

تأثیر پیش‌درمانی با صمغ وشا (*Dorema ammoniacum*) بر روند ایجاد

تشنجات القا شده توسط مدل کیندلینگ شیمیایی در موش صحرایی

مرضیه ابی‌زاده^۱، دکتر نرگس حسین‌مردی^{۲*}، شیمیا ابراهیمی^۳، دکتر مهیار جان‌احمدی^۱، دکتر آسیه شجاعی^۲، دکتر فرشته معتمدی^۲

۱. مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی و گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲. مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳. مؤسسه مطالعات تاریخ پزشکی، طب اسلامی و مکمل، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: هدف از این مطالعه، بررسی اثرات صمغ وشا (*Dorema ammoniacum*) بر کنترل تشنجات القا شده توسط پنتیلن‌تترازول (PTZ) در موش‌های صحرایی نر می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در مدل کیندلینگ شیمیایی، پس از تزریق داخل صفاقی PTZ با دوز ۳۰ mg/kg هر ۴۸ ساعت، مراحل مختلف تشنج (مراحل ۱ تا ۵) به تدریج ظاهر شده و شاخص‌های تشنج شامل S4L (Stage 4 latency)، SS (Seizure stage)، و SD (Seizure duration) در طول ۲۰ دقیقه پس از تزریق، ثبت می‌شد. سپس اثر تجویز صمغ وشا با دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، نیم ساعت قبل از تزریق PTZ بر شاخص‌ها، بررسی و با داروی ضد صرع فنوباریتال (۳۰ mg/kg) مقایسه گردید.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که تجویز صمغ وشا، سبب کاهش معنی‌دار SS و SD و افزایش معنی‌دار S4L می‌شود ($P < 0.01$) و اثرات صمغ وشا در کنترل علایم تشنج در حدود ۶۰-۵۰ درصد اثرات ضد تشنجی فنوباریتال بود.

نتیجه‌گیری: نتایج پیشنهاد می‌کند که صمغ وشا دارای اثرات ضد تشنجی در مدل صرعی کیندلینگ شیمیایی است. با توجه به تأثیر صمغ وشا در افزایش S4L و کاهش متوسط SS و SD می‌توان نتیجه گرفت که این صمغ از گسترش فعالیت شبه صرعی در سیستم عصبی جلوگیری کرده و سبب خاموش کردن فعالیت بیش از حد نورون‌ها می‌شود.

واژگان کلیدی: صرع، کیندلینگ شیمیایی، پنتیلن‌تترازول، صمغ وشا

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Abizadeh M, Hosseinmardi N, Ebrahimi S, Janahmadi M, Shojaii A, Motamedi F. The effect of *Dorema ammoniacum* pretreatment on the progression of seizures induced by chemical kindling in rats. *Pejouhandeh* 2014;19(5):228-234.

مقدمه

طرفی، مداوای طولانی مدت با داروهای ضد صرع با عوارض جانبی، ناهنجاری‌های جنینی و تداخلات دارویی همراه است (۲). از این روی، تحقیق در مورد یافتن داروهای مؤثرتر با عوارض جانبی کمتر حایز اهمیت است. امروزه گرایش مجددی به مصرف گیاهان دارویی به دلیل گوناگونی ترکیبات مؤثر موجود در گیاهان، توسعه‌ی صنایع وابسته به کشت گیاهان دارویی و خصوصاً پیشنهاد استفاده از گیاهان دارویی توسط سازمان جهانی بهداشت (World Health Organization) به وجود آمده است.

به منظور شناخت ساز و کارها و عوامل دخیل در ایجاد صرع و پایداری آن، ارزیابی داروهای ضد صرع و دستیابی به روش‌های مؤثر و مناسب در درمان این بیماری، از مدل‌های آزمایشگاهی مختلفی استفاده می‌شود که از مهم‌ترین آنها می‌توان به مدل کیندلینگ (kindling) اشاره کرد. در

صرع، که بعد از سکته‌ی مغزی شایع‌ترین بیماری عصبی است و حدود یک درصد مردم دنیا به آن مبتلا هستند، نوعی اختلال ناگهانی در عملکرد سیستم عصبی است که به دنبال تخلیه‌ی ناگهانی، شدید و غیر طبیعی نورون‌های مغز رخ می‌دهد. این تخلیه‌ی ناگهانی سبب اختلال در حس، از دست دادن هوشیاری، اختلال شناختی، حرکات تشنجی یا ترکیبی از این علایم می‌گردد (۱). علی‌رغم تمامی تلاش‌هایی که برای کشف و معرفی داروهای ضد صرع به عمل آمده است، تشنجات حداقل در ۳۰٪ از بیماران مصروع قابل کنترل نمی‌باشد. از

*نویسنده مسؤول مکاتبات: دکتر نرگس حسین‌مردی؛ تهران، ولنجک، بلوار دانشجو، خیابان کودکیار، دانشکده پزشکی شهید بهشتی، طبقه چهارم، گروه فیزیولوژی؛ تلفن و نمابر: ۲۲۴۳۹۹۷۱ (۰۲۱)؛ پست الکترونیک:

nargeshosseinmardi@yahoo.com

۲ mg/kg به دوز آن اضافه می‌شد. به تدریج، حیوانات مراحل مختلف تشنج (مرحله‌ی صفر تا ۵) را نشان می‌دادند. این مراحل بر اساس درجه بندی Racine عبارتند از:

- مرحله‌ی صفر: بدون پاسخ
- مرحله‌ی ۱: انقباض عضلات صورت و گوش‌ها
- مرحله‌ی ۲: انتشار موج انقباضی در طول بدن و حرکت سر به طرف بالا و پایین
- مرحله‌ی ۳: پرش‌های میوکلونیک
- مرحله‌ی ۴: ایستادن روی دو پا و کلونوس اندام جلویی
- مرحله‌ی ۵: حملات عمومی تونیک-کلونیک و از دست رفتن رفلکس ایستادن (۷)

حیوانات معمولاً به طور میانگین پس از ۱۱ تزریق، مرحله‌ی ۵ تشنج را نشان می‌دادند. حیواناتی که ۳ بار متوالی مرحله‌ی ۴ یا ۵ تشنج را نشان دهند، Full kindled نامیده می‌شوند. پس از هر بار تزریق PTZ، حیوانات به مدت ۲۰ دقیقه مورد بررسی قرار گرفته و فاصله‌ی زمانی بین تزریق دارو تا زمان شروع مرحله‌ی ۴ تشنج در حیوان (S4L)، همچنین کل زمانی که حیوان در مراحل ۱ تا ۵ تشنج به سر می‌برد (SD) با استفاده از زمان سنج اندازه‌گیری و حداکثر مرحله‌ی تشنج (SS) نیز ثبت می‌شد.

صمغ وشای تأیید شده توسط آقای دکتر امین (استاد دانشکده‌ی داروسازی دانشگاه تهران) از دانشکده‌ی طب اسلامی و مکمل دانشگاه ایران تهیه و پس از پودر کردن، در DMSO (۱۰٪) و Tween80 (۵٪) حل شده و با دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، نیم ساعت قبل از تزریق PTZ به صورت داخل صفاقی به حیوان تزریق شد. تمام شاخص‌های ذکر شده در بالا اندازه‌گیری و ثبت گردید. در نهایت، اثرات ضد تشنجی صمغ وشا، با فنوباریتال با دوز ۳۰ mg/kg (۸) مورد مقایسه قرار گرفت.

قبل از تزریق صمغ وشا به حیوانات و بررسی اثرات ضد تشنجی آن، دوز کشنده مربوط به صمغ با استفاده از جدول Lorke (۹) تعیین گشته و مقدار عددی آن در حدود ۲۹۰ mg/kg بدست آمد. این صمغ تا دوز ۲۰۰ mg/kg هیچ تأثیری بر فعالیت حرکتی حیوان نداشت. بر این اساس، از دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم صمغ وشا که فاصله‌ی زیادی با دوز کشنده‌ی آن داشت، جهت بررسی اثرات ضد تشنجی گیاه استفاده شد.

برای مقایسه‌ی کمیت‌های مختلف تشنج در طی روزهای مختلف در گروه کیندل شده، از آزمون ANOVA

کیندلینگ شیمیایی، مواد شیمیایی تشنج‌زا مانند پنتیلن تترازول (PTZ) با دوزهایی که در ابتدا قادر به ایجاد تشنج کامل نیستند، به طور متوالی و با فواصل زمانی منظم به حیوان تزریق می‌شوند (۳).

از جمله گیاهانی که در طب سنتی ایران به عنوان عامل ضد تشنج به کار رفته است صمغ گیاه وشا (D. Don) با نام علمی *Dorema ammoniacum* می‌باشد که از خانواده چتریان (umbelliferae) به شمار می‌آید. نام لاتین آن *gum ammoniacum plant* بوده و در فارسی تحت عنوان وشا، وشق، کندل و اشترک شناخته می‌شود. وشا گیاهی است علفی، پایا به طول ۱ تا ۲ متر، پوشیده از تار و دارای ریشه‌ی راست، دوکی شکل، ذخیره‌ای و منتهی به الیاف فیبر مانند در ناحیه‌ی یقه است. در مجاری ترشحاتی ساقه و ریشه‌ی گیاه، شیرهای شیری رنگ جریان دارد که فرآورده‌ی دارویی آن محسوب می‌شود. در تجارت، وشا به دو صورت اشکی و توده‌ای عرضه می‌شود. این گیاه که در مناطق خشک و نیمه-خشک آسیای مرکزی شامل پاکستان، هند، افغانستان و ایران می‌روید، طی ماه‌های خرداد و تیر جمع‌آوری می‌شود. مراکز اصلی پراکنش آن در ایران شامل یزد، اصفهان، کرمان، سیستان و بلوچستان، خراسان و سمنان می‌باشد. از مهمترین ترکیبات موجود در این گیاه باید به تریپنوتیدها و لیمون اشاره کرد که دارای اثرات کاهشی بر تحریک‌پذیری سلول‌ها می‌باشند (۵،۴). بر این اساس و از آنجا که اثرات ضد صرع گیاه وشا هنوز به طور علمی بررسی و اثبات نشده است، در این تحقیق اثرات صمغ وشا بر روند ایجاد تشنجات القا شده توسط PTZ در موش‌های صحرایی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق، از موش‌های صحرایی نر نژاد Wistar با محدوده‌ی وزنی ۱۸۰-۱۵۰ گرم در شروع آزمایش استفاده گردید. موش‌ها در شرایط استاندارد نگهداری شده و آب و غذا به مقدار کافی در دسترس آنها قرار می‌گرفت. این حیوانات در قفس‌های پلاستیکی در دمای کنترل شده (۲۲±۲) درجه سانتی‌گراد و چرخه‌ی تاریکی-روشنایی ۱۲ ساعته نگهداری می‌شدند. همه‌ی آزمایشات بین ساعات ۱۰ تا ۱۳ انجام می‌شد.

جهت القای تشنج در حیوانات، PTZ با دوز ۳۰ mg/kg در روز اول به صورت داخل صفاقی تزریق گردید (۶). سپس هر ۴۸ ساعت یک‌بار، تزریق PTZ به طور افزایشی تکرار می‌گردید به نحوی که هر یک دوز در میان (هر ۴ روز یک‌بار)

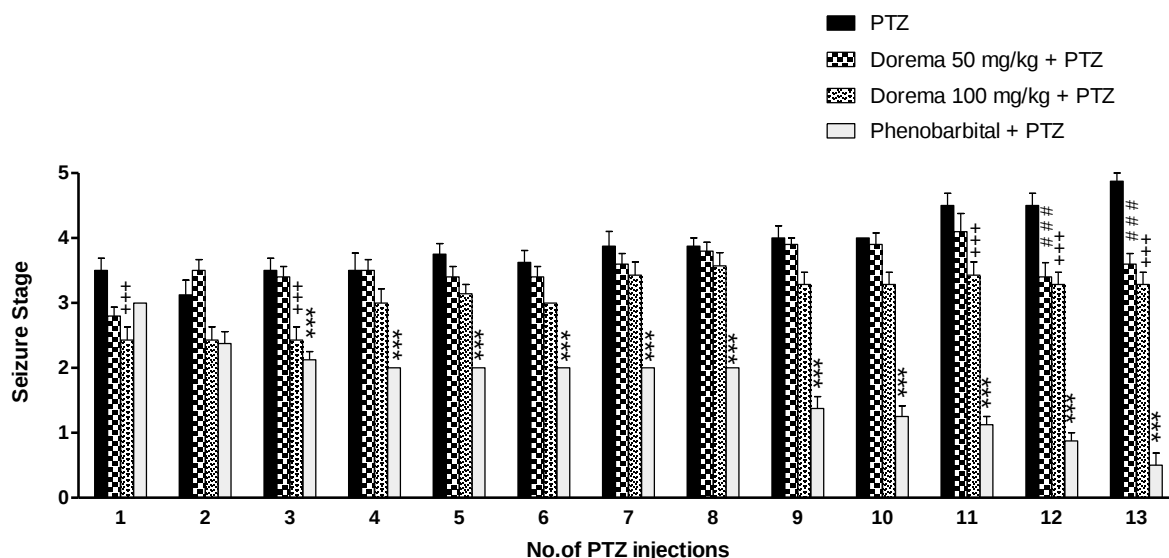
دریافت کردند.

تجزیه و تحلیل آماری (On-way ANOVA, repeated measures) نشان داد که پیشرفت مراحل حمله تشنج (SS) طی روند القای کیندلینگ شیمیایی، با افزایش تعداد دفعات تزریق PTZ، به طور معنی داری افزایش یافته است ($P < 0.001$, Dunnett post hoc test، نمودار ۱). همچنین، مدت زمان سپری شده تا وقوع مرحله چهارم تشنج (S4L)، در طی زمان، به طور معنی داری کاهش یافته است ($P < 0.001$, $P < 0.01$, Dunnett post hoc test، نمودار ۲). علاوه بر این، نتایج نشان داد که با افزایش تعداد دفعات تزریق PTZ طی روند القای کیندلینگ شیمیایی، افزایش معنی داری نیز در کل مدت زمان تشنج (SD) رخ داده است ($P < 0.01$, Dunnett post hoc test، نمودار ۳).

(repeated measure) و پس آزمون Dunnett و برای مقایسه میانی دو گروه در روزهای مختلف از آزمون پارامتریک ANOVA دو طرفه و پس آزمون Bonferroni و نیز آزمون غیرپارامتریک Kruskal-Wallis و تست تعقیبی Mann-Whitney استفاده شد. اطلاعات به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار (SEM) ارائه و در هر روش آماری، $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

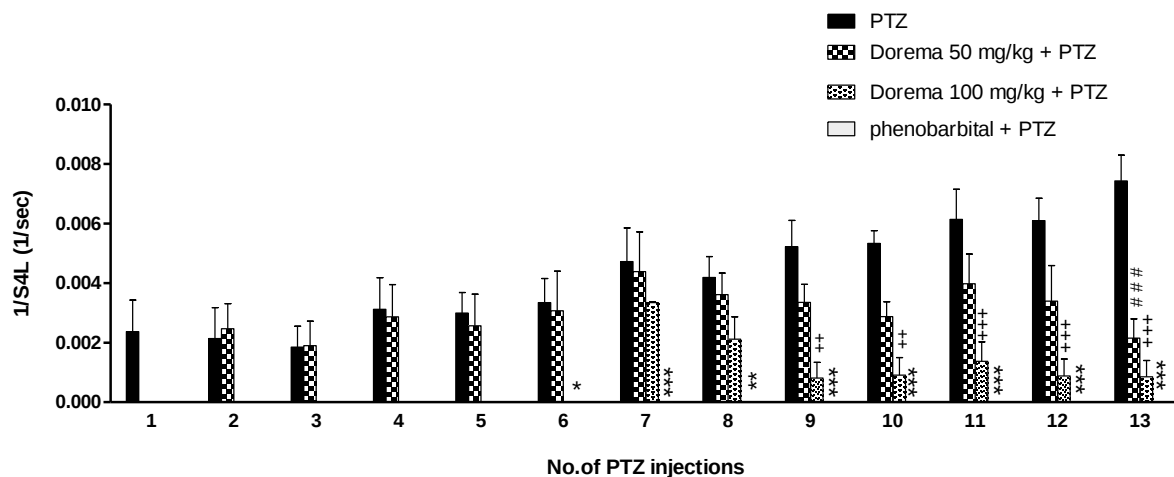
میانگین تعداد تزریقات لازم برای کیندل کردن حیوانات در گروهی که PTZ دریافت کردند، 7 ± 3 تزریق بود ($n=8$). در گروه‌هایی که نیم ساعت قبل از تزریق PTZ صمغ وشا را دریافت کرده بودند، حیوانات ۱۳ دوز PTZ و صمغ وشا را



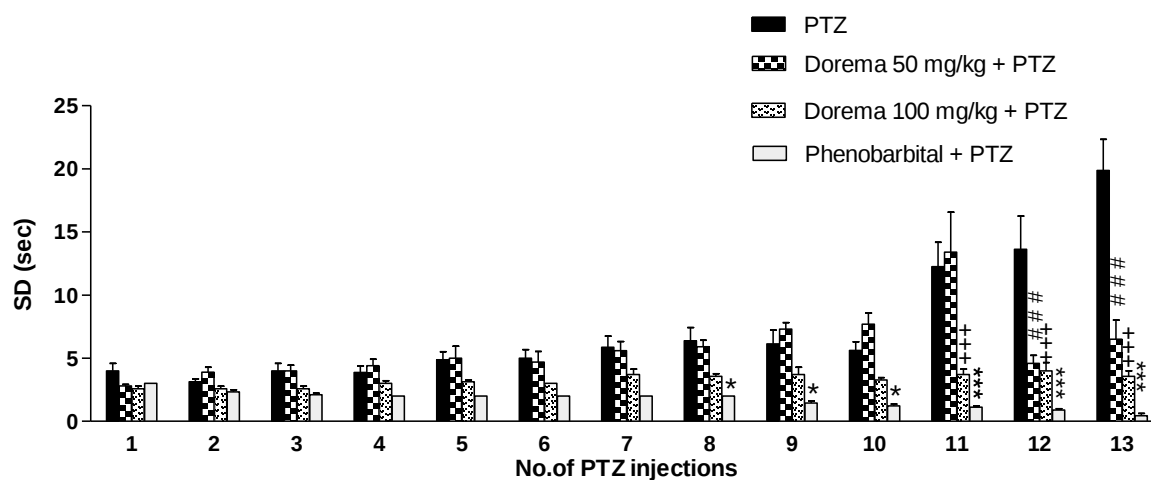
نمودار ۱. مقایسه مرحله حمله تشنجی (SS) بین گروه PTZ و گروه‌هایی که صمغ وشا با دوزهای ۵۰ mg/kg ($n=10$) و ۱۰۰ mg/kg ($n=7$) و فنوباریتال با دوز ۳۰ mg/kg ($n=9$) را ۳۰ دقیقه قبل از دریافت PTZ دریافت کردند. صمغ وشا و فنوباریتال سبب کاهش معنی داری در مرحله حمله تشنجی در طی روند القای کیندلینگ شیمیایی شدند. داده‌ها به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ نشان داده شده‌اند. $### P < 0.001$ مقایسه بین گروه دریافت کننده صمغ وشا (۵۰ mg/kg) PTZ + و گروه دریافت کننده PTZ: $+++ P < 0.001$ ، مقایسه بین گروه دریافت کننده صمغ وشا (۱۰۰ mg/kg) PTZ + و گروه دریافت کننده PTZ: $*** P < 0.001$ ، مقایسه بین گروه دریافت کننده فنوباریتال + PTZ و گروه دریافت کننده PTZ (Kruskal-wallis, Mann-Whitney post hoc test).

دریافت کننده صمغ وشا مشاهده گردید ($P < 0.001$). Mann-Whitney post hoc test، Kruskal-wallis، نمودار ۱). علاوه بر این، نتایج نشان داد که تجویز صمغ وشا با دوز ۵۰ mg/kg (نیم ساعت قبل از تزریق PTZ)، توانسته است مدت زمان تأخیر تا بروز مرحله چهارم تشنج (S4L) را به طور معنی داری افزایش دهد. همچنین، در گروهی که صمغ وشا را با دوز ۱۰۰ mg/kg دریافت کرده بودند، تا روز هفتم، هیچ یک از حیوانات مرحله چهارم تشنج را تجربه نکردند.

به منظور بررسی تأثیر صمغ وشا بر کمیت‌های تشنجی، صمغ مذکور با دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم، نیم ساعت قبل از هر تزریق PTZ، به طور داخل صفاقی به حیوانات تزریق گردید. تحلیل آماری (Kruskal Wallis) نشان داد تزریق صمغ وشا قبل از تزریق PTZ، سبب کاهش بروز مراحل تشنج (SS) در مقایسه با گروه PTZ می‌گردد، به طوری که در روزهای ابتدایی و نیز انتهای، کاهش معنی داری در مرحله حمله تشنجی (SS) در گروه‌های



نمودار ۲. مقایسه‌ی مدت زمان تأخیر تا بروز مرحله چهارم تشنج (S4L) بین گروه PTZ و گروه‌هایی که صمغ وشا با دوزهای ۵۰ mg/kg (n=۱۰) و ۱۰۰ mg/kg (n=۷) و فنوباریتال با دوز ۳۰ mg/kg (n=۹) را ۳۰ دقیقه قبل از دریافت PTZ دریافت کردند. صمغ وشا و فنوباریتال سبب کاهش معنی‌داری در متوسط S4L شدند. داده‌ها به صورت Mean±SEM نشان داده شده‌اند. $P<0.001$ ### مقایسه‌ی بین گروه دریافت‌کننده‌ی صمغ وشا (۵۰ mg/kg) و PTZ و گروه دریافت‌کننده‌ی PTZ: $P<0.001$ ++، $P<0.001$ +++ مقایسه‌ی بین گروه دریافت‌کننده‌ی صمغ وشا (۱۰۰ mg/kg) و PTZ و گروه دریافت‌کننده‌ی PTZ: $P<0.001$ **, $P<0.001$ ***، مقایسه‌ی بین گروه دریافت‌کننده‌ی فنوباریتال و PTZ و گروه دریافت‌کننده‌ی PTZ (Two-way ANOVA, Bonferroni post hoc test).



نمودار ۳. مقایسه‌ی کل مدت زمان تشنج (SD) بین گروه PTZ و گروه‌هایی که صمغ وشا با دوزهای ۵۰ mg/kg (n=۱۰) و ۱۰۰ mg/kg (n=۷) و فنوباریتال با دوز ۳۰ mg/kg (n=۹) را ۳۰ دقیقه قبل از دریافت PTZ دریافت کردند. نمودار نشان‌دهنده‌ی کاهش معنی‌دار کل مدت زمان تشنج در اثر کاربرد صمغ وشا و فنوباریتال می‌باشد. داده‌ها به صورت Mean±SEM نشان داده شده‌اند. $P<0.001$ ### مقایسه‌ی بین گروه دریافت‌کننده‌ی صمغ وشا (۵۰ mg/kg) و PTZ و گروه دریافت‌کننده‌ی PTZ: $P<0.001$ ++، $P<0.001$ +++ مقایسه‌ی بین گروه دریافت‌کننده‌ی صمغ وشا (۱۰۰ mg/kg) و PTZ و گروه دریافت‌کننده‌ی PTZ: $P<0.001$ **, $P<0.001$ ***، مقایسه‌ی بین گروه دریافت‌کننده‌ی فنوباریتال و PTZ و گروه دریافت‌کننده‌ی PTZ (Two-way ANOVA, Bonferroni post hoc test).

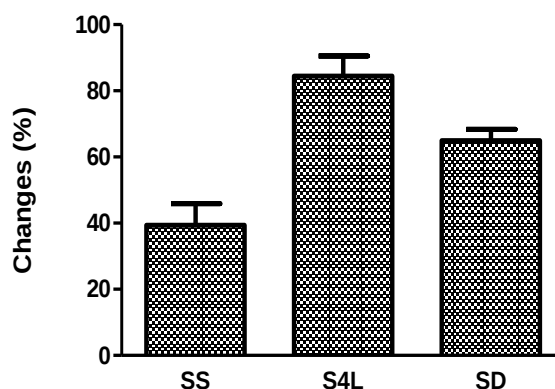
بی‌نهایت می‌شد که قابل استفاده در محاسبات آماری نبود. از این روی، از معکوس مدت زمان تأخیر تا شروع مرحله‌ی ۴ تشنج استفاده گردید. چنانچه حیوانات به مرحله‌ی ۴ نمی‌رسیدند، معکوس مدت زمان تأخیر تا شروع این مرحله‌ی تشنج، برابر با صفر می‌شد. مقایسه‌ی کل مدت زمان تشنج (SD) در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی صمغ وشا با دوزهای ۵۰

تحلیل‌های آماری (آزمون Two-way ANOVA) افزایش معنی‌داری را در مدت زمان سپری شده تا وقوع مرحله‌ی چهارم تشنج نسبت به گروه PTZ نشان داد ($P<0.05$), $P<0.001$, $P<0.001$ Bonferroni post hoc test. نمودار ۲. از آنجا که برخی حیوانات، مرحله‌ی ۴ تشنج را نشان نمی‌دادند، مدت زمان تأخیر تا شروع مرحله‌ی ۴ تشنج، برابر با

اثربخشی صمغ وشا با دوز ۱۰۰ mg/kg مقایسه گردید. همان‌طور که در نمودار ۱ نشان داده شده است، فنوباریتال بروز مراحل حمله تشنجی (SS) را به طور معنی‌داری کاهش داد ($P < 0.001$, Kruskal-wallis, Mann-Whitney post hoc test). در مقایسه با فنوباریتال، اثربخشی صمغ وشا کاهش بروز SS، ۳۹٪ فنوباریتال بود. همچنین، اثر صمغ وشا در افزایش مدت زمان تأخیر تا بروز مرحله‌ی چهارم تشنج (S4L)، به میزان ۸۴٪ اثر فنوباریتال محاسبه گردید. اثربخشی صمغ بر کل مدت زمان تشنج نیز به میزان ۶۵٪ اثر فنوباریتال تعیین گردید (نمودار ۴).

و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، نشان داد که صمغ مذکور در مقایسه با گروه PTZ، کل مدت زمان تشنج را به طور معنی‌داری کاهش داده است ($P < 0.001$, Two-way ANOVA، شکل ۳). همچنین تحلیل‌های آماری نشان داد که صمغ وشا در خصوص هر سه کمیت تشنجی SS، S4D و SD، به صورت وابسته به دوز عمل می‌کند، به نحوی که تفاوت معنی‌داری بین اثر اعمال شده توسط دوز ۵۰ mg/kg در مقایسه با دوز ۱۰۰ mg/kg وجود دارد ($P < 0.05$, ANOVA).

در این مطالعه، اثرات ضد تشنجی فنوباریتال نیز بررسی و با



نمودار ۴. درصد اثربخشی صمغ وشا در مقایسه با فنوباریتال به عنوان داروی ضد تشنج، در کنترل پارامترهای مختلف تشنجی ناشی از کیندلینگ شیمیایی شامل SS، S4L و SD.

بحث

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که صمغ وشا اثرات ضد تشنجی بارزی در مدل صرعی کیندلینگ شیمیایی القا شده با PTZ دارد. تزریق این صمغ قبل از هر بار تزریق PTZ، بروز رفتار تشنجی را تا حد زیادی تحت تأثیر قرار داد، به نحوی که سبب افزایش مدت زمان تأخیر تا بروز مراحل تشنج گردید. همچنین نتایج نشان داد که تجویز این صمغ سبب کاهش مدت زمان کل تشنج (SD) و کاهش بروز متوسط مرحله‌ی حمله‌ی تشنجی (SS) گردید.

امروزه با توجه به عوارض جانبی داروهای شیمیایی صنعتی، نیاز به یافتن داروهای جدید به ویژه داروهای با منشأ طبیعی با عوارض جانبی کمتر، کاملاً احساس می‌شود. در این راستا، بررسی علمی روی گیاهان دارویی که در طب سنتی به کار می‌رفتند در حال توسعه و گسترش است. صمغ وشا از جمله گیاهان دارویی است که در طب سنتی کاربرد داشته و یکی از خواص ذکر شده برای این گیاه، اثرات آرام بخشی و ضد تشنجی آن است (۴، ۵). اگر چه در این مطالعه، اثرات

ضد تشنجی گیاه با دوز ۵۰ mg/kg چندان قابل توجه نبود، اما با افزایش دوز به میزان ۱۰۰ mg/kg، اثرات ضد تشنجی صمغ وشا به نحو بارزی افزایش یافت. بنابراین می‌توان گفت که صمغ گیاه وشا دارای ترکیباتی با آثار ضد تشنجی می‌باشد. البته، یافتن ماده‌ی مؤثره مسئول این اثرات در صمغ وشا و تعیین دوز دقیق آن جهت کنترل حملات صرع، مستلزم مطالعات تکمیلی در آینده می‌باشد. آثار ضد تشنجی دوز ۱۰۰ mg/kg صمغ وشا، دارای قدرتی در حدود ۵۰ تا ۶۰ درصد فنوباریتال بود.

در مطالعه‌ی حاضر، از صمغ گیاه وشا به صورت دست‌نخورده و کامل استفاده شد، در حالی که با جداسازی اجزا و مواد مختلف موجود در صمغ می‌توان ترکیب مؤثر بر تشنج را یافته و در نتیجه به اثربخشی بیشتر و مؤثرتری نسبت به صمغ کامل دست یافت. یکی از کمیت‌های تشنجی که در این مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفت، مرحله‌ی حمله‌ی تشنجی (SS) بود. نتایج نشان داد که تجویز صمغ وشا به صورت پیش درمانی، سبب کاهش معنی‌داری در آخرین مرحله‌ی حمله‌ی

با گیرنده‌های $GABA_A$ مرکزی را دارند (۱۸). مطالعات دیگر، حاکی از اثرات آنتی‌اکسیدانی و تضعیف‌کنندگی فلاونوئیدها بر سیستم اعصاب مرکزی می‌باشند (۱۹، ۲۰). در رابطه با اثرات آنتی‌اکسیدان‌ها بر تشنج، گزارش‌ها نشان می‌دهند که آنتی‌اکسیدان‌هایی نظیر ملاتونین و ویتامین‌های E و C، در مدل پیلوکارپین، اثر ضد تشنجی دارند (۲۱).

از دیگر ترکیبات شناخته شده در صمغ گیاه وشا، لیمون می‌باشد که نقش ضد دردی آن در موش سوری به اثبات رسیده است. به نظر می‌رسد که این اثر ضد دردی، به مهار تولید یا رهایش واسطه‌گرهای التهابی که باعث ایجاد درد می‌شوند، مرتبط باشد (۲۲). علاوه بر این، مشاهده شده است که مهار تولید واسطه‌گرهای التهابی، موجب به تعویق افتادن تشنج و کاهش تشنج می‌شود (۲۳). بنابراین ممکن است یکی از ساز و کارهای احتمالی عملکرد صمغ وشا بر تشنج‌های ناشی از PTZ، مربوط به لیمون موجود در این صمغ باشد. نشان داده شده است که لیمون با اتصال به گیرنده‌های $GABA_A$ و کاهش فعالیت همزمان و دسته جمعی نورون‌های سیستم عصبی مرکزی، اثرات ضد اضطرابی خود را اعمال می‌کند (۲۴). از آن‌جا که PTZ با ممانعت از عملکرد گابا بر گیرنده‌هایش باعث ایجاد تشنج می‌شود (۲۵)، این احتمال وجود دارد که مواد مؤثره‌ی موجود در صمغ گیاه وشا با مداخله در این مکانیسم، از عملکرد PTZ جلوگیری نموده و در نتیجه، منجر به تضعیف حملات تشنجی ناشی از PTZ می‌گردد.

نتیجه‌گیری

در مجموع، این تحقیق نشان داد که کاربرد صمغ گیاه وشا به صورت پیش‌درمانی، مراحل رفتاری تشنج را تا حد زیادی تحت تأثیر قرار داده و مدت زمان تأخیر تا بروز مراحل تشنج را افزایش می‌دهد. همچنین مشخص گردید که تجویز این صمغ می‌تواند سبب کاهش متوسط مرحله‌ی حمله‌ی تشنجی (SS)، مدت زمان کل تشنج (SD) و نیز طول مدت دوام مراحل تشنجی در مقایسه با گروه PTZ گردد. به عبارت دیگر صمغ وشا توانسته است از گسترش فعالیت تشنجی از کانون تشنج به نواحی مختلف و از جمله نواحی حرکتی و ژنرالیزه شدن تشنج جلوگیری نماید. از طرف دیگر این صمغ توانسته است پس از شروع این فعالیت در نورون‌ها، سبب مهار آن و در نتیجه کاهش مدت زمان هر مرحله‌ی تشنج و در نهایت، کل مدت زمان تشنج گردد.

مشاهده شده در حیوانات گشته است. بنابراین صمغ گیاه توانسته است از انتشار فعالیت تشنجی به نواحی مختلف مغزی ممانعت به عمل آورد. احتمالاً مواد مؤثره‌ی موجود در صمغ وشا از انتقال موج تشنجی به ناحیه‌ی پری‌فرونتال که مسؤول انتشار و عمومی شدن تشنج می‌باشد (۱۰)، جلوگیری نماید.

همچنین، نتایج این مطالعه نشان داد که صمغ وشا قادر است زمان شروع تشنجات تونیک-کلونیک را به تعویق اندازد. این اثر صمغ در طولانی کردن S4L، در حدود ۸۴ درصد اثربخشی فنوباریتال بود. کمیت S4L نشان‌دهنده‌ی زمان لازم برای عمومی شدن تشنج بوده و طولانی شدن آن حاکی از تأخیر در ایجاد تشنج عمومی است. این نتیجه نشان می‌دهد صمغ وشا توانسته است با عمومی شدن تشنج مقابله نموده و آن را به تعویق اندازد. کاهش مدت زمان حمله‌ی تشنجی نیز نشان‌دهنده‌ی کاهش گسترش امواج تشنجی به نواحی حرکتی مغز می‌باشد. به نظر می‌رسد که این صمغ با کاهش فعالیت یا سطح تحریک‌پذیری نورون‌ها، سبب کاهش گسترش امواج به نواحی حرکتی شده است. به عبارت دیگر، این ماده حاوی ترکیباتی است که با افزایش تحریک‌پذیری مقابله نموده و سعی در برقراری تعادل مجدد در سیستم دارد.

از مهمترین ترکیبات تشکیل‌دهنده‌ی صمغ گیاه وشا، باید به مونوترپینوئیدها و سزکویی‌تریپنوئیدها اشاره کرد. این ترکیبات که از گروه فلاونوئیدها محسوب می‌شوند، قابلیت اتصال به جایگاه‌های بنزودیازپینی را داشته (۱۱) و با تعدیل سیستم گابارژیک و گلوتاماترژیک، اثرات ضد تشنجی خود را اعمال می‌کنند (۱۲). بسیاری از فلاونوئیدها در سیستم عصبی مرکزی، به صورت لیگاند‌هایی برای گیرنده‌های $GABA_A$ عمل می‌کنند. بر همین اساس، پیشنهاد شده است که فلاونوئیدها می‌توانند به عنوان مولکول‌های شبه بنزودیازپینی عمل کنند. این نظریه با مشاهده‌ی اثرات فلاونوئیدها در مطالعات رفتاری با استفاده از مدل‌های حیوانی اضطراب، افسردگی و تشنج، ثابت شده است (۱۵-۱۳). بنزودیازپین‌ها به عنوان داروهای تعدیل‌کننده‌ی گیرنده‌ی $GABA_A$ باعث افزایش فرکانس باز شدن کانال کلری مرتبط با این گیرنده شده و دارای اثرات فارماکولوژیک متعددی نظیر ضد اضطراب، ضد تشنج، خواب‌آور، آرام‌بخش و شل‌کننده‌ی عضلات هستند (۱۶). گزارش شده است که فلاونوئیدهای طبیعی و سنتتیک نیز ممکن است جریان‌های کلراید مربوط به گیرنده‌های $GABA_A$ را تعدیل کنند (۱۵، ۱۷). در تأیید مطالب فوق نشان داده شده است که فلاونوئیدها، مشابه دیازپام که تشنجه‌ها را به طور کامل متوقف می‌سازد، توانایی کنش متقابل

REFERENCES

1. Wolf P. History of epilepsy: nosological concepts and classification. *Epileptic Disord* 2014; 16(3):261-9.
2. Trojnar MK, Trojnar MP, Czuczwar SJ. Stiripentol. A novel antiepileptic drug. *Pharmacol Rep* 2005; 57(2): 154-60.
3. Loscher W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure* 2011; 20: 359-68.
4. Ghasemi Dehkordi N. Iranian herbal pharmacopoeia. Ministry of Health and Medical Education 2002. (Full Text in Persian)
5. Samsam Shariat H. Selection of medicinal plants. Isfahan: Mani Press; 2007. (Full Text in Persian)
6. Malhotra J, Gupta YK. Effect of adenosine receptor modulation on pentylenetetrazol-induced seizures in rats. *Br J Pharmacol* 1997; 120: 282-8.
7. McIntyre DC, Poultter MO, Gilby K. Kindling: some old and some new. *Epilepsy Res* 2002; 50: 79-92.
8. Vellucci SV, Webster RA. Antagonism of caffeine-induced seizures in mice by Ro 15-1788. *Eur J Pharmacol* 1984; 97: 289-93.
9. Lorke D. A new approach to practical acute toxicity testing. *Arch Toxicol* 1983; 53: 275-87.
10. Burchfiel JL, Applegate CD, Samoriski GM. Evidence for piriform cortex as a critical substrate for the stepwise progression of kindling. *Epilepsia* 1990; 31: 632.
11. Kawashty SA, Mosharafa SA, EL-Gibali M, Saleh NA. The flavonoids of four pistacia species in Egypt. *Biochem Syst Ecol* 2000; 28: 915-7.
12. Sayyah M, Moaied S, Kamalinejad M. Anticonvulsant Activity of *Heracleum Persicum* seed. *J Ethnopharmacol* 2005; 8: 209-11.
13. Silva Brum LF, Emanuelli T, Souza D. Effects of linalool on glutamate release and uptake in mouse cortical synaptosomes. *Neurochem Res* 2001; 26: 191-4.
14. Marder M, Estiú G, Bruno Blanch L. Molecular modeling and QSAR analysis of the interaction of flavone derivatives with the benzodiazepine binding site of the GABA_A receptor complex. *Bioorgan Med Chem* 2001; 9(2): 323-35.
15. Campbell EL, Chebib M, Johnston GA. The dietary flavonoids apigenin and (-)-epigallocatechin gallate enhance the positive modulation by diazepam of the activation by GABA of recombinant GABA_A receptors. *Biochem Pharmacol* 2004; 68(8): 1631-8.
16. Stafford GI, Jager AK, Staden JV. Activity of traditional South African sedative and potentially CNS-acting plants in the GABA-benzodiazepine receptor assay. *J Ethnopharmacol* 2005; 210-5.
17. Hall BJ, Chebib M, Hanrahan JR, Johnston GA. 6-Methyl flavanone, a more efficacious positive allosteric modulator of gamma-aminobutyric acid (GABA) action at human recombinant $\alpha 2\beta 2\gamma 2L$ than at $\alpha 1\beta 2\gamma 2L$ and $\alpha 1\beta 2$ GABA_A receptors expressed in xenopus oocytes. *Eur J Pharmacol* 2005; 512(2-3): 97-104.
18. Fisher A, Walker MC, Bowery NG. Mechanism of action of anti-epileptic drugs. In: Sander JW, Walker MC, Smalls JE, editors. *Epilepsy: from synapse to society. A practical guide to epilepsy*. Crowborough: Meritus Communications; 2003. p. 249-72.
19. Leung AY, Foster S. *Encyclopedia of common natural ingredients*. New York: Willey Interscience Publication; 1996. p. 145-7, 368-71, 382-3.
20. Esmaeili MA, Sonboli A, Kanani MR. *Salvia sahendica* prevents tissue damages induced by alcohol in oxidative stress conditions: effect on liver and kidney oxidative parameters. *J Med Plants* 2009; 34: 276-83. (Full Text in Persian)
21. Xu K, Stringer JL. Antioxidants and free radical scavengers do not consistently delay seizure onset in animal models of acute seizures. *Epilepsy Behav* 2008; 13: 77-82.
22. Amaral JF, Silva MI, Neto MR, Neto PF, Moura BA, de Melo CT, *et al.* Antinociceptive effect of the monoterpene R-(+)-limonene in mice. *Biol Pharm Bull* 2007; 30(7): 1217-20.
23. Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia* 2005; 46(11): 1724-43.
24. Elisabetsky E, Brum LF, Souza DO. Anticonvulsant properties of linalool in glutamate-related seizure models. *Phytomedicine* 1999; 6(2): 107-13.
25. Huang RQ, Bell-Horner CL, Dibas MI, Covey DF, Drewe JA, Dillon GH. Pentylenetetrazole-induced inhibition of recombinant gamma-aminobutyric acid type A (GABA_A) receptors: mechanism and site of action. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298(3): 986-95.