ISSN: 2538-5887; Pathobiology Research. 2020;23(4)

Hydroalcoholic extraction of Hyssopus officinalis L has inhibitory effect on seizure progression in chemical kindling induced by PTZ

ARTICLE INFO

Article Type
Original Research

Authors

Hossein Changaei[1]
Simin Namvar Aghdash[2*]

[1]Bachelor of biology, Faculty of basic sciences, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran
[2]Department of biology, Faculty of basic sciences, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran

***Correspondence**
Address: 2Department of biology, Faculty of basic sciences, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran. Tel: +989141764103.
Email: jafar.amani@gmail.com

Article History
Received: January 4, 2020
Accepted: February 28, 2021
ePublished: December 20, 2020

ABSTRACT

Background and Objective: Epilepsy is one of the most neurological disease. Despite existence of synthetics drugs for epilepsy, some patients suffer from side effects of available medicine and its drug resistance seizures. Use of traditional herbal medicine for treatment of disease is proposed as a therapeutic modality. In attention to components of *Hyssopus officinalis L* and use of it in folk medicine, the aim of this investigation was to study of the anti-convulsive effects of Hyssopus officinalis L extract on seizure development.
Material and methods: In this experimental study 56 adult male mice divided into 7 groups (n=8) including: 1-kindel group receiving only Pentylenetetrazole (PTZ) at every 48 hours (45 mg/kg of body weight), until animal show stage 5 seizure 3 – 5 times. Control group that only receiving salin. 4 experimental groups that 30 minutes before PTZ injection received hyssopus by gavages in doses of 100, 200, 400 and 800 mg/kg of body weight and in addition to, positive control group animals, received diazepam by intraperitoneal injection in doses of 2 mg/kg.
Results: Data analysis indicated that treatment with hyssopus has a significant effect on chemical kindling process that comparable with diazepam. It decreases progress of seizure behavioral stages considerably ($P<0.05$) and increases latency time of seizure significantly ($P<0.05$) but don't has significant effect on seizure duration.
Conclusion: The results shows extract of Hyssopus officinalis L has anticonvulsant effect on PTZ kindling process. Thus, it may to be beneficial for seizure treatment

Keywords: seizure, chemical kindling, Pentylenetetrazole, Hyssopus officinalis L.

Copyright© 2020, TMU Press. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms.

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-10-12]

اثر مهاری عصاره هیدروالکلی گیاه زوفا بر پیشرفت تشنج ها در مدل کیندلینگ شیمیایی با پنتیلن تترازول

حسین چنگایی

لیسانس زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران

سیمین نامور آغداش

گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران

چکیده

زمینه پژوهش: صرع یکی از شایع ترین بیماری‌های عصبی است .با وجود وجود داروهای صناعی، تعدادی از بیماران از آثار جانبی داروهای موجود و تشنج مقاوم به آنها رنج می‌برند. استفاده از داروهای سنتی گیاهی برای درمان صرع به عنوان یک روش درمانی پیشنهاد شده است. با توجه به ترکیبات گیاه زوفا و استفاده آن در طب سنتی، هدف این پژوهش مطالعه آثار ضد تشنجی این گیاه برایجاد تشنج است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ٥٦ موش سوری نر به ۷ گروه (۸ تایی)تقسیم شدند که شامل گروه کیندل، که فقط پنتیلن تترازول را هر ٤٨ ساعت یک بار (به میزان ٤٥ میلی‌گرم بر گیلوگرم وزن) دریافت می‌کردند تا زمانی که موش‌ها ۳ تا ۵ بار مرحله ۵ تشنج را نشان دهند. گروه شاهد، که فقط نرمال سالین دریافت می کردند، چهار گروه آزمایشی که ۳۰ دقیقه قبل از تزریق PTZ، زوفا را با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰، ٤۰۰ و ۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت خوراکی از طریق گاواژ دریافت می کردند. علاوه براین، حیوانات کنترل مثبت داروی دیازپام (به میزان ۲ میلی گرم بر کیلوگرم) را با روش تزریق داخل صفاقی دریافت کردند.

نتایج: آنالیز داده‌ها نشان داد درمان با زوفا اثر قابل ملاحظه‌ای بر روند کیندلینگ شیمیایی داردکه با دیازپام قابل مقایسه است به گونه‌ای که بطور معنی‌داری از پیشرفت مراحل رفتاری تشنج رو جلوگیری کرد ($P<0.05$) و تاخیر در شروع تشنج را به شکل معنی داری افزایش داد ($P<0.05$) ولی اثر قابل ملاحظه‌ای بر مدت زمان تشنج‌ها نداشت.

بحث: نتایج نشان داد که عصاره گیاه زوفا اثر ضد تشنجی بر روند کیندلینگ PTZ دارد و بنابراین ممکن است در درمان تشنج مفید باشد.

کلیدواژه‌ها: صرع- تشنج-کیندلینگ شیمیایی- پنتیلن تترازول- زوفا

تاریخ دریافت ۹۹/۱۰/۱۵

تاریخ پذیرش ۹۹/۱۲/۱۰

*نویسنده مسئول: Siminnamvar2@gmail.com

مقدمه

یکی از بیماری‌های مزمن و شایع جامعه بشری صرع است که توسط تشنج‌های مکرر و خود به خودی مشخص می شود. این تشنج‌ها ناشی از فعالیت هماهنگ، شدید و برانگیخته نورون‌های مغز هستند (۱). یافتن یک راه درمانی برای این بیماری از حدود ٤ میلیون سال پیش یکی از مشکلات انسان بوده است و در چند دهه اخیر درمان‌های زیادی برای بیماری صرع معرفی شده است و در عین حال توجه و علاقه خاصی به درمان این بیماری با داروهای گیاهی شده است (۲). مدل‌های حیوانی متعددی برای مطالعه صرع و بررسی اثر ضد صرعی مواد و داروهای مختلف استفاده می‌شود که یکی از رایج ترین آنها کیندلینگ است. کیندلینگ به دو روش الکتریکی و شیمیایی انجام می‌شود. در کیندلینگ شیمیایی مواد شیمیایی تشنج زا با مقادیر زیر آستانه به طور مکرر به حیوان آزمایشگاهی تجویز می‌شود. یکی از این مواد شیمیایی محرک مغز پنتیلن تترازول Pentylenetetrazole (PTZ) است. پنتیلن تترازول با مهار گیرنده‌های $GABA_A$ موجب کاهش جریان کلری به سلول‌ها شده و از این طریق سیستم گاباارژیک GABAergic مغز را مهار می‌کند در نتیجه با کاهش مهار در مغز، تحریک پذیری آن را افزایش داده و سبب ایجاد فعالیت الکتریکی شدید مغز و بروز تشنج می شود. با وجود داروهای شیمیایی متعدد برای درمان صرع، به دلیل

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-10-12]

عوارض جانبی داروهای شیمیایی توجه خاصی به استفاده از داروهای گیاهی در درمان بیماری صرع معطوف شده است. (٤-٣). گیاه Hyssop (Hyssopus officinalis L.) متعلق به خانواه Lamiaceae است. این گیاه در ایران زوفا Zoufa نامیده می‌شود و در بعضی از مناطق ایران مانند جنوب کشور رشد می‌کند(٦-٥) مواد مختلفی در گیاه زوفا وجود دارد که روغن‌های اساسی یکی از مهمترین آنهاست (٥). ۳۹ ترکیب روغن‌های اساسی که در گیاه زوفا وجود دارد که بیش از ۹۹ درصد وزن آن راتشکیل می دهند و بیشتر از برگ و گل‌های این گیاه استخراج می‌شود و ترکیبات اصلی این روغن‌ها شامل ایزوپینوکامفون (iso-pinocamphone)،Cis- and trans-3-pinanones (سیس و ترانس پینون)، بتا پینن (β-pinene)، ترپینن (terpinene-4-ol)، پینوکارون(pinocarvone)، لیمونن (limonene)، کارواکرول (carvacrol)،پی سیمن (p-cymene) بیسابولول (β-bisabolol)، دودکان (n-Dodecane)، کاریوفیلین (caryophyllen) و لینالول(linalool) است (٦). همچنین این گیاه حاوی فلاونوئیدها (flavonoids) و تانن‌ها (tannins) نیز هست. تمامی این ترکیبات به لحاظ بیولوژیکی فعال هستند (٥). این گیاه یکی از مهمترین داروهای گیاهی در طب سنتی ایران است و از آن در درمان بیمارهای مختلف مانند آسم، برونشیت، سرفه مزمن و کولیک استفاده می‌شود(٧). این گیاه همچنین در اختلالات عصبی و دندان درد نیز استفاده می‌شود. علاوه براین گیاه زوفا دارای خواص ضد ویروسی، ضد باکتریایی و انتی اکسیدانی هم هست (٨). برخی از ترکیبات موجود در این گیاه مانند فلاونوئیدها سبب افزایش فعالیت گیرنده‌های نوع A گابا ($GABA_A$) شده و می‌تواند در تقویت سیستم مهاری مغز موثر باشد. بنابراین این ترکیبات ممکن است در درمان بیماریهایی که در نتیجه افزایش تحریک پذیری در مغز ایجاد می شود، موثر باشند.

بنابراین با توجه به ترکیبات موجود در گیاه زوفا که برخی از آنها سبب افزایش فعالیت سیستم گاباارژیک در مغز می‌شوند، انتظار این بود که عصاره این گیاه آثار درمانی بر وقوع تشنج‌ها داشته باشد. بنابراین در این مطالعه اثر عصاره هیدروالکلی گیاه زوفا بر ایجاد و پیشرفت تشنج‌ها در مدل کیندلینگ شیمیایی به وسیله پنتیلن تترازول صرع مورد مطالعه قرار گرفت و اثر آن با داروی دیازپام مقایسه شد تا میزان اثر بخشی این عصاره بهتر مشخص شود.

مواد و روش‌ها

حیوانات

در این مطالعه آزمایشگاهی ٥٦ سر موش سوری نر بالغ با وزنی در محدوده ۲۵-۳۱ گرم استفاده شد که از دانشکده دامپزشکی دانشگاه تبریز خریداری شدند. برای اینکه موش‌های مورد مطالعه با شرایط جدید اتاق حیوانات سازگاری پیدا کنند آزمایش‌ها پنج روز پس از استقرار آنها شروع شدند. موش‌ها در اتاقی با دمای ۲٦ -۲۲ درجه، رطوبت ٤٠ درصد و در دوره ۱۲ ساعت روشنایی-تاریکی نگه داری شدند. آب و غذای کافی به استثنای زمان انجام آزمایش‌ها به راحتی در دسترس آنها قرار داشت. در تمام مراحل انجام کار اصول اخلاقی مصوب IASP رعایت شده است.

تهیه عصاره

پس از تهیه گیاه زوفا ازفروشگاه‌های محلی و تائید آن توسط کارشناس دانشگاه، برای عصاره‌گیری از روش ماسراسیون (maceration) استفاده شد. به منظور استخراج عصاره تام از مخلوط آب و اتانول با ۸۰:۲۰ استفاده شد. در ابتدا قسمت برگ و گل گیاه به وسیله دستگاه آسیاب‌کن برقی پودر شد. مقدار ۱۰۰ گرم از پودر در حلال فوق خیسانده شد. سپس در بطری شیشه در بسته روی Stirrer hot plate magnetic با سرعت ۱۲۰دور در دقیقه به مدت ٢٤ ساعت قرار داده شد. استخراج در سه مرحله متوالی صورت گرفت که ۷۲ ساعت طول کشید. محلول به دست آمده از کاغذ واتمن عبور داده شد و بعد به وسیله دستگاه evaporator rotary متصل به پمپ به روش تقطیر در خل چرخان در دمای کمتر از ٤٠ درجه سانتی گراد تغلیظ شد و در نهایت برای حذف کامل آب در دستگاه Freeze Drying به مدت ۳ روز قرار گرفت تا خشک شود. وزن عصاره خشک حاصل از گیاه ۱۰ گرم بود و تا انجام آزمایش ها در دمای ٤ درجه نگهداری شد (۹-۱۰).

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-10-12]

تصویر گیاه زوفا

عصاره گیاه زوفا

ارزیابی اثر عصاره بر روی تشنج القا شده با پنتیلن تترازول:

برای ایجاد مدل کیندلینگ شیمیایی داروی پنتیلن تترازول (تولید شرکت sigma آلمان) استفاده شد. بعد از تجویز داروی پنتیلن تترازول، رفتارهای حیوان برای مدت ۲۵ دقیقه ارزیابی شد و مراحل رفتاری تشنج‌ها به صورت زیر طبقه بندی شد (۱۰):

مرحله صفر: هیچ نشانه رفتاری دیده نشد

مرحله اول: انقباض کلونیک عضلات گوش‌ها، صورت و راست شدن دم

مرحله دوم: حرکات تشنجی سرحیوان به بالا و پایین و حرکات ریتمیک دست¬ها

مرحله سوم: انقباض میوکلونیک بدن

مرحله چهارم: تشنج‌های کلونیک عمومی و چرخیدن روی پهلو

مرحله پنجم: تشنج‌های عمومی با بسط تونیک و حالت تشنجی

مرحله ششم: مرگ

گروه های آزمایش

حیوانات به طور تصادفی به هفت گروه ۸ تایی تقسیم شدند که عبارتند از:

۱- گروه PTZ: این گروه فقط داروی پنتیلن تترازول را با دوز ٤٥ میلی گرم بر کیلوگرم در ۱۲ نوبت به صورت داخل صفاقی هر ٤٨ ساعت یکبار دریافت می‌کردند. تزریقات ۱۲ روز طول کشید تا تمام حیوانات این گروه کیندل شوند یعنی مرحله ۵ تشنج را ۳ تا ۵ بار پشت سرهم نشان دهند مرحله ۵ تشنج از روز ۸ شروع شد ولی در پایان روز ۱۲ تمام حیوانات کیندل شده بودند.

۲- گروه شاهد(PTZ+ NS): این گروه مانند گروه PTZ داروی پنتیلن تترازول را دریافت کردند ولی همرا با دارو، تزریق داخل صفاقی نرمال سالین به عنوان حلال دارو را نیز داشتند.

۳- گروه های تیمار: در این گروه‌ها ۲۸ موش استفاده شد که در هر گروه ۸ موش سوری نر بود و عصاره هیدروالکلی گیاه زوفا را با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰، ٤٠٠ و ۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن موش، به صورت گاواژ با حجم ۰/۵ سی سی دریافت کردند. ۳۰ دقیقه پس از گاواژ، داروی پنتیلن تترازول به روش تزریق داخل صفاقی به این گروه‌ها داده شد.

٤- گروه کنترل مثبت دیازپام: در این گروه ۳۰ دقیقه قبل از تزریق پنتیلن تترازول، حیوانات داروی ضد تشنجی دیازپام را با دوز ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم به روش تزریق داخل صفاقی دریافت کردند

از آنجایی که میان گروه PTZ و گروه PTZ+ NS تفاوت معنی داری وجود ندارد، داده‌های این دو گروه با هم ادغام شد و به عنوان یک گروه واحد به نام گروه کنترل در نظر گرفته شد

تجزیه و تحلیل آماری

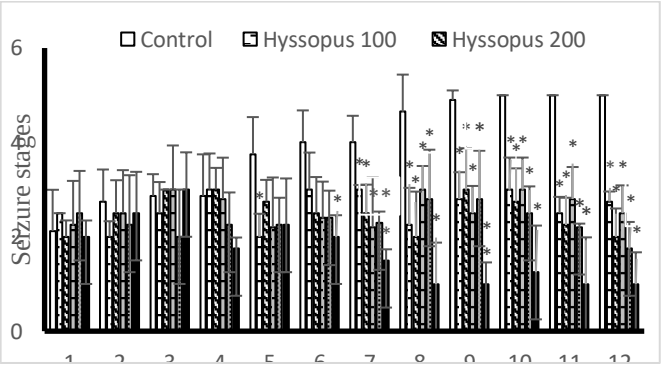
در این مطالعه نتایج به دست آمده به صورت انحراف معیار و میانگین (Mean±SEM) بیان شده است. مقایسه آماری بین گروه های آزمایشی با نرم‌افزار SPSS انجام شد. برای مقایسه کمیت بیشینه مرحله تشنج در میان گروه‌های آزمایشی از آزمون Kruskal-Wallis و آزمون متعاقب Dunn استفاده شد. برای مقایسه تاخیر در شروع تشنج و طول مدت تشنج از ANOVA one way (آنالیز واریانس یک طرفه) و مقایسه بین تک تک گروه‌های آزمایشی با استفاده از آزمون تکمیلی post-hoc Tukey test انجام شد. پ P< ۰/۰۵ به عنوان حداقل سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. داده ها به شکل میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده است.

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-10-12]

یافته‌ها

اثر دوزهای مختلف عصاره هیدروالکلی زوفا و دیازپام بر پیشرفت مراحل تشنج:

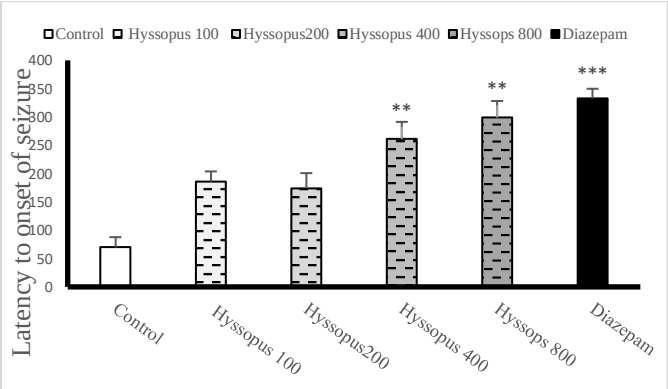
در نمودار ۱ پیشرفت مراحل تشنج در گروه‌های درمان با گروه کنترل در تمام روزها با هم مقایسه شدند. در گروه PTZ، تعداد تزریقات لازم برای کیندل شدن حیوانات ۲±۱۰ تزریق بود. در تزریق ۱۲ تمام حیوانات گروه PTZ کیندل شده بودند. بنابراین گروه‌های درمان و گروه کنترل مثبت دیازپام نیز ۱۲ تزریق دریافت کردند. همان‌گونه که در نمودار ملاحظه می‌شود در روز ششم دیازپام اثر مهارکنندگی روند کیندلینگ اعمال کرد. در روز هفتم دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ ۸۰۰ زوفا بر روند کیندلینگ اثر مهاری اعمال کرد که اثر دوز ۸۰۰ قابل مقایسه با دیازپام بود. در روز هشتم تا دوازدهم مراحل تشنج تمام دوزهای زوفا با گروه کنترل اختلاف معنی داری نشان داد ولی اثر دیازپام بیشتر بود. بیشترین اثر ضد تشنجی عصاره گیاه زوفا مربوط به دوز ۸۰۰ در روز دوازدهم بود که قابل مقایسه با دیازپام بود. هیچ کدام از گروه‌های درمان مرحله ۵ تشنج را نشان ندادند. در مهار مراحل تشنج اثر زوفا قابل ملاحظه با دیازپام بود. اختلاف معنی‌داری در پیشرفت مراحل تشنج بین گروه‌های شاهد و گروه‌های درمان وجود داشت (P<0.05).



شکل ۱) اثر دوزهای ۱۰۰،۲۰۰، ۴۰۰و ۸۰۰ عصاره گیاه زوفا بر بیشینه مرحله رفتاری تشنج در هنگام روند کیندلینگ. اختلاف معنی‌داری بین گروهای درمان با کنترل به ویژه در روزهای۱۲-۹ کیندلینگ وجود دارد. *=P<0.05، **=P<0.01، ***=P<0.001 و n=7 است.

اثر دوزهای مختلف عصاره هیدروالکلی زوفا و دیازپام بر مدت زمان لازم بر تأخیر تا شروع تشنج:

در نمودار ۲ مدت زمان سپری شدن برای شروع تشنج در گروهای درمان با گروه کنترل مقایسه شد. در این نمودار میانگین کل تمام روزها برای شروع تشنج در هر گروه به دست آمد و سپس مقایسه بین گروه‌ها انجام شد. داده‌ها به شکل میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده است. همانگونه که در نمودار مشاهده می‌شود دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ عصاره گیاه زوفا اختلاف معنی‌داری با گروه کنترل نشان نداد ولی دوزهای ۴۰۰ و ۸۰۰ با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری نشان داد. اثر مهاری دیازپام برای شروع تشنج بیشتر از عصاره گیاه زوفا بود. آنالیز آماری نشان داد اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های درمان و گروه‌های کنترل وجود داشت (P<0.05).



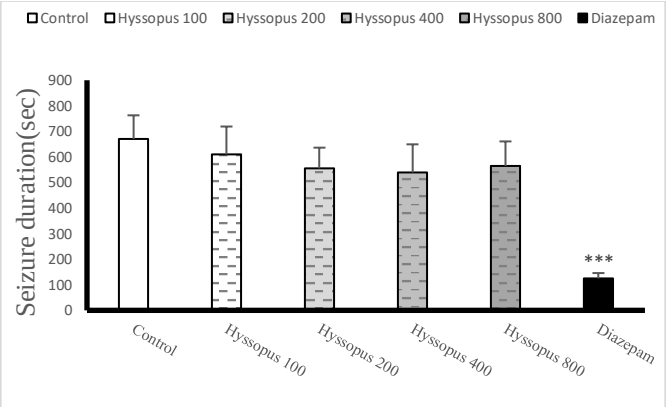
شکل ۲) اثر دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ زوفا و دیازپام بر مدت زمان شروع تشنج. در دوزهای ۴۰۰ ، ۸۰۰ و دیازپام افزایش معنی‌دار نسبت به گروه‌های کنترل دیده شد. گروه دیازپام با دوز ۴۰۰ و ۸۰۰ اختلاف قابل ملاحظه‌ای نداشت ولی با دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ اختلاف معنی‌داری نشان داد. **=P<0.01، ***=P<0.001 و است.

اثر دوزهای مختلف زوفا و دیازپام بر طول مدت تشنج:

در نمودار ۳ طول مدت تشنج در گروهای درمان با گروه کنترل با هم مقایسه شدند. در این نمودار، میانگین کل تمام روزها برای طول مدت تشنج در هر گروه بدست آمد و سپس مقایسه بین گروه‌ها انجام شد. داده‌ها به شکل میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده است. همان‌گونه که در نمودار مشاهده می شود زوفا در گروه‌های

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-10-12]

درمان طول مدت تشنج را نسبت به گروه‌های کنترل بطور قابل ملاحظه‌ای کاهش نداد. تمام دوزهای زوفا اثر کاهندگی تقریبا یکسانی بر مدت تشنج اعمال کردند. آنالیز آماری نشان می‌دهد اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های درمان و گروه‌های کنترل وجود ندارد. بین گروه‌های درمان اختلاف چشمگیری مشاهده نشد.برخلاف عصاره گیاه زوفا، دیازپام طول مدت تشنج را بطور معنی داری کاهش داده است ($P<0.001$).



شکل ۳) اثر دوز های ۱۰۰، ۲۰۰، ٤۰۰ و ۸۰۰ زوفا و دیازپام بر طول مدت تشنج. اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های کنترل با گروه های زوفا مشاهده نشد ولی گروه دیازپام با گروه‌های زوفا، کنترل اختلاف معنی‌داری نشان داد. ***=$P<0.001$ و $n=7$ است.

بحث و نتیجه گیری

صرع یکی از بیماریهای مزمن جامعه انسانی است که تلاش بسیاری تاکنون برای درمان و کنترل آن صورت گرفته است. ولی به علت آثار جانبی داروهای در دسترس و عدم پاسخ دهی تعدادی از بیماران به داروهایی شیمیایی باعث شده است تا استفاده از داروهای گیاهی بر اساس تب سنتی دوباره در درمان بیماری صرع مورد توجه قرار گیرد. از این رو در این مطالعه اثر ضد تشنجی عصاره گیاه زوفا در مدل حیوانی کیندلینگ شیمیایی مورد مطالعه قرار گرفت و داده‌های ما نشان داد که عصاره هیدروالکلی این گیاه دارای اثر ضد تشنجی بوده و این اثر تا حدودی قابل مقایسه با اثر ضد تشنجی داروی دیازپام هست.

گیاه زوفا تاریخچه طولانی در طب سنتی دارد. از این رو مطالعات آزمایشگاهی متعدی روی خواص مختلف آن انجام شده است. بررسی ترکیبات عصاره نشان داده است که این گیاه دارای ترکیبات پلی فنولیک مانند فلاونوئیدهای epigenin، quercetin، diosmin، luteolinو گلیکوزیدهای آنها است این ترکیبات دارای خاصیت آنتی اکسیدانی هستند و می‌توانند رادیکال‌های آزاد را به خود جذب کرده و از آثار مخرب آنها جلوگیری کنند. و از این طریق خواص آنتی اکسیدانی خود را اعمال می‌کنند(۱۲-۱۳). از فلاونوئیدها آثار مختلفی در مغز گزارش شده است که شامل آثار حفاظت نورونی در برابر نوروتوکسین ها و جلوگیری از آسیب نورونی، ممانعت ازالتهاب به وسیله مهار میکروگلیاها و آستروسیت‌ها و همچنین تقویت حافظه و یادگیری از طریق تسهیل پلاستیسیتی سیناپسی است (۱٤). فلاونوئیدها پیام‌های آپوپتوز القا شده توسط نوروتوکسین‌ها را مهار کرده و از طریق بر هم کنش با آبشار سیگنالینگ نورونی مانند مسیرهای MAP Kinase و PT3/AKT به زنده ماندن نورون‌ها کمک کرده و تمایز نورونی را افزایش می‌دهند (۱۵). همچنین این ترکیبات سبب افزایش جریان خون مغزی از طریق القاء رگ‌زایی و همچنین رشد نورون‌های جدید در هیپوکمپ می‌شوند. بنابراین استفاده طولانی مدت از رژیم غنی از فلاونوئیدها سبب کاهش نورودژنراسیون می‌شود. نقش حفاظت نورونی فلاونوئیدها در بیماری‌هایی مانند پارکینسون و آلزایمر نشان داده شده است (۱۵). همچنین نشان داده شده است میوه‌ها و سبزیجات حاوی فلاونوئیدها از طریق تعدیل رهایش نوروترانسمیترها و تحریک نورون زایی در هیپوکمپ نقش مفیدی در CNS ایفا می کنند (۱٦). مطالعات نشان داده‌اند که فلاونوئیدها اثر بهبود دهندگی در بیماری افسردگی نیز دارند. (۱۷). در این مطالعه همچنین اثر ضد تشنجی این گیاه با توجه به ترکیبات فلاونوئیدی آن در راستای نتایج مطالعات قبلی است که نشان می‌دهد این ترکیبات دارای اثر حفاظت نورونی هستند. مدارک نشان داده‌اند که فلاونوئیدها مانند دیازپام از طریق فعال کردن گیرنده‌های $GABA_A$ عمل می‌کنند این مواد به محل اتصال بنزودیازپین‌ها در روی این گیرنده‌ها متصل می شوند. همچنین به این محل اتصال ترکیبات دیگری مانند باربیتورات‌ها نیز متصل می‌شوند. غلظت‌های مونومولار و میکرولار فلاونوئیدها، غلظت‌های عملکردی آن در گیرنده‌های $GABA_A$

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-10-12]

است (۱۸) بنابراین مقادیر کم آن‌ها در مواد غذایی می‌تواند روی عملکرد مغزی اثر تعدیل کنندگی داشته باشد. گیرندهای $GABA_A$ کاناهای کلری هستند و فلاونوئیدها از طریق فعال کردن این گیرنده ها جریان کلری را افزایش می‌دهند و از این طریق، تعادل تحریک و مهار در مغز را که در اثر بروز تشنج به سمت تحریک به هم خورده بود، مجددا برقرار می‌سازند. نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد عصاره گیاه زوفا اثر مهاری بر تشنج‌های ناشی از پنتیلن تترازول دارد با توجه به این که ۳۰ دقیقه قبل از تزریق پنتلن تترازول عصاره گیاه به شکل گاواژ داده می‌شود در این مدت ترکیبات گیاه وارد جریان خون شده و از طریق سد خونی و مغزی وارد مغز می شوند با توجه به وجود ترکیبات فلاونوئیدی و منوترپنوئیدی در عصاره این گیاه، سطح مهار مغزی افزایش می‌یابد در نتیجه به دنبال تزریق پنتیلن تترازول و اتصال آن به محل اتصال پیکروتوکسین در گیرنده‌های گابا تا حدی از اثر تشنج‌زایی آن جلوگیری به عمل میاید. بررسی‌ها نشان داده‌اند که ترکیبات متعددی از منوترپنوئیدها که گروه بزرگی از روغن‌های اساسی هستند، مانند لینالول، کارواکرول و تیمول در گیاه زوفا وجود دارد لینالول از طریق مهار کانال‌های واسته به ولتاژ سدیمی اثر مهاری خود را اعمال می‌کند و از طریق مهار این کانال‌ها، تحریک پذیری مغز را کاهش می دهد(۱۹). کارواکرول هم از ترکیبات فیتوشیمیایی موجود در این گیاه است از طریق مهار کانال‌های وابسته به ولتاژ سدیمی و کانال های کلسیمی L-type تحریک‌پذیری مغز را کاهش داده و اثر ضد تشنجی اعمال می‌کند(۱۹) تیمول از طریق مهار کانال‌های وابسته به ولتاژ سدیمی و فعال کردن گیرنده‌های گابا تحریک‌پذیری مغز را کاهش می‌دهد و اثر ضد تشنجی اعمال می‌کند(۱۹). بررسی‌های انجام شده، آثار ضد تشنجی مونوترپن‌های تیمول و کارواکرول را نشان داده‌اند. (۲۱-۲۰). با توجه به وجود مونوترپن‌ها در گیاه زوفا و اثر ضد تشنجی این ترکیبات، بنابراین نتایج حاصل از این مطالعه در تأیید مطالعه فوق است.فلاونوئیدها هم از طریق اتصال به محل اتصال بنزودیازپین‌ها سطح مهار مغز را افزایش می‌دهد بنابراین ترکیبات فیتوشیمیایی موجود در عصاره زوفا اثر تشنج‌زایی زوفا را کاهش می‌دهند. نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که عصاره گیاه زوفا کمیت تاخیر تا شروع تشنج را افزایش داد. در شروع و انتشار تشنج، مدارات قشری و زیر قشری در تشنج‌های موضعی و تشنجات ژنرالیزه نقش دارند بخش عمقی قشر پریفورم پیشانی (deep preform frontal cortex) با بخش مجزایی در قشر بویایی اولیه ارتباط نزدیکی دارد که به نظر می‌رسد شروع تشنج را کنترل می‌کنند و مطالعات نشان داده است که تزریق آنتاگونیست گابا یا آگونیست گلوتامات در این ناحیه سبب شروع تشنج‌های حرکتی می‌شود (۲۲) با توجه وجود فلاونوییدها به عنوان آگونیست گیرنده های گابا در گیاه زوفا به نظر می‌رسد این ترکیبات بر مدار شروع تشنج اثر گذاشته و با اتصال بر گیرنده‌های گابا شروع تشنج را به تاخیر می‌اندازند.

یکی دیگر از ترکیبات این گیاه تانن‌ها هستند این ترکیبات جزء آنتی اکسیدان‌ها هستند و اثر ضد تشنجی این ترکیبات در تشنج‌های القا شده با آهن قبلا نشان داده شده است که درتأیید داده‌های به دست آمده از این پژوهش است(۲۳). همچنین در مطالعه‌ای نشان داده شده است که عصاره آبی زوفا با دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم، وقوع مرحله ۵ و ٦ تشنج را در مدل تشنج حاد القا شده با پنتیلن تترازول به تعویق می‌اندازد که نشان می‌دهد ممکن است عصاره آبی گیاه آثار ضد تشنجی داشته باشد. این یافته‌ها در راستای نتایج حاصل از این پژوهش است (۲٤). همچنین بررسی‌ها نشان داده‌اند که Cis- and trans-3-pinanonesکه یکی از ترکیبات موجود در گیاه زوفا است که آنتاگونیست گیرنده $GABA_A$ است و می‌تواند اثر تشنج‌زایی داشته باشد ولی اثر تشنج‌زایی آن در مدل پنتیلن تترازول بررسی نشده است. با توجه به تزریق عصاره، قبل از تزریق پنتیلن تترازول ممکن است که این ترکیب قبل از اتصال پنتیلن تترازول به گیرنده گابا متصل شود و احتمال دارد با تغییر ساختار گیرنده تمایل گیرنده به پنتیلن تترازول را تغییر دهد و از اثر تشنج زایی پنتیلن تترازول جلوگیری به عمل بیاورد البته این موضوع نیاز به بررسی دقیق‌تر دارد. با توجه به نتایج بالا و ترکیبات پیش‌برنده تشنجی و ضد تشنجی آن به نظر می‌رسد که مطالعات بیشتری در زمینه اثر ضد تشنجی گیاه زوفا و با استفاده از ترکیبات آن مورد نیاز است

می‌توان نتیجه‌گیری کرد که گیاه زوفا دارای ترکیباتی است که با افزایش مهار مغز مانع از تحریک پذیری بیش از حد مغز شده و با تعدیل رهایش نوروترانسمیترها و جلوگیری از تخریب نورونی و با ایجاد حفاظت از نورونها می‌تواند آثار ضد تشنجی خود را اعمال

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-10-12]

کند. ولی باوجود در دسترس بودن و ارزان بودن آن باید مطالعات بیشتری برای بررسی اثر ضد تشنجی آن انجام داد وآثار جانبی احتمالی زوفا هم مورد ارزیابی قرار گیرد. با این حال به نظر می رسد که عصاره این گیاه بتواند داروی گیاه مناسبی در آینده درمان صرع باشد.

منابع

1. Reetesh M, Papiya B, Sunny S, Sonam J. Medicinal plants used in the treatment of epilepsy.Inter Res Jour Pharmacy. 2011: 2(2) 32-39.
2. Bahadir A, Demir S, Orallar H, Beyazcicek E, Onar F. effects of an extract salvia miltiorrhiza on the penicillin induced epilepsy model in rats. Neurophysiology: 2015; 47(3): 218-25.
3. Guillemain L, Kahan P, Depaulis A, Animal models of study aethiopathology of epilepsy: wath are the futures to models? Epileptic disord: 2012 ; 14(3: 217-25.)
4. Asadi-Pooya AA, Nikseresht AR, Yaghoubi E. Old Remedies for Epilepsy: Avicenna's Medicine. Iran Red Crescent Med J. 2012: 14(3) 174-177.
5. Fathiazad F, Mazandarani M, Hamedeyazdan S. Phytochemical analysis and antioxidant activity of Hyssopus officinalis L.from Iran.Adv Pharm Bull. 2011: 1(2) 63-67.
6. Moro A, Zalacain A, Mendoza J, Carmona M. Effects of Agronomic Practices on Volatile Composition of Hyssopus officinalis L. Essential Oils. Molecules. 2011: 16(5) 4131-4139.
7. Vlase L, Benedec D, Hanganu D, Damian G, Sevastre B and etal.Evaluation of Antioxidant and Antimicrobial Activities and Phenolic Profile for Hyssopus officinalis, Ocimum basilicum and Teucrium chamaedrys. Molecules. 2014: 19(5) 5490–5507.
8. Said-Alahl H , Abbas Z H, Sabra S .A, Tkachenko G K. Essential Oil Composition of Hyssopus officinalis L.Cultivated in Egypt. Inter Jou of Plant Sci and Ecology. 2015 : 1(2) 49-53.
9. Parto N, Valizadeh Z, Sarkaki A, Nasri S. Evaluation of the Effect of Malva ParvifloraHydro-alcoholic Extract on Pain in Male Rat. Jundishapour Sci Med J 2018; 1: 95-105
10. Erkec E O, Arihan O. Pentylenetetrazole Kindling Epilepsy Model. Epilepsi 2015;21(1):6-12.
11. Kumar A, Sharma N, Bhardwaj M, Singh S.A. Review on Chemical Induced Kindling Models of Epileps. J Vet Med Res. 2016; 3(3) 1-6.
12. Sultana B, Anwar F, Ashraf M. Effect of Extraction Solvent/Technique on the Antioxidant Activity of Selected Medicinal Plant Extracts Molecules. 2009; 14: 2167-2180.
13. Ju H Y. effect of extraction solvents on total phenol content, total flavonoid content, and antioxidant activity of limnophila aromatic. Journal of food and drug analysis: 2014; 22: 296-30
14. Vauzour D, Vafeiadou K, Mateos R A, Rendeiro C, Spencer J. The neuroprotective potential of flavonoids: a multiplicity of effects. Genes and Nutr 2008; 3: 115-126.
15. Spencer J . Flavonoids and brain health: multiple effects underpinned by common mechanisms . Genes and Nutr. 2009: 4(4) 243-250.
16. Spencer J .The interactions of flavonoids within neuronal signalling pathways. Genes Nutr. 2007;2(3): 257–273.
17. Yi LT, Li CF, Zhan X, Cui Cc, Xiao F, Zhou LP, Xie Y. Involvement of monoaminergic system in the antidepressant-like effect of the flavonoid naringenin in mice. Prog in Neuro-Psychopharmacol & Bio Psychiatry: 2010; 34 :1223–1228
18. Vauzour D, Vafeiadou K, Rodriguez-Mateos A, Rendeiro C, Spencer J. The neuroprotective potential of flavonoids: a multiplicity of effects. Genes Nutr. 2008; 3(3-4): 115–126
19. Namvar Aghdash S. Herbal mrdicine in treatment of epilepsy. Curr. Drug Targets. 2021. PMID: 33023444
20. Sancheti J, Froogh Sheikh M, Chaudhari R ,Somani G, Patil S, Jain P,Sathaye S. Characterization of anticonvulsant and antiepileptogenic potential of thymol in various experimental models. Naunyn Schmiedebergs Arch. 2014; 387:59–66.
21. Sadegh M, Sakhaie H M. .Carvacrol mitigates proconvulsive effects of lipopolysaccharide, possibly through the hippocampal cyclooxygenase-2 inhibition. Metab Brain Dis. 2018; 33:2045–2050.
22. Vaudano E A, Carmichael W D, Salek-hasidi A, Rampp S, Stefan H Lumeiox L, Koepp J M. Networks involved in seizure initiation Neurology. 2012 79 (17) 249-253
23. Kabuto H, Yokoi I, Mori A. Monoamine metabolites, iron induced seizures, and the anticonvulsant effect of tannins.Neurochem Res. 1992; 17: 585–590.
24. Sadegh M Effects of aqueous extract Hyssopus officinalis on seizures induced by pentylenetetrazole and hippocampus mRNA level of iNOS in rats. Avicenna Journal oh Phyto medicine. 2019

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-10-12]