و یا اختلال عملکرد اتونومیک باشد. که بخصوص در مراحل اولیه خواب شایع هستند (5 و 6 و 7 و 8 و 9).

امروزه به دلیل مزمن بودن بیماریهای تشنجی و مصرف داروهای ضد تشنجی و نیز عوارض فراوان این داروها، استفاده از گیاهان دارویی جهت کنترل حملات تشنجی مورد توجه است (10). با توجه به مطالعات انجام شده در طب سنتی ایران و دیگر کشورها بادرنجبویه برای درمان بیماریهایی از جمله صرع مورد استفاده قرار گرفته است. بادرنجبویه گیاهی علفی، معطر، پایسا، دارای ساقه چهار گوش کم و بیش پوشیده از کرکهای غده ای یا ساده است (10). این گیاه بومی مناطق مدیترانه است و در اروپا و آسیا نیز انتشار دارد در ایران نیز می روید. برگهای این گیاه 0/1 تا 0/25 درصد اسانس روغنی دارند. در طب سنتی از برگهای این گیاه به عنوان معرق، محرک معده، ضد اسپاسم، ضد نفخ، ضد تشنج و ضد حملات هیستریک و ضد استفراغ و استحکام دهنده لثه و بسیاری دیگر از امراض استفاده می شود (11 و 12).

گزارش شده مصرف عصاره آبی گیاه بادرنجبویه در موش سفید آزمایشگاهی توانسته است زمان تشنج، طول مدت تشنج و درصد مرگ و میر 24 ساعته را تا حدود زیادی کاهش دهد (13).

همچنین نشان داده شده که پیش درمانی با عصاره پرکوله گیاه بادرنجبویه علائم تشنج ناشی از تزریق پنتیلن تترازول را در موش صحرایی کاهش می دهد (14).

البته گزارشات متناقضی نیز وجود دارد که گزارش شده مصرف عصاره هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه می تواند باعث افزایش دوام و شروع تشنج ناشی از نیکوتین گردد (15).

با توجه به مدارک موجود در خصوص اثر درمانی این گیاه بر سیستم عصبی و اینکه به عنوان داروی ضد تشنجی معرفی گشته و همین طور با توجه به اینکه داروهای صنعتی با تمام کارایی می تواند اثرات سوء و نامطلوب به همراه داشته باشند. در تحقیق حاضر اثر ضد صرعی این گیاه مورد بررسی قرار گرفته و این اثر با داروی ضد صرعی فنی تونین مقایسه می گردد.

مواد و روشها

حیوانات و شرایط آزمایش: در این تحقیق از موش صحرایی بالغ نر نژاد wister به وزن تقریبی 180 ± 30 گرم که در اتاق حیوانات آزمایشگاه رزمجو مقدم زاهدان نگهداری می شدند، استفاده شد. موش ها تحت شرایط استاندارد دمای 25-21 درجه سانتیگراد و رعایت سیکل 12 ساعت تاریکی، روشنایی در اتاق حیوانات نگهداری شدند. در طول مطالعه حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذای آماده (کنستانتره) استاندارد داشتند.

عصاره گیری: در ابتدا با استفاده از فرمول $n_1v_1 = n_2v_2$ مقدار الکل 96٪ را به 70٪ درصد می رسانیم، به این صورت که مقدار 291/66 میلی گرم الکل 96٪ را به کمک آب مقطر به حجم 400 میلی لیتر رساندیم و الکل 70٪ حاصل شد.

$$N_1v_1 = n_2v_2$$

$$96\% \times v_1 = 70\% \times 400$$

$$v_1 = 291/66$$

گیاه بادرنجبویه توسط گروه هرباریوم گروه زیست شناسی دانشگاه سیستان و بلوچستان مورد شناسایی و تایید قرار گرفت، سپس گیاه شسته شد و در سایه خشک گردید و برگهای آن آسیاب شد و پودر حاصله به میزان 10 میلی گرم درون کیسه کوچکی قرار داده

جهت بررسی رفتار صرعی موشها، حیوانات بعد از تزریق پنتیلن تترازول به اتاقک شفاف از جنسپلکسی گلاس منتقل شدند و به مدت 30 دقیقه مورد بررسی رفتاری دقیق قرار گرفتند. پاسخ‌های تشنجی حیوانات به صورت زیر مرحله بندی شدند. مرحله صفر (هیچ نوع پاسخی دیده نشد)، مرحله یک (زمان شروع حملات کلونیک)، مرحله دوم (تعداد حملات کلونیک)، مرحله سوم (زمان شروع حملات تونیک)، مرحله چهارم (مدت زمان تشنجات عمومی تونیک - کلونیک)، مرحله پنجم (میزان مرگ و میر) (1).

داده‌ها به صورت $\text{mean} \pm \text{SEM}$ گزارش گردید. جهت مقایسه میانگین زمانهای وقوع مراحل مختلف از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه شروع حملات کلونیکو تعداد آنها و همچنین و برای مقایسه دو به دو میانگین زمانهای وقوع از آزمون توکی استفاده شد (سطح معنی‌دار بودن $P < 0.05$ در نظر گرفته شد).

نتایج

مقایسه وزن بدن در این مطالعه نشان داد که وزن بدن در گروه‌های مختلف در شروع مطالعه اختلاف معنی‌داری ندارد (جدول 1).

تاثیر تجویز داروی فنی توئین بر بروز رفتارهای صرعیشان داد که در مقایسه با گروه کنترل منفی، تجویز داروی فنی توئین (5mg/kg) سبب کاهش معنی‌داری در مدت دوام حملات تونیک شده ($p < 0.001$) و میزان مرگ و میر ناشی از تشنج را نیز به میزان 87/5٪ کاهش داده است ($p < 0.01$). همچنین زمان شروع حملات کلونیک را به تاخیر انداخته ($P < 0.006$) و تعداد آنها را کاهش داده ($P < 0.002$) و زمان شروع حملات تونیک را نیز به تاخیر انداخته است ($P < 0.006$) (جدول 1).

تاثیر تجویز عصاره هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه با دوز 25mg/kg بر بروز رفتارهای صرعی در مقایسه با گروه‌های کنترل نشان داد که تجویز عصاره هیدروالکلی

شد و درب آن را محکم کردیم و درون دستگاه سوکسله قرار دادیم و عصاره گیری شروع شد و پس از 24 ساعت عصاره گرفته شده را صاف کردیم و درون پلیت ریختیم و در دستگاه فور قرار دادیم و پس از 24 ساعت عصاره خشک شده را از داخل پلیت تراشیده و در مقدار معینی از سرم فیزیولوژی حل کردیم و به صورت تزریق داخل صفاقیه موشها مورد استفاده قرار گرفت.

ایجاد تشنج: جهت ایجاد تشنج از پنتیلن تترازول¹ استفاده گردید. PTZ با دوز 90mg/kg برای القا تشنج، تحت تزریق داخل صفاقیه موشها مورد استفاده قرار گرفت.

گروه کنترل منفی n=8 نیم ساعت قبل از تزریق PTZ تنها سرم فیزیولوژی 0/5 cc را بصورت داخل صفاقی دریافت کردند.

گروه درمانی 1: حیوانات گروه کنترل مثبت n=8 نیم ساعت قبل از تزریق PTZ داروی انتخابی فنی توئین 5 mg/kg را بصورت داخل صفاقی دریافت کردند.

گروه درمانی 2: حیوانات این گروه n=8 نیم ساعت قبل از تزریق PTZ عصاره هیدروالکلی گیاه بادوز 25mg/kg را بصورت داخل صفاقی دریافت کردند.

گروه درمانی 3: حیوانات این گروه n=8 نیم ساعت قبل از تزریق PTZ عصاره هیدروالکلی گیاه با دوز 50 mg/kg بصورت داخل صفاقی دریافت کردند.

گروه درمانی 4: حیوانات این گروه n=8 نیم ساعت قبل از تزریق PTZ عصاره هیدروالکلی گیاه با دوز 100mg/kg را بصورت داخل صفاقی دریافت کردند.

گروه درمانی 5: حیوانات این گروه n=8 نیم ساعت قبل از تزریق PTZ عصاره هیدروالکلی گیاه با دوز 200mg/kg را بصورت داخل صفاقی دریافت کردند.

1 -Pentylene tetrazole (PTZ)

تونیک را به تاخیر انداخته است ($p < 0.001$) و موجب کاهش ($p < 0.006$) مدت زمان دوام حملات تونیک و همچنین کاهش تعداد حملات کلونیک ($P < 0.007$) نیز شده است. در مقایسه با گروه کنترل مثبت نیز زمان شروع حملات تونیک و کلونیک را به تاخیر انداخته است ($P < 0.005$) (جدول 1). میزان مرگ و میر ناشی از تشنج نیز در این گروه در مقایسه با گروه کنترل منفی کاهش معنی داری داشته است ($P < 0.01$) (جدول 2).

تأثیر تجویز دوز 200mg/kg عصاره هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه بر بروز رفتارهای صرعی در مقایسه با گروه‌های کنترل نشان داد که تجویز عصاره هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه با دوز 200 mg/kg در مقایسه با گروه کنترل منفی، موجب افزایش معنی داری در زمان شروع حملات کلونیک و زمان شروع حملات تونیک شده است ($p < 0.001$)، تعداد حملات کلونیک را کاهش داده است ($P < 0.05$) ولی بر مدت زمان دوام حملات تونیک تأثیری نداشته است ($P < 0.211$). همچنین در مقایسه با گروه کنترل مثبت، بر خلاف انتظار، سبب افزایش در مدت زمان دوام حملات تونیک ($p < 0.03$) شده است (جدول 1). میزان مرگ و میر ناشی از تشنج در این گروه با گروه کنترل منفی تفاوت معنی داری نداشته است (جدول 2).

مقایسه میانگین مرگ و میر تشنج ناشی از تزریق PTZ در گروه‌های مورد مطالعه نشان داد که بین گروه‌ها از نظر میزان مرگ و میر تفاوت معنی داری وجود داشت ($p < 0.004$) و گروه‌های دریافت کننده عصاره با دوز 50 و 100 در مقایسه با گروه کنترل منفی میزان مرگ و میر کمتری داشته است ($p < 0.01$ و $p < 0.02$) برای دوز 100 و 50 عصاره (جدول 2).

گیاه بادرنجبویه با دوز 25 mg/kg در مقایسه با گروه کنترل منفی، نتوانست تأثیر قابل ملاحظه‌ای بر زمان بر زمان شروع حملات تونیک و مدت زمان دوام آنها اعمال نماید ولی در مقایسه با گروه کنترل مثبت، بر خلاف انتظار موجب افزایش معنی داری در تعداد حملات کلونیک و همچنین مدت زمان دوام حملات تونیک شده است ($p < 0.002$) (جدول 1). تجویز عصاره با این دوز بر میزان مرگ و میر ناشی از تشنج تأثیری نداشت (جدول 2).

تأثیر تجویز دوز 50mg/kg عصاره هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه بر بروز رفتارهای صرعی در مقایسه با گروه‌های کنترل نشان داد که تجویز عصاره هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه با دوز 50 mg/kg در مقایسه با گروه کنترل منفی، سبب افزایش معنی داری در زمان شروع حملات کلونیک ($p < 0.001$) و زمان شروع حملات تونیک ($P < 0.09$) شده است و زمان شروع این حملات را بدنبال تزریق پنتیلن تترازول به تاخیر انداخته است، بعلاوه تعداد حملات کلونیک را کاهش داده ($P < 0.04$) ولی بر زمان دوام حملات تونیک تأثیری نداشته است. همچنین در مقایسه با گروه کنترل مثبت، بر خلاف انتظار موجب افزایش معنی داری ($p < 0.001$) در مدت دوام حملات تونیک شده است (جدول 1). بعلاوه میزان مرگ و میر ناشی از تشنج در این گروه به طور معنی داری ($P < 0.05$) در مقایسه با گروه کنترل منفی کاهش یافته است (جدول 2).

تأثیر تجویز دوز 100mg/kg عصاره هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه بر بروز رفتارهای صرعی در مقایسه با گروه‌های کنترل نشان داد که تجویز عصاره هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه با دوز 100 mg/kg در مقایسه با گروه کنترل منفی، زمان شروع حملات کلونیک و حملات

جدول 1: مقایسه پارامترهای (میانگین \pm انحراف معیار) تشنج ناشی از تزریق PTZ در گروه‌های مورد مطالعه

پارامترهای مختلف	وزن بدن (گرم)	زمان شروع کلونیک	مدت حملات	زمان شروع تونیک	مدت دوام حملات
	(نانه)	کرونیک	(ثانیه)	تونیک (ثانیه)	
گروهها					
کنترل مثبت	182/25-24/91	65/50±4/83	42±3/8	94/88±11/27	678/13±80/48
کنترل منفی	192/75-20/57	90/63±3/12	19/25±1/69	254/88±3/92	316/63±16/92
عصاره گیاه 25 میلی گرم	179/19/23	88/75±4/35	45/50±4/17	176/75±15/32	690/23±32/12
عصاره گیاه 50 میلی گرم	198/63±27/62	912±8/56	427±3/51	209/25±15/33	6647/25±21/69
عصاره گیاه 100 میلی گرم	181/50±123/97	85/66/75 12/12	223/60 3/69	261/57±16/71	642/188±12/27
عصاره گیاه 200 میلی گرم	172/50±15/26	9124/62±4/95	277/63±4/26	268/38±44/53	529/150±60/47

Archive

جدول 2- مقایسه میزان مرگ و میر در گروه‌های مورد مطالعه

گروه	مرگ و میر		تعداد	درصد
	زنده	مرد		
کنترل مثبت	1000	0	1000	0%
کنترل منفی	1000	1000	1000	100%
عصاره گیاه 25 میلی گرم	1000	1000	1000	100%
عصاره گیاه 50 میلی گرم	1000	1000	1000	100%
عصاره گیاه 100 میلی گرم	1000	1000	1000	100%
عصاره گیاه 200 میلی گرم	1000	1000	1000	100%

بحث و نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تجویز عصاره هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه در موش صحرایی دارای اثرات ضد تشنجی می‌باشد و می‌تواند تشنج القا شده توسط پنتیلن تترازول را کاهش دهد. همچنین نشان داده شد که این اثر بصورت وابسته به دوز بوده و بهترین اثر ضد تشنجی آن در دوز 100 mg/kg بروز نمود. تجویز عصاره این گیاه توانست ضمن به تاخیر انداختن شروع حملات کلونیک و تونیک، تعداد حملات کلونیک را نیز کاهش داده و همچنین مدت دوام حملات تونیک را کاهش دهد. بعلاوه میزان مرگ و میر ناشی از تشنج نیز در مقایسه با گروه کنترل منفی کاهش یافت. برای مقایسه اثرات ضد تشنجی این گیاه از گروهی که فنی توئین (یکی از داروهای مورد استفاده در درمان و پیشگیری تشنج) دریافت کرده بودند، استفاده شد. برای

توجیه اثرات مشاهده شده از مطالعات قبلی کمک گرفته شد، گرچه مطالعات زیادی در خصوص اثرات ضد تشنجی این گیاه گزارش نگردیده است. با مراجعه به پژوهش‌های قبلی میزان فعالیت ضد تشنجی عصاره گیاه بادرنجبویه مورد بررسی قرار گرفت، نتایج نشان داده مصرف عصاره آبی گیاه بادرنجبویه در موش سفید آزمایشگاهی توانسته است زمان تشنج، طول مدت تشنج و درصد مرگ و میر 24 ساعته را تا حدود زیادی کاهش دهد (13) که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد. همچنین پیش درمانی با عصاره پرکوله گیاه بادرنجبویه علائم تشنج ناشی از تزریق پنتیلن تترازول را در موش صحرایی کاهش داده است (14) که نتایج ما را حتی در مورد عصاره هیدروالکلی تایید می‌کند.

گیرنده گابا A درون زاد شده و باعث جلوگیری از بروز صرع می‌شود (18). گابا B کانالهای کلسیمی را باز می‌کند و تحریک مهارى سلول از طریق گابا باعث تولید اثرات ضد صرعى می‌شود (19).

آدنوزین یکی دیگر از نوروترانسمیترهای موثر در بروز تشنج می‌باشد که مکانیسم اصلی اثر ضد تشنجی آدنوزین این است که فعال شدن کانالهای پتاسیمی به واسطه پروتئین های G که منجر به هیپرپلاریزاسیون و مهار کانال کلسیمی پیش سیناپسی شده و لذا رهائش نوروترانسمیتر را کاهش می‌دهد (20 و 21).

در یکی از مطالعات قبلی که اثرات ضد دردی گیاه بادرنجویه گزارش شده پیشنهاد گردیده است که مکانیسم اثر ضد دردی این گیاه از طریق مداخله در سیستم کولونرژیک و L-آرژنین بوده و با تاثیر بر مسیر سنتز نیتریک اسید موجب اثر ضد دردی می‌شود (22).

داروی فنی توئین با اثر بر کانالهای ولتاژی Na^+ ، فعال شدن نورونها با فرکانس بالا را مهار می‌کند و رهاسازی گلو تامات سیناپسی را کاهش می‌دهد و به این صورت اثر ضد تشنجی خود را اعمال می‌کند (23).

اطلاعات موجود در مورد ترکیب شیمیایی عصاره این گیاه، ماده مسئول ضد تشنجی بودن عصاره را به ما نشان نمی‌دهد و هدف این مطالعه نیز تعیین اجزای عصاره که اثر ضد تشنجی دارند، نبوده است. با این وجود تحقیقاتی که بر روی ترکیب شیمیایی عصاره گیاهان دارویی دیگر به عمل آمده، نشان دهنده وجود اسید کافئیک است که در عصاره این گیاه نیز یافت می‌شود و در مطالعات قبلی اثرات ضد تشنجی برای این ماده قائل شده اند (24).

در گزارشات متعدد طب سنتی (25 و 26) به اثرات درمانی این گیاه اشاره شده است.

نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که تجویز عصاره هیدروالکلی گیاه بادرنجویه نیم ساعت قبل از القاء تشنج، باعث کاهش علائم تشنج ناشی از تزریق

البته گزارشات متناقضی نیز وجود دارد. گزارش شده که مصرف عصاره هیدروالکلی گیاه بادرنجویه می‌تواند باعث افزایش دوام و شروع تشنج ناشی از نیکوتین می‌گردد (15) که نتایج ما را تایید نمی‌کند که بنظر می‌رسد مربوط به مکانیسمهای متفاوت ایجاد تشنج توسط نیکوتین در مقایسه با پنتیلن ترازول باشد. با توجه به اینکه قبلاً گزارش شده است که پنتیلن ترازول از طریق افزایش انتقال میانجی های عصبی در نورونهای مغزی موجب ایجاد تشنج می‌گردد (16)، این احتمال وجود دارد که اجزای شیمیایی موجود در عصاره این گیاه در این مکانیسم تداخل نموده و کاهش انتقال یا رهائش نوروترانسمیترها را سبب شده اند و در نتیجه منجر به تضعیف حملات صرعى ناشی از پنتیلن ترازول گردیده اند که البته اثبات این فرضیه نیاز به مطالعه دقیق تری دارد.

بررسی مطالعات گذشته نشان می‌دهد که عوامل متعددی در ایجاد صرع دخیل هستند. این عوامل شامل مکانیسم های درون سلولی (مربوط به غشاء نورونها) و مکانیسم های خارج سلولی (مربوط به الکترولیت ها و عوامل خارجی) می‌باشند (17). رسپتورها و نوروترانسمیترهای متعددی همانند گابا، آدنوزین، رسپتورهای $NMDA^1$ و نیتریک اسید در ایجاد تشنج نقش دارند (17).

رسپتورهای $NMDA$ در ایجاد تشنج نقش داشته و اثرات ضد تشنجی گیرنده $NMDA$ به مسدود شدن توسط غلظت بالای یون منیزیم و همچنین نفوذ بالای یون کلسیم حساس می‌باشد و به عنوان یک انتقال دهنده همزمان در بیشتر سیناپس ها عمل می‌کند (17).

یکی از نوروترانسمیترهای مهم در فرایند بروز تشنج، گابا می‌باشد. در صرع وقتی گابا به گیرنده متصل می‌شود، سلول عصبی مهار و یک فعالیت ضد تشنجی بدست می‌آید و بنظر می‌رسد که بنزود یازین ها بر روی گیرنده گابا A تاثیر می‌گذارند و باعث افزایش حساسیت

PTZ می‌گردد و اثر ضد تشنجی آن در دوز 100 میلی
گرم / کیلوگرم قابل مقایسه با داروی فنی توئین بوده و
در مواردی حتی نتایج بهتری نسبت به فنی توئین ظاهر
شد. برای بررسی مکانیسم اثر ضد تشنجی این گیاه
مطالعات بیشتری مورد نیاز می‌باشد.

Archive of SID

منابع

- 1-Cunnington M C ., Webb D J ., Irizarry M C ., Manjunath R . Risk factors for antiepileptic drug regimen change in patients with newly diagnosed epilepsy . *Epilepsy & Behavior*; 2011.21: 168–172 .
- 2-Linehan C ., Tellez-Zenteno G F ., Burneo G J ., Berg A T . Future directions for epidemiology in epilepsy. *Epilepsy&Behavior*;2011. 22: 112–117 .
- 3- Riasi H R ., Hasanzadeh taheri M M ., Sharifzadeh GH R ., Hosseinzadeh chahkandouk F . An epidemiological study of epilepsy and some clinical aspects of hospitalized epileptic patients in birjand valli-e-asr hospital. *Journal of birjand university of medical Science* ; (2004,2006).15(4(37)): 62-68.
- 4- Veysi I., Karimpour A ., Pariz N., Shakeri M.T. A novel method for detection of epilepsy in short and noisy EEG signals using ordinal pattern analysis . *Iranian Journal of medical physics* ;2010.1(26): 79-92.
- 5- Martinsa E N ., Pessanoa N T S., Leala L ., Roosb D H ., Folmera V ., Puntela G O ., Teixeira Rochab J B ., Aschncr M ., Ávilaa D S ., Puntela R L . Protective effect of *Melissa officinalis* aqueous extract against Mn-induced oxidative stress in chronically exposed mice . *Brain Research Bulletin*2011. No. of P 6: 18-27.
- 6- Pashapour A ., Sadreddini S.A .A study of grand mal epilepsy and electroencephalographic abnormalities in the primary school children of Tabriz. *journal of tabriz university of medical Science* ;2001. -(50): 23-26.
- 7- Keihani Z ., Haghshenas Z ., Daneshjou K ., Azarfar A . Comparative evaluation of EEGs with and without sleep deprivation in diagnosis of childhood epilepsy. *Acta Medica Iranica*;2005. 43(2): 147-150.
- 8-Gayton A ., Hall J . “Medical Physiology”. Translated by: Farrokh Shadan, Second Volume. Fourth Edition. Chehr Publication s. Tehran;2011. P: 1130-1133.
- 9-Linehan C ., Tellez-Zenteno G F ., Burneo G J ., Berg A T . Future directions for epidemiology in epilepsy . *Epilepsy & Behavior*;2011. 22: 112–117 .
- 10-Borushki M., Malek F., Baharlu A. “Comparing Anti-epileptic Effect of Aqueous Extract of *Melissa Officinalis* and Phenobarbital on White Lab Rats”. *Journal of Medical Faculty-GILAN University of Medical Sciences*; 12th Year;2003-2004. N 28.P 14-19.
- 11-Martins H H ., Alonso N B ., Vidal-Dourado M ., Carbonel T D ., de Araújo Filho J M ., Caboclo L O ., Yacubian E M ., Guilhoto L M. Are adverse effects of antiepileptic drugs different in symptomatic partial and idiopathic generalized epilepsies? The Portuguese–Brazilian validation of the Liverpool Adverse Events Profile . *Epilepsy & Behavior*;2011. 22: 511–517.
- 12-Weitzel C ., Petersen M .Cloning and characterisation of rosmarinic acid synthase from *Melissa officinalis*L. *Phytochemistry*;2011. 72: 572–578.
- 13 - Puthucode R N . Design and synthesis of some Ariloxaryl semicarbazones and Related compounds As Novel Anticonvulsants , The Degree of doctor of philosophy in pharmacy . Collage of graduate studies and research , university of Saskatchewan;1996. p 105 -116.
- 14-Mahmudi M., Heydari M. “Studying Effect of *Melissa Officinalis* on Epileptic Seizures Caused by PTZ Injection in Rats”. *Journal of Kerman University of Medical Sciences*8th Edition;. (2001-2002). N 2: P 88-94.
- 15-Arzi A .,Gallehdar F. “Studying Novel Attitudes about Epilepsy Pharmacotherapy”. First Edition, Publications of Research Deputy of Ministry of Health and Medical Education (FARHANG Publications);1991. P 14, 15, and 213.
- 16- East SJ, Garthwaite J .NMDA receptor activation in rat hippocampus induces cyclic GMP formation through the L-arginine – nitric oxide . *Neuroscience*;1991. 123(1): 17-19.
- 17- Antonio V ., Delgado-Escueta D., Wilkie A ., Richard W . New waves of research in the epilepsies. In: Antonio V;2001.p 3-59.
- 18- K Jager A ., Gauguin B., Adersen A., Gudiksen L. Screening of plants used in Danish folk medicine to treat epilepsy and convulsions. *Journal of Ethnopharmacology*;2006. 105: 294–300.
- 19- Deckers C L P ., Genton P., Sills G J ., Schmidt D. Epilepsy Research. *Journal of Ethnopharmacology* ;2003.p 53: 1.
- 20 – Basheer R., Porkka – Heiskanen T. Adenosine as a biological signal mediating sleepiness following prolonged wakefulness . *Neurobiology of Disease*;2000.p 319 – 327 .
- 21– Mcgaraughty S., Cowart M. Anticonvulsant and antinociceptive action of novel adenosine kinase inhibitors. *Phytochemistry*;2005.p 43-58.
- 22-Guginski G ., Luiz A P ., Silva M D ., Massaro M ., Martins D F ., Chaves J ., Mattos R W ., Silveira D ., Ferreira W M M ., Calixto J B ., Santos A R S. Mechanisms involved in the antinociception caused by ethanolic extract obtained from the leaves of *Melissa officinalis* (lemon balm) in mice . *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*; 2009. 93: 10–16.
- 23- Guginski G ., Luiz A P ., Silva M D ., Massaro M ., Martins D F ., Chaves J ., Mattos R W ., Silveira D ., Ferreira W M M ., Calixto J

B .. Santos A R S .Mechanisms involved in the antinociception caused by ethanolic extract obtained from the leaves of *Melissa officinalis* (lemon balm) in mice . *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*; 2009.N 93: p 10–16 .
24 - Morelli I. Constituents and uses of *Melissa officinalis* . *Boll chim farm* ;1977.116(6): p 334-340.
25- Gomes N G M Campos M G ., Órfão J M C., Ribeiro A F . Plants with neurobiological

activity as potential targets for drug discovery. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*; 2009.33: p 1372–1389.
26-Kennedy D O ., Little W ., Scholey A B . Attenuation of Laboratory-Induced Stress in Humans After Acute Administration of *Melissa officinalis*(Lemon Balm). *Psychosomatic Medicine*;2004. 66: 607–613 .

Archive of SID