

اثرات عصاره هیدروالکلی مریم گلی (*Salvia officinalis*) بر آستانه تشنج ناشی از پنتیلن ترازول متعاقب استفاده از وین کریستین در موش سوری

دکتر علی ناموران عباس آباد*، فرزانه توکلی غازانی^۱

^۱ باشگاه پژوهشگران جوان - دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۹/۲/۱۰ اصلاح نهایی: ۹۰/۱/۲۲ تاریخ پذیرش: ۹۰/۳/۲

چکیده:

زمینه و هدف: وین کریستین یک داروی ضد سرطان است که دارای اثرات نوروپاتیک می باشد. نتایج برخی از مطالعات حاکی از اثرات درمانی گیاه مریم گلی بر روی سیستم عصبی است. هدف از این مطالعه بررسی اثرات متقابل عصاره هیدروالکلی گیاه مریم گلی و داروی وین کریستین، با استفاده از روش استاندارد ایجاد تشنج شیمیایی، توسط پنتیلن ترازول (PTZ) در موش سوری بود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۳۲ سر موش سوری به صورت تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند. گروه اول نرمال سالین، گروه دوم عصاره هیدروالکلی مریم گلی (۱g/kg) به صورت داخل صفاقی، گروه سوم وین کریستین (۱۰۰µg/kg) و گروه چهارم عصاره هیدروالکلی مریم گلی به همراه وین کریستین دریافت کردند و متعاقب آن آستانه تشنج کلونیک ناشی از پنتیل ترازول برای هر گروه تعیین گردید. داده ها به کمک آزمون های آماری آنالیز واریانس یک طرفه و توکی تجزیه و تحلیل شد.

یافته ها: نتایج نشان داد، عصاره هیدروالکلی مریم گلی به صورت معنی دار آستانه تشنجات ناشی از پنتیل ترازول را افزایش داد ($P < 0/05$). مصرف همزمان عصاره مریم گلی و وین کریستین باعث افزایش معنی دار آستانه تشنج ناشی از مصرف وین کریستین گردید ($P < 0/05$).

نتیجه گیری: با توجه به وجود انواع مختلف مواد تشکیل دهنده عصاره گیاه مریم گلی که علاوه بر اثرات آنتی اکسیدانی دارای اثرات مفید بر اعصاب هستند می توان از این گیاه برای کاهش اثرات نوروپاتیک حاصل از وین کریستین استفاده کرد. البته اثر ضد تشنجی این ماده در انسان و مکانیسم های دخیل در آن نیاز به بررسی های بیشتری دارد.

واژه های کلیدی: پنتیلن ترازول، تشنج، مریم گلی، وین کریستین.

مقدمه:

تشنجات ناشی از اختلال سیستم اعصاب مرکزی است. در کل تشنجات اپی لپتیک در اثر به هم خوردن تعادل بین نورون های تحریکی و مهارتی ایجاد می شود و مهمترین نقش را نوروترنسمیترهای گابا و گلوتامات بر عهده دارند (۳،۲،۱). دارو درمانی در اغلب بیماران صرعی بر اساس طبقه بندی تجربی تشنجات صورت می گیرد. بدلیل متنوع بودن علل تشنج، داروها کمتر بصورت اختصاصی برای هر یک از علل فوق اثر می کنند. حدود ۱ درصد مردم دنیا مبتلا به صرع هستند

تشنج رویداد محدود عمل مغزی است که ناشی از تخلیه غیر طبیعی نورون های مغزی می باشد. علائم بالینی صرع شامل یک پدیده ناگهانی موقت غیر طبیعی از قبیل: تغییرات سطح هوشیاری، حرکتی، حسی، اتونومیک یا روانی است (۱). تا به امروز مکانیسم صرع و عوامل مؤثر در بروز آن بطور دقیق و کامل شناسایی نشده است. علل حملات تشنج متعدد بوده و بیماری های گوناگون عصبی از عفونت تا تومور و ضربه مغزی را در برمی گیرد. حدود ۳۰ درصد

و تقریباً ۱۰ درصد جمعیت تشنج را تجربه می‌کنند. اگر چه با درمان استاندارد در ۸۰ درصد موارد می‌توان حملات تشنج را کنترل کرد، با این همه میلیون‌ها نفر صرع کنترل نشده دارند (۴). با وجود پیشرفت‌های زیاد در عرصه علم پزشکی و داروسازی، درمان بیماران صرعی و اختلالات تشنجی همواره از چالش‌های پیش روی پزشکان و محققان بوده است. در سراسر جهان تحقیقات زیادی در این عرصه صورت گرفته و تا به امروز نیز ادامه دارد.

امروزه در درمان صرع از ترکیباتی استفاده می‌کنند که دارای سه مکانیسم اثر زیر است: تقویت جریان‌های گاباژیک مهار، کاهش جریان‌ات تحریکی معمولاً گلوتامات ارژیک و تعدیل جریان‌های یونی بخصوص یون‌های سدیم، کلسیم و کلر. در برخی موارد، با عود بیماری، سمیت و آثار جانبی داروهای مصرفی افزایش یافته و بیمار نیز بایستی یک دوره درمانی طولانی مدت را طی کند (۵، ۶).

مریم گلی یکی از گیاهان مهم خانواده نعناعیان است که دارای حدود ۷۰۰ گونه در جهان می‌باشد (۷، ۹، ۸). مریم گلی گیاهی است گلدار، نهاندانه، دولپه‌ای، پیوسته گلبرگ، از راسته توبی فلورال، راسته فرعی شاه‌پسند، تیره نعناع و جنس سالویا. این جنس همچنین پراکندگی نسبتاً وسیعی در فلور گیاهی کشورمان داشته به طوری که تاکنون حدود ۵۸ گونه مریم گلی در ایران شناسایی و گزارش شده است که از میان این تعداد، بالغ بر ۱۷ گونه آنها اندمیک می‌باشند (۱۰). بعضی از گونه‌های جنس سالویا مانند *Salvia officinalis* دارای اثرات درمانی قابل توجهی بوده و به عنوان داروی موثر در کاهش قند، آرامبخش و رژیم‌کشت و مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۱). مریم گلی دارای فلاونوئیدهای آپی ژنین، اسکوتلارین ۶، ۷-دی متیل اتر، اسکوتلارین ۶ و ۷، ۴-تری متیل اتر، لوتولین ۳-متیل اتر، تترامیتیل اترهای هیدرو گزایلوئولین و تانن می‌باشد (۱۲). مریم گلی به صورت سنتی در ایران و نقاط مختلف به

علت داشتن اثرات ضد باکتریایی، ضد قارچی، آنتی اکسیدانی و شستشو دهنده، آرام بخشی، ضد درد و تقویت سیستم عصبی استفاده شده و نشان داده‌اند که این گیاه دارویی، اثر تضعیفی روی سیستم عصب مرکزی (CNS) دارد (۱۶-۱۳). عصاره مریم گلی به دلیل داشتن آپی ژنین می‌تواند با سیستم گاباژیک اثرات ضد تشنجی داشته باشد، به این صورت که می‌تواند اثرات مشابه گابا آمینوبوتیریک اسید (GABA) داشته و با باز کردن کانال‌های کلر و هایپرپلاریزه کردن نوروها آستانه تشنج را در آنها افزایش دهد (۱۲، ۱۷).

تشنجات ایجاد شده بوسیله آنتاگونیست گیرنده GABA، پنتیلن تترازول (PTZ)، معمولاً بعنوان مدل تشنجات عمومی شونده در جوندگان به کار برده می‌شوند که علت تکرار پذیری بسیار بالا و فراهم کردن زمینه‌ای برای مقایسه ترکیبات مختلف شیمیایی ضد تشنج تحت شرایط استاندارد از محاسن این دارو است. این ماده تشنج‌زا به طور رقابتی گیرنده GABA را احتمالاً از طریق تداخل آلوستیک با این گیرنده آنتاگونیزه کرده و جریان یون کلراید ایجاد شده بوسیله GABA را مهار می‌کند (۱۷).

وینکریستین که یک آلکالوئید استخراج شده از *Vinca rosea* می‌باشد، درمان اصلی برای انواع سرطان‌ها از جمله لنفوم هوچکین و غیر هوچکین، نوروبلاستوما، لنفوبلاستوما حاد به خصوص در کودکان می‌باشد. این داروی آنتی‌متابولیت، میتوز سلول‌ها را در مرحله متافاز مهار می‌کند و ممکن است در متابولیسم اسیدهای آمینه نیز دخالت نماید. وینکریستین به مقدار قابل توجهی از سد خونی - مغزی عبور نمی‌نماید. متابولیسم آن کبدی است و راه اصلی دفع آن صفرا (حدود ۶۷٪) است (۶). بروز عوارض نامطلوب از اثرات جانبی مهم داروی وین کریستین محسوب می‌شود که از جمله آنها می‌توان به حالت تهوع، استفراغ، از دست دادن مو، کاهش وزن و غیره اشاره کرد، ولی آسیب عصبی و تخریب نورونی یکی

از مهمترین اثرات جانبی این دارو است که در بیماران

دریافت کننده به وفور این آسیب عصبی مشاهده شده است (۱۹،۱۸). از مهمترین علائم آسیب نوروپاتیک حاصل از استفاده از این دارو مربوط به از بین رفتن نورون های حرکتی است، ولی این دارو باعث ایجاد تشنج، تغییرات ذهنی، افزایش بیش از حد تولید هورمون ضد ادراری (ADH) می شود (۲۰). به نظر می رسد اثرات این دارو در سیستم عصبی به صورت یک انسفالوپاتی باشد که در موارد بالینی استفاده شده در انسان به آن اشاره شده است، از جمله این موارد می توان به گزارش ایجاد تشنج در چهار بیمار اشاره کرد که در آنها با وجود استفاده از دوز درمانی وین کریستین (۱/۵ تا ۲ میلی گرم به ازای متر مکعب بدن یکبار در هفته) عارض گردید (۲۱). در مورد دیگری که مربوط به درمان یک بیمار مبتلا به لنفومای غیره هوچکین توسط وین کریستین بود، تشنج ناحیه ای در قسمت صورت مشاهده گردید که بعد از حدود ۱۰ دقیقه متوقف می شد مشاهده گردید (۲۲).

کشور بریتانیا در این مطالعه استفاده گردید.

از برگ های گیاه مریم گلی پس از تهیه و پودر شدن استفاده گردید. برای این کار برگ های خشک شده گیاه مریم گلی بوسیله آسیاب برقی در حد ملایم پودر شد. ۵۰ گرم از پودر حاصل با ۵۰۰ میلی لیتر الکل اتیلیک ۷۰ درصد (۷۰٪ اتانول و ۳۰٪ آب مقطر) مخلوط و پس از گذشت ۴۸ ساعت (هر ۱۲ ساعت یکبار ظرف به مدت ۵ دقیقه تکان داده شد) محتویات داخل ظرف به وسیله قیف بوختر صاف و در ظرفی جمع آوری شد. عصاره بدست آمده توسط دستگاه تقطیر در خلاء تغلیظ و سپس با قرار دادن در آون ۴۰ درجه سانتیگراد خشک گردید. جهت تهیه غلظت های مختلف، پودر خشک عصاره توزین و توسط سرم فیزیولوژی به فرم سوسپانسیون رقیق شد، به طوری که دوز مورد نظر در حجم تزریقی وجود داشته باشد، قابل ذکر است که حجم تزریق داخل صفاقی ۱۰ ml/kg وزن بدن موش بود (۲۳).

بنابراین با توجه به وجود مواد موثر بر اعصاب و اثرات آنتی اکسیدانی و مسکنی عصبی گیاه مریم گلی و اثرات نوروپاتیک داروی وین کریستین، هدف از این مطالعه بررسی اثر ضد تشنجی این گیاه به همراه داروی وین کریستین می باشد.

روش بررسی:

موش ها به صورت تصادفی در ۴ گروه تقسیم شدند. گروه اول سالین نرمال، بر اساس مطالعات قبلی دوز مورد استفاده برای گروه مریم گلی در این مطالعه ۱g/kg به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از عصاره هیدروالکلی بود که بصورت داخل صفاقی به مدت ۱۲ روز تجویز و در روز آخر عصاره ۳۰ دقیقه قبل از تست تشنج به حیوانات تزریق گردید (۲۳). بر اساس مطالعات قبل جهت القای نوروپاتی، وین کریستین (۱۰۰ μg/kg/IV) به صورت تجویز روزانه به مدت ۱۰ روز بطوری که ۵ روز دریافت دوز روزانه، ۲ روز بدون تزریق و دوباره ۵ روز تجویز روزانه (۲۴) و در گروه چهارم عصاره هیدروالکلی مریم گلی (هر ۲۴ ساعت) به همراه وین کریستین، تجویز گردید، در روز دوازدهم در گروه آخر نیز ۳۰ دقیقه قبل از تست تشنج عصاره هیدروالکلی مریم گلی به حیوانات تجویز گردید.

این مطالعه از نوع مطالعه تجربی بوده و مراحل عملی در تابستان سال ۱۳۸۹ در دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز انجام گردید. برای این منظور ۳۲ سر موش سوری نر (نژاد NMRI)، با سن بین ۸ تا ۱۰ هفته و وزن بین ۲۵ تا ۳۰ گرم از مؤسسه واکسن و سرم سازی رازی خریداری شده و در اتاق با دما، نور و رطوبت ثابت نگهداری شدند. حیوانات دسترسی آزادانه به آب و غذا داشتند. پنتیلن تترازول (PTZ) از شرکت Sigma- Aldrich خریداری شده و در نرمال سالین حل گردید، از وین کریستین

جهت تعیین آستانه تشنجات، موش قبل از انجام آزمایش در داخل مقید کننده قرار داده شده و

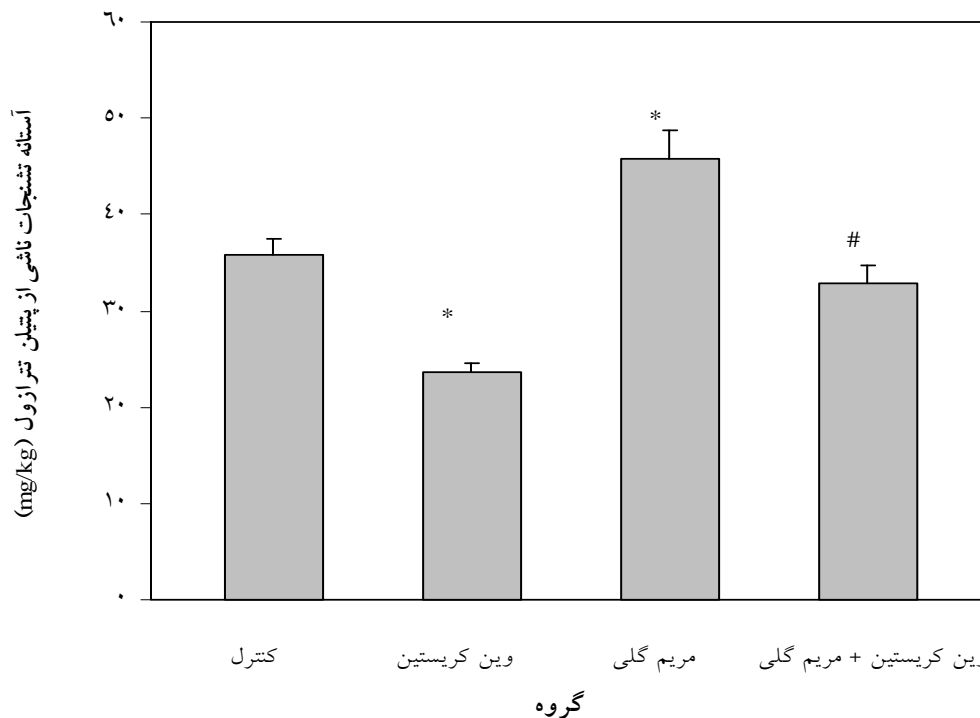
نظر گرفته شد.

یافته ها:

آستانه تشنج بدست آمده در موش های سوری دریافت کننده نرمال سالین به عنوان گروه کنترل، برابر با $35/86 \pm 1/67 \text{ mg/kg}$ میلی گرم بر کیلوگرم بدست آمد. بررسی اثر حلال ها بر آستانه تشنجات نشان داد که نرمال سالین اثر قابل توجهی بر آستانه تشنج ندارد.

نتایج نشان داد تجویز وین کریستین در موشها باعث کاهش آستانه تشنجات ناشی از PTZ به میزان $23/6 \pm 1/04 \text{ mg/kg}$ شد که این کاهش در مقایسه با گروه کنترل معنی دار بود ($P < 0/05$). همچنین نتایج نشان داد تجویز عصاره هیدروالکلی مریم گلی در موشها باعث افزایش آستانه تشنجات ناشی از PTZ به میزان $45/83 \pm 2/83 \text{ mg/kg}$ شد، که این افزایش در مقایسه با گروه کنترل معنی دار بود ($P < 0/05$). تجویز همزمان وین کریستین و عصاره

محلول PTZ (5 mg/ml) بوسیله یک لوله پلی اتیلن که از یک سو به سرنگ انسولین حاوی محلول PTZ و از سوی دیگر به سر سوزن شماره ۳۰ دندانپزشکی متصل بود، با سرعت ثابت $0/5 \text{ ml/min}$ به داخل یکی از وریدهای کناری دم موش های خارج شده از داخل مقید کننده، انفوزیون شد. انفوزیون تا زمان بروز تشنجات کلونیک اندام فوقانی و بدنبال آن تشنجات کلونیک کامل بدن حیوان ادامه یافت. حداقل دوز PTZ (میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش) لازم جهت ایجاد تشنج کلونیک به عنوان شاخص آستانه تشنجات کلونیک در نظر گرفته شد (۲۶،۲۵). لازم به ذکر است روش مورد استفاده در این مطالعه، جزء روش های استاندارد مورد تائید دانشگاه علوم پزشکی تهران جهت انجام آزمایش بر روی حیوانات آزمایشگاهی است. جهت تجزیه و تحلیل داده ها از آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و به دنبال آن تست های مقایسه چند گانه توکی استفاده گردید. مقدار $P < 0/05$ برای تعیین سطح معنی دار بودن بین گروه ها در



نمودار شماره ۱: اثر عصاره هیدروالکلی مریم گلی، وین کریستین و تجویز همزمان آنها بر آستانه تشنج کلونیک ناشی از پنتیل تترازول در موش سوری. داده ها به صورت "انحراف معیار ± میانگین" ارائه شده است. $P < 0/05$ * در مقایسه با گروه کنترل. $P < 0/05$ # در مقایسه با گروه وین کریستین.

انجام گیرد. محققان دیگری با مطالعات بیوشیمیایی نشان دادند که عصاره مریم گلی حاوی آپی ژنین است که می تواند اثرات شبه بنزودیازپینی را در گیرنده GABA داشته باشد (۱۲) و باعث افزایش فعالیت GABA در مغز شود. به علت اینکه GABA یک نوروترنسمیتر مهاری در مغز است، باعث کاهش فعالیت سیستم اعصاب مرکزی می شود (۲۸) اثرات شبه دیاژپینی، آپی ژنین جدا شده از گیاه بابونه به اثبات رسیده است (۲۹).

مطالعات حاکی از آن است که اثرات ضد تشنجی عصاره مریم گلی وابسته به دوز است. در مطالعه Maklad و همکاران بر روی اثرات مریم گلی بر تشنج ناشی پنتیلن ترازول، مشخص گردید این گیاه می تواند تشنج ناشی از آن را که در واقع از طریق اختلال در سیستم گاباژیک است را مهار کند. در مطالعه اخیر از دوزهای ۵۰۰، ۷۵۰ و ۱۰۰۰ mg/kg استفاده گردید که در دوز آخر میزان حفاظت در مقابل پنتیلن ترازول صد در صد بود. کنترل مثبت این مطالعه دی فنیل هیدانتوین بوده که یکی از مکانیسم های عمل این داروی سنتتیک توسط سیستم گاباژیک است (۲۳). در مطالعه حاضر اثرات تشنج زایی حاصل از وین کریستین که به عنوان داروی شیمی درمانی مورد استفاده قرار می گیرد مورد ارزیابی قرار گرفت. اگرچه مکانیسم اثر ضدسرطانی داروی وین کریستین، به عنوان یک داروی آنتی متابولیت است که تکثیر سلولی را در هر مرحله ای مهار می کند (۳۰). ولی مکانیسم ایجاد آسیب عصبی که مهمترین عامل محدود کننده مصرف این داروهاست همچنان ناشناخته مانده است (۱۹). در مطالعه Aley و همکاران مشخص گردید استفاده از وین کریستین در حیوانات آزمایشگاهی می تواند مدلی برای بررسی اثرات نوروپاتیک در انسان باشد. آنها در این روش مشاهده کردند با تجویز وین کریستین به مدت دو هفته در حیوان آزمایشگاهی می توان درد نوروپاتیک حاصل از شیمی درمانی را ایجاد کرد (۳۱). به نظر می رسد

هیدروالکلی مریم گلی در موش ها باعث افزایش آستانه تشنجات ناشی از PTZ به میزان $31/88 \pm 1/78$ mg/kg شد، که این افزایش در مقایسه با گروه وین کریستین تنها معنی دار بود ($P < 0/05$) ولی با گروه کنترل در این مطالعه اختلاف معنی دار نبود (نمودار شماره ۱).

بحث:

در این مطالعه اثر عصاره هیدروالکلی مریم گلی بر آستانه تشنجات ناشی از PTZ بررسی شد. گیرنده $GABA_A$ ، گیرنده ناقل عصبی مهاری برجسته در سیستم اعصاب مرکزی مهره داران است. هنگام فعال بودن این گیرنده، کانال کلراید گیرنده باز شده، منجر به جریان یون کلر و هایپرپلاریزاسیون عصبی می گردد (۱۷). این گیرنده دارای چندین جایگاه اتصال آلوستیک است که از طریق آن داروهای مختلف می تواند جریان یون کلراید ایجاد شده بوسیله GABA را تنظیم کنند. بنزودیازپین ها و باریتورات ها به عنوان تقویت کننده های جریان یون کلراید ناشی از GABA شناخته شده اند (۲۶، ۲۷). در مقابل داروهای نظیر پیکروتوکسین و چندین داروی دیگر به سرکوب کردن جریان کلراید واسطه گری شده بوسیله GABA معروف هستند. به خوبی مشخص شده است که PTZ با عمل روی جایگاه پیکروتوکسین کمپلکس گیرنده GABA عمل می کند (۱۷). این عامل وسیعاً برای ایجاد مدل های حیوانی تشنجات ناشی از مواد شیمیایی به کار برده می شود که علت قابلیت زیاد تکرار پذیری این مدل و نیز فراهم کردن زمینه ای برای مقایسه ماهیت ضد تشنجی مواد شیمیایی مختلف تحت شرایط استاندارد از محاسن این ماده است (۲۶). در این مطالعه، عصاره هیدروالکلی مریم گلی بر آستانه تشنج ناشی از PTZ را افزایش داد. از آنجایی که PTZ از طریق گیرنده $GABA_A$ عمل می کند افزایش آستانه تشنجات توسط عصاره هیدروالکلی مریم گلی ممکن است از طریق جایگاه یکسان و سیستم گاباژیک

گیاه مریم گلی استفاده شده و وجود مواد موثر بر سیستم عصبی، به نظر میرسد به طور کلی این گیاه برای کاهش علائم عصبی ناشی از وین کریستین مفید باشد.

نتیجه گیری:

نتایج این مطالعه نشان داد که عصاره هیدروالکلی مریم گلی باعث افزایش آستانه تشنجات ناشی از PTZ در گروه وین کریستین می شود و احتمالاً سیستم ناقل عصبی مهاری گابا آرژیک مهم ترین نقش را در این اثر ضد تشنجی بر عهده دارد. بنابراین از عصاره مریم گلی می توان به عنوان داروی کمکی جهت کاهش عوارض ناشی از وین کریستین استفاده کرد. البته نقش ضد تشنجی این گیاه و مکانیسم های دخیل در آن نیاز به بررسی های بیشتر دارد.

تشکر و قدردانی:

بدینوسیله از اساتید محترم دانشکده کشاورزی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز که در جهت شناسایی این گونه گیاهی کمک فراوانی انجام دادند و همچنین از کارشناسان محترم آزمایشگاه آقایان مهدی هراثی و سید رضی بهاورنیا به دلیل کمک های فراوانشان صمیمانه تشکر می کنیم.

اثرات این دارو در سیستم عصبی به صورت یک انسفالوپاتی باشد که در موارد بالینی استفاده شده در انسان به آن اشاره شده است، از جمله این موارد می توان به گزارش ایجاد تشنج در چهار بیمار اشاره کرد که در آنها با وجود استفاده از دوز درمانی وین کریستین عارض گردید. یکی از مکانیسم های ایجاد کننده انسفالوپاتی ایجاد پرواکسیداسیون در میلین نورونها پیشنهاد شده است (۲۱). در یکی از موارد انسانی درمان شده با وین کریستین که مدت ۴ روز متناوب دوز درمانی وین کریستین را دریافت کرده بود تشنج عمومی در بدن وی مشاهده شد، پزشکان علاوه بر درمان تشنج وی با داروهای متناوب ضد تشنج از داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و نیز دگزامتازون برای کنترل علائم ناشی از آن استفاده کردند (۳۲). بطور کلی جهت کاهش عوارض ناشی از شیمی درمانی داروهای مختلف از جمله وین کریستین می توان از درمان های مکمل از جمله از گیاهان دارویی استفاده کرد. به دلیل تجویز روزانه عصاره مریم گلی در این مطالعه می توان انتظار داشت اثرات آنتی اکسیدانی این گیاه بر اثرات مضر ناشی از وین کریستین تاثیر گذاشته و اثرات جانبی ناشی از آن را کاسته باشد. همچنین به این دلیل که قبل از تست تشنج از عصاره

منابع:

1. Lott RS, McAuley JW. Seizure disorders. In: Koda-Kimble MK, Young LY. Applied therapeutics: clinical use of drugs. 7th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p: 52-102.
2. Coulter DA. Epilepsy-associated plasticity in gamma-aminobutyric acid receptor expression, function, and inhibitory synaptic properties. Int Rev Neurobiol. 2001; 45: 237-52.
3. Faingold CL. Emergent properties of CNS neuronal networks as targets for pharmacology: application to anticonvulsant drug action. Prog Neurobiol. 2004 Jan; 72(1): 55-85.
4. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ilae task force on classification and terminology. Epilepsia. 2001 Jun; 42(6): 796-803.
5. Gale K. Role of GABA in the genesis of chemoconvulsant seizures. Toxicol Lett. 1992 Dec; 64-65 Spec No: 417-28.

6. Roger JP, Brain SM. Anticonvulsant drugs. In: Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2001. p: 320-48.
7. Evans WC. Trease and evans' pharmacognosy. London: WB Saunders Company Ltd; 1996.
8. Grainger Bisset N, Wichtl M. Herbal drugs and phytopharmaceuticals. 2nd ed. Stuttgart: Medpharm Publ: CRC Press; 2001.
9. Heywood VH. Flowering plants of the world. London: Croom Helm; 1985.
10. Rechinger KH. Flora Iranica. Akademische Druck-u. Verlagsanstalt: Graz Austria; 1967. No.48, 169-212.
11. Chiej R. The macdonald encyclopedia of medicinal plants. London: Macdonald Pub; 1988.
12. Mosefi MH, Mehrabani M, Zolhasab H. [Antimicrobial effects of Iranian salvia and Azerbaijani salvia extracts on six strains of gram-positive and gram-negative bacteria. J Kerman Univ Med Sci. 2004; 11(2): 109-18.] Persian
13. Eidi A, Eidi M, Badie M. [Antinociceptive effect of *Salvia officinalis* L. leaf essential oil using formalin test in male mice. J Med Plants. 2008; 7(4): 94-9.] Persian
14. Esmaeili MA, Sonbol A, Kanani MR, Sadeghi H, Karimianpour N. [Evaluation of the effect of *Salvia sahendica* on tissue damages induced by alcohol in oxidative stress conditions in the rat: Effect on liver and kidney oxidative parameter. J Islamic Azad Univ Pharm Sci. 2010; 15(4): 315-22.] Persian
15. Hadjiakhoondi A, Baligh N. Practical guidance of medicinal plants. 1st ed. Tehran: Islamic Azad Univ Sci Pub Center; 2003.
16. Sanei AS, Pour Esmaeeli HR, Ebadifar A, Madahi A, Saboor B, Mojab F. [Antimicrobial effect of 7 plants extraction on a few of pathogen microorganism of oral cavity. Pejouhandeh. 2009; 76(6): 22-5.] Persian
17. Huang RQ, Bell-Horner CL, Dibas MI, Covey DF, Drewe JA, Dillon GH. Pentylentetrazole-induced inhibition of recombinant gamma-aminobutyric acid type A (GABA (A)) receptors: mechanism and site of action. J Pharmacol Exp Ther. 2001 Sep; 298(3): 986-95.
18. Chauvenet AR, Shashi V, Selsky C, Morgan E, Kurtzberg J, Bell B. Vincristine-induced neuropathy as the initial presentation of charcot-marie-tooth disease in acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. J Pediatr Hematol Oncol. 2003 Apr; 25(4): 316-20.
19. Gomber S, Dewan P, Chhonker D. Vincristine induced neurotoxicity in cancer patients. Indian J Pediatr. 2010 Jan; 77(1): 97-100.
20. Rosenthal S, Kaufman S. Vincristine neurotoxicity. Ann Intern Med. 1974 Jun; 80(6): 733-7.
21. Johnson FL, Bernstein ID, Hartmann JR, Chard RL Jr. Seizures associated with vincristine sulfate therapy. J Pediatr. 1973 Apr; 82(4): 699-702.
22. Dallera F, Gamoletti R, Costa P. Unilateral seizures following vincristine intravenous injection. Tumori. 1984 Jun; 70(3): 243-4.
23. Maklad YA, Aboutabl EA, el-Sherei MM, Meselhy KM. Bioactivity studies of *Salvia transsylvanica* (Schur ex Griseb) grown in Egypt. Phytother Res. 1999 Mar; 13(2): 147-50.
24. Bujalska M, Gumulka SW. Effect of cyclooxygenase and nitric oxide synthase inhibitors on vincristine induced hyperalgesia in rats. Pharmacol Rep. 2008 Sep-Oct; 60(5): 735-41.
25. Homayoun H, Khavandgar S, Dehpour AR. The role of alpha2-adrenoceptors in the modulatory effects of morphine on seizure susceptibility in mice. Epilepsia. 2002 Aug; 43(8): 797-804.
26. Samini M, Shafarodi H, Elahedini S. [Lyndon effect on clonic seizure threshold induced by PTZ in mice. Tehran Univ Med J. 2005; 63(7): 529-36.] Persian

27. Hevers W, Luddens H. The diversity of GABAA receptors. Pharmacological and electrophysiological properties of GABA_A channel subtypes. *Mol Neurobiol.* 1998 Aug; 18(1): 35-86.
28. Barnes B. Herbal therapeutics insomnia. *Pharm J.* 2002; 269: 219-20.
29. Viola H, Wasowski C, Levi de Stein M, Wolfman C, Silveira R, Dajas F, et al. Apigenin, a component of *Matricaria recutita* flowers, is a central benzodiazepine receptors-ligand with anxiolytic effects. *Planta Med.* 1995 Jun; 61(3): 213-6.
30. Rosenberg B. Noble metal complexes in cancer chemotherapy. *Adv Exp Med Biol.* 1977; 91: 129-50.
31. Aley KO, Reichling DB, Levine JD. Vincristine hyperalgesia in the rat: a model of painful vincristine neuropathy in humans. *Neuroscience.* 1996 Jul; 73(1): 259-65.
32. Scheithauer W, Ludwig H, Maida E. Acute encephalopathy associated with continuous vincristine sulfate combination therapy: case report. *Invest New Drugs.* 1985; 3(3): 315-8.

The effect of *Salvia officinalis* hydroalcoholic extract on PTZ-induced seizure threshold in Vincristine injected mice

Namvaran-Abbasabad A (PhD)^{1*}, Tavakkoli-Ghazani F (MSc)¹

¹Young Researchers Club, Islamic Azad University, Tabriz Branch, Tabriz, Iran.

Received: 23/May/2011 Revised: 11/Apr/2011 Accepted: 29/Feb/2011

Background and aims: Studies show that Vincristine is an anti-cancer drug which has neuropathic effects. Some studies have shown that *Salvia officinalis* has therapeutic effects on nervous system. The purpose of this study was to investigate the effects of *Salvia officinalis* hydroalcoholic extract and Vincristine on pentylenetetrazole (PTZ)-induced seizure threshold in mice.

Methods: In this experimental study, 32 mice were randomly divided into 4 groups. The first group received normal saline, second group received *Salvia officinalis* hydroalcoholic extract (1 g/kg, i.p.), third group received Vincristine (10 µg/kg/day, i.v.) and finally the fourth group received hydroalcoholic extract of *Salvia officinalis* plus Vincristine. Then the seizure threshold was determined for each group after the injections. The data were analyzed using one way ANOVA followed by Tukey test.

Results: The results of this study showed that hydroalcoholic extract of *Salvia officinalis* significantly increased the PTZ Induced seizure threshold ($P<0.05$). Simultaneous uses of Vincristine and *Salvia officinalis* extract caused a significant increase in seizure threshold in Vincristine group ($P<0.05$).

Conclusion: Considering the existence of different types of ingredients in *Salvia officinalis* extract; such as antioxidants, b-pinene and spathulenol, which have beneficial affects on the nervous system as well as their antioxidant effects, we can use this plant to reduce Vincristine induced neuropathic effects.

Keywords: *Salvia officinalis*, Vincristine, Pentylenetetrazole, Seizure.

Cite this article as: Namvaran-Abbasabad A, Tavakkoli-Ghazani F. [The effect of *Salvia officinalis* hydroalcoholic extract on PTZ-induced seizure threshold in Vincristine injected mice. J Sharekord Univ Med Sci. 2012 Feb, March; 13(6): 47-55.]Persian

***Corresponding author:**

Pharmacology Dept., Veterinary faculty, Islamic Azad University, Tabriz Branch, Tabriz, Iran. Tel: 0098-4112344647, E-mail: dr.namvaran@gmail.com