● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال چهارم، شمارهٔ ۲ (پی‌درپی۱٤)، صفحه ۱۸ الی ۲۲، بهار ۱۳۸۱

اثر عصاره هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه در پیشگیری از تشنج ناشی از نیکوتین در موش سفید

دکتر اردشیر ارضی[1*]، دکتر مهران شفیع[2]

۱- دانشیار گروه فارماکولوژی و توکسیکولوژی دانشگاه علوم پزشکی اهواز ۲- پزشک عمومی

سابقه و هدف: در بیماری صرع، تشنج از جمله علائمی است که بعلت فعالیت الکتریکی غیرطبیعی مغز دیده می‌شود. عصاره هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه که در طب سنتی به عنوان ضد تشنج از آن یاد شده، بر تشنج حاصل از نیکوتین در موش سفید کوچک مورد مطالعه قرار گرفت.

مواد و روشها: در این مطالعه از شش گروه هشت تایی موش سفید استفاده شد، که به گروه کنترل، سرم فیزیولوژی ۱۰ml/kg به صورت داخل صفاقی تزریق گردید. پس از تهیه عصاره هیدروالکلی بادرنجبویه به روش خیساندن، این عصاره در ٥ دوز ۲۰۰، ٤۰۰، ٦۰۰، ۸۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوان، به طور جداگانه در یکی از ٤ زمان ٤٥، ۳۰،۱٥، ۰ دقیقه قبل از تزریق نیکوتین، به موش تزریق و در هر مورد، فاکتورهای شروع تشنج، مدت تشنج، دوام تشنج و تعداد مرگ و میر مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: تزریق دوزهای ۸۰۰ و ۱۰۰۰ میلی گرم عصاره بازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان در فواصل زمانی ۱٥، ۳۰ و ٤٥ دقیقه و دوز ٦۰۰mg/kg عصاره، ۳۰ دقیقه قبل از تزریق نیکوتین به صورت معنی‌داری ($p<0/05$) باعث افزایش دوام تشنج گردید. هیچ کدام از دوزهای به کار رفته در فواصل زمانی ذکر شده، کمیت شدت تشنج را به صورت معنی‌داری تغییر ندادند.

نتیجه‌گیری: نتایج فوق نشان می‌دهد که عصاره هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه می‌تواند باعث افزایش دوام و شروع تشنج ناشی از نیکوتین گردد.

واژه‌های کلیدی: *بادرنجبویه، تشنج، نیکوتین.*

مقدمه

صرع شامل گروهی از اختلالات است که به علت فعالیت الکتریکی غیر طبیعی مغز ایجاد شده و با تغییرات مزمن عود کننده و ناگهانی فونکسیون عصبی مشخص می‌شود(۳-۱). حملات صرعی ممکن است به شکل تشنج و یا فونکسیونهای عصبی دیگر (حسی، شناختی و عاطفی) تظاهر نمایند. ازدیاد تحریکات بر خلاف پدیده مهار کننده، تمایل دارد خود را از محدودیت موضعی خارج کرده و به نقاط دیگر انتشار یابد(۴و۲). عواملی که تحریکات نرونی را تشدید می‌کنند و دپولاریزاسیون نرونی را بالاتر می‌برند، عبارتند از کمبود اکسیژن، کمبود گلوکز خون، کمبود کلسیم خون، آلکالوز خونی، احتباس مایعات در بدن، کمبود خواب و بعضی از داروها. بالعکس عواملی چون اسیدوزخونی، کاهش مایعات بدن، افزایش کلسیم خون و کاربرد بعضی از داروها موجب کاهش تحریک‌پذیری می‌گردند (۳).

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.4.2.3.1]

مطالعات نشان داده که نیکوتین در گلوبوس پالیدوس و جسم سیاه در مغز میمونها و سگها ایجاد تشنجات کلونیک می‌کند(۵).

بادرنجبویه گیاهی است پایا به ارتفاع ۳۰ تا ۱۲۰ سانتی‌متر، دارای ساقه ایستاده منشعب سبز کم رنگ با شاخه‌های طویل نازک، برگ‌های قلبی شکل، گل‌های سفید و میوه دراز قهوه‌ای کوچک (۶). این گیاه بومی مناطق مدیترانه است و در اروپا و آسیا نیز انتشار دارد. در ایران نیز اطراف تهران، شمال کشور، آذربایجان، مناطق شرق ایران و استانهای غربی می‌روید(۹-۷).

برگهای بادرنجبویه حاوی ۰/۱ تا ۰/۲۵ درصد اسانس روغنی می‌باشد. این اسانس روغنی فرار اکسیژنه، معروف به اسانس ملیس بوده که حاوی ۰/۵ درصد آلدهید (شامل سیتریل، سیترونل و ژرانیول) و الکل ترپنی می‌باشد. بقیه اجزاء شامل اسیدهای فنلی، تری‌ترپن‌ها، تانن‌ها و فلاونوئیدها می‌باشند(۱۰).

در طب سنتی از دم کرده برگهای بادرنجبویه به عنوان معرق، محرک معده، ضد اسپاسم، ضد نفخ، ضد تشنج و ضد حملات هیستریک و ضد استفراغ، استحکام دهنده لثه، خوشبو کننده دهان و بسیاری دیگر از امراض بکار می‌رود. در ضمن از ضماد آن جهت تسکین درد مفاصل استفاده می‌شود (۱۳-۱۱و۹و۷).

در این تحقیق اثر عصاره هیدروالکلی برگهای بادرنجبویه در پیشگیری از تشنج ناشی از نیکوتین در موش سفید کوچک، مورد مطالعه قرار گرفت.

مواد و روشها

در این مطالعه از موش‌های سفیدکوچک نر تهیه شده از انستیتو رازی حصارک استفاده شد. موش‌ها در اطاق حیوانات دانشکده در دمای ^{oc}۲±۲۳ و در وضعیت ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری و از غذای فشرده مخصوص و آب لوله‌کشی شهر تغذیه شدند.

جهت تهیه عصاره از روش خیساندن استفاده شد. در این روش ابتدا برگهای خشک گیاه توسط آسیاب خرد گشت و مقدار ۵۰ گرم از پودر گیاه را در ظرفی ریخته، ۲۵۰ میلی لیتر اتانول ۷۰ درجه به آن اضافه و برای مدت ۴۸ ساعت نگهداری شد. در ضمن هر ۱۲ ساعت یکبار محتویات ظرف تکان داده شد. پس از این مدت عصاره گیاهی بدست آمده توسط کاغذ صافی و قیف بوخنر جدا و تفاله‌ها با مقداری اتانول ۷۰ درجه شستشو داده شد و پس از عبور از کاغذ صافی و قیف بوخنر، به عصاره قبلی اضافه گشت و توسط دستگاه تقطیر در خلاء، حلال تا حد خشک شدن از عصاره جدا و بر اساس دوزهای مورد نیاز، توزین و در سرم فیزیولوژی حل شد.

حیوانات پس از انتخاب به صورت تصادفی به دستجات ۸ تایی تقسیم، توزین و شماره‌گذاری شدند. در این مطالعه به گروههای تحت آزمایش غلظت‌های ۲۰۰، ۴۰۰، ۶۰۰، ۸۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه و به گروه کنترل سرم فیزیولوژی (۱۰ml/kg) از طریق داخل صفاقی تزریق گشت و فاکتورهای زمان شروع تشنج و میزان مرگ و میر مورد مطالعه قرار گرفت.

از آنجاییکه در مطالعه دوز ـ پاسخ هیچیک از دوزهای عصاره هیدروالکلی بادرنجبویه به طور معنی‌داری نتوانستند از تشنج ناشی از نیکوتین جلوگیری کنند، لذا جهت مطالعه زمان ـ پاسخ، مجدداً تمام دوزهای عصاره بادرنجبویه بکار رفت و نیکوتین در فواصل زمانی صفر، ۱۵ و ۴۵ دقیقه تزریق داخل صفاقی شد و فاکتورهای زمان شروع تشنج، شدت تشنج، دوام تشنج و میزان مرگ و میر برای هر یک از دوزها و زمانهای انتخاب شده مورد سنجش قرار گرفت.

به منظور بررسی زمان شروع تشنج، پس از تزریق نیکوتین، کرونومتر شروع بکار کرد و حیوان تحت نظر قرار گرفت. با مشاهده اولین حرکات لرزشی، زمان بدست آمده یادداشت و به عنوان زمان شروع تشنج به حساب آمد. جهت اندازه‌گیری شدت تشنج، حیوان روی میز قرار گرفت، اگر حرکات حیوان طبیعی بود نمره صفر، چنانچه سر حیوان به آرامی تکان می‌خورد نمره ۱، اگر سر و آواره حیوان به شدت تکان می‌خورد نمره ۲، در صورتی که بدن حیوان به آرامی تکان می‌خورد نمره ۳ و چنانچه بدن حیوان به شدت تکان می‌خورد نمره ۴ به آن داده می‌شد. برای مطالعه دوام تشنج، زمان شروع لرزش و خاتمه کامل لرزش به عنوان زمان دوام تشنج محاسبه شد.

جهت بررسی آماری کمیت‌های اندازه‌گیری شده، از روش آنالیز واریانس و جهت تشخیص اختلاف بین گروههای مختلف از آزمون توکی استفاده گردید.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.4.2.3.1]

یافته‌ها

در مقایسه نتایج میانگین زمان شروع، دوام و شدت تشنج حاصل از تزریق همزمان دوزهای مختلف عصاره و نیکوتین با گروه کنترل، اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. در رابطه با مقایسه نتایج میانگین زمان شروع، دوام تشنج و شدت تشنج دوزهای مختلف عصاره که ۱۵ دقیقه قبل از نیکوتین تزریق شده بودند، دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در میانگین زمان شروع تشنج در مقایسه با گروه کنترل، کاهش معنی‌داری ($p<۰/۰۵$) ایجاد نمود (جدول۱) و دوزهای ۸۰۰ و ۱۰۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره در مقایسه با گروه کنترل، به طور معنی‌داری موجب افزایش دوام تشنج شدند (جدول۲).

جدول۱. مقایسه زمان شروع تشنج در گروههایی که دوزهای مختلف عصاره هیدروالکلی بادرنجبویه را ۱۵،۴۵ و ۶۰ دقیقه قبل از تزریق نیکوتین (۵mg/kg) دریافت کرده اند با گروه دریافت کننده نیکوتین به عنوان گروه کنترل.

گروهها	فاصله زمانی ۱۵ (۱) Mean±SE(min)	فاصله زمانی ۳۰ (۲) Mean±SE(min)	فاصله زمانی ٤۵ (۳) Mean±SE(min)
سرم فیزیولوژی ۵mg/kg + نیکوتین	*۰/۹۵ ±۰/۰۵	۰/۹۵±۰/۰۵۳	۰/۹۵±۰/۰۵
عصاره ۲۰۰mg/kg + نیکوتین	۰/۹٤±۰/۰۵	۰/۵۵±۰/۰۲	۰/۹۲±۰/۰۲
عصاره ٤۰۰mg/kg + نیکوتین	۰/۹۰±۰/۰٤	۰/۹۳±۰/۰۵۲	۰/۹۵±۰/۰۳
عصاره ٦۰۰mg/kg + نیکوتین	۰/۸٦±۰/۰۱	*۰/۷۳±۰/۰۲۳	۰/۸٦±۰/۰۲
عصاره ۸۰۰mg/kg + نیکوتین	۰/۸۳±۰/۰۱	*۰/٦۳±۰/۰۱۵	*۰/۸۵±۰/۰٦
عصاره ۱۰۰۰mg/kg + نیکوتین	*۰/۷±۰/۰۱	*۰/۵۵±۰/۰۲	*۰/۷۳±۰/۰۱

* $p<۰/۰۵$

تعداد حیوانات هر گروه ۸ سر می باشد.

۱) زمان حد فاصل بین تزریق عصاره و نیکوتین ۱۵ دقیقه ۲) زمان حد فاصل بین تزریق عصاره و نیکوتین ۳۰ دقیقه

۳) زمان حد فاصل بین تزریق عصاره و نیکوتین ٤۵ دقیقه

جدول۲. مقایسه دوام تشنج در گروههایی که دوزهای مختلف عصاره هیدروالکلی بادرنجبویه را ۱۵،۴۵ و ۶۰ دقیقه قبل از تزریق نیکوتین (۵mg/kg) دریافت کرده اند با گروه دریافت کننده نیکوتین به عنوان گروه کنترل.

گروهها	فاصله زمانی ۱۵ (۱) Mean+SE(min)	فاصله زمانی ۳۰ (۲) Mean+SE(min)	فاصله زمانی ٤۵ (۳) Mean+SE(min)
سرم فیزیولوژی ۵mg/kg+ نیکوتین	۷/۱±۰/۱۱	۷/۱±۰/۱۱	۷/۱±۰/۱۱
عصاره ۲۰۰mg/kg + نیکوتین	۷±۰/۱٤	۷±۰/۱۳	٦/۹٦±۰/۱۹
عصاره ٤۰۰mg/kg + نیکوتین	۷/۲۰±۰/۱٤	۷/۲۵±۰/۱۳	۷/۲۳±۰/۱۵
عصاره ٦۰۰mg/kg + نیکوتین	۷/۲۲±۰/۲۹	*۹/٤۱±۰/۱٤	۷/۳±۰/۱۲
عصاره ۸۰۰mg/kg + نیکوتین	۸/٦±۰/۱٤	*۱۰/۵±۰/۱٤	*۷/٤۵±۰/۱۹
عصاره ۱۰۰۰mg/kg + نیکوتین	۹/۲٤±۰/۱۵	*۱۲/۲٦±۰/۲٦	*۸/٦۸±۰/۱٦

*$p<۰/۰۵$

تعداد حیوانات هر گروه ۸ سر می باشد

۱) زمان حد فاصل بین تزریق عصاره و نیکوتین ۱۵ دقیقه ۲) زمان حد فاصل بین تزریق عصاره و نیکوتین ۳۰ دقیقه

۳) زمان حد فاصل بین تزریق عصاره و نیکوتین ٤۵ دقیقه

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.4.2.3.1]

در مقایسه نتایج میانگین زمان شروع و شدت تشنج دوزهای مختلف عصاره که ۳۰ دقیقه قبل از نیکوتین تزریق شده بودند، دوزهای ۶۰۰، ۸۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره در مقایسه با گروه کنترل، به طور معنی‌داری ($p<۰/۰۵$) میانگین زمان شروع تشنج را کاهش و میانگین زمان دوام تشنج را افزایش داد. در مقایسه نتایج میانگین زمان شروع، دوام و شدت تشنج، دوزهای مختلف عصاره که ۴۵ دقیقه قبل از نیکوتین تزریق شده بودند، دوزهای ۸۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری ($p<۰/۰۵$) میانگین زمان شروع تشنج را کاهش و میانگین زمان دوام تشنج را افزایش داد.

در رابطه با میزان مرگ و میر، صرفاً دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره زمانی که ۱۵ و ۳۰ دقیقه قبل از نیکوتین تزریق شد، به ترتیب موجب ایجاد ۱۲/۵٪ و ۲۵٪ مرگ و میر در موشها گشت، در حالیکه در گروههای دیگر، هیچگونه مرگ و میری مشاهده نشد.

بحث

از جمله خواصی که در طب سنتی برای گیاه بادرنجبویه در نظر گرفته شده است، خواص ضد تشنج، ضد اسپاسم و آرامبخش آن می‌باشد (۹و۷)، لذا در این مطالعه اثر آن بر روی تشنج ناشی از نیکوتین در مدل حیوانی مورد بررسی قرار گرفت. مقایسه نتایج حاصل از کاربرد دوزهای مختلف عصاره (۳۰ دقیقه قبل از نیکوتین تزریق داخل صفاقی شد)، با گروه کنترل (سرم فیزیولوژی + نیکوتین)، نشان داد که گیاه بادرنجبویه به صورت وابسته به دوز باعث تسهیل شروع تشنج و افزایش مدت دوام تشنج گشته که این تغییر صرفاً برای دوزهای ۶۰۰، ۸۰۰ و ۱۰۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم از عصاره در مقایسه با گروه کنترل، معنی‌دار بوده ($p<۰/۰۵$) درحالیکه در رابطه با کمیت شدت تشنج، اختلاف معنی‌دار نبود. تزریق همزمان عصاره و نیکوتین، در هیچکدام از کمیت‌های بررسی شده، اختلاف معنی‌داری با گروه کنترل نشان نداد که احتمالاً بدلیل جذب سریع نیکوتین و کندی جذب عصاره در هنگام تزریق همزمان آنها می‌باشد.

تزریق عصاره ۱۵ و ۴۵ دقیقه قبل از تزریق نیکوتین باعث کاهش زمان شروع تشنج و افزایش دوام تشنج گردید که میزان این تغییر کمتر از زمانی بود که عصاره ۳۰ دقیقه قبل از نیکوتین تزریق شد. اثر عصاره در هنگامی که ۱۵ دقیقه قبل از نیکوتین تزریق گشته در مقایسه با زمانی که ۳۰ دقیقه قبل از نیکوتین تزریق شده روی کمیت‌های زمان شروع و دوام تشنج کمتر بود که احتمالاً به دلیل کندی جذب عصاره می‌باشد. تزریق عصاره ۴۵ دقیقه قبل از نیکوتین نسبت به استفاده آن ۳۰ دقیقه قبل از تزریق نیکوتین بر میانگین زمان شروع تشنج و میانگین زمان دوام تشنج اثر کمتری داشت. احتمالاً دلیل این تفاوت فرصت بیشتر جهت انهدام و بی اثر شدن دارو می‌باشد.

در مطالعه حاضر در رابطه با میزان مرگ و میر، صرفاً دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از عصاره که ۱۵ و ۳۰ دقیقه قبل از نیکوتین تزریق شده بودند، به ترتیب موجب ۱۲/۵٪ و ۲۵٪ مرگ و میر در موشها گشته که نشانگر سمی بودن دارو در دوز بالا می‌باشد.

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که عصاره هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه موجب تسهیل شروع تشنج و افزایش دوام تشنج در موشهای سفید کوچک تحت تأثیر نیکوتین می‌گردد. باید یادآور شد که اثر تشنج زایی نیکوتین می‌تواند ناشی از اثر وقفه دهنده آن روی نروترانسمیتر مهاری نخاع یعنی گلیسین بوده و همچنین می‌تواند حاصل اثر تحریکی آن روی مراکز حرکتی از جمله هسته‌های قاعده‌ای مغز باشد. تزریق نیکوتین در ناحیه گلوبوس پالیدوس و یا جسم سیاه مغز در سگ و میمون موجب بروز تشنجات کلونیک می‌گردد(۱۶-۱۴).

با توجه به مطالب فوق، ممکن است مواد مؤثره گیاه بادرنجبویه اثر نیکوتین را در بدن تقلید کرده و موجب تسریع زمان شروع تشنج و افزایش مدت زمان دوام تشنج گردد. قابل ذکر است که ارائه مکانیسم اثر دقیق عصاره در تشدید و افزایش دوام تشنج ناشی از نیکوتین در حال حاضر ممکن نیست و دستیابی به این مهم نیاز به مطالعات فراوان بر روی مدل های مختلف حیوانی و در نهایت تجزیه عصاره و مطالعه اجزاء مختلف آن دارد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.4.2.3.1]

منابع

۱. ارضی ا، گله‌دار ف. بررسی دیدگاههای تازه در دارودرمانی اپی لپسی، انتشارات معاونت پژوهشی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، ۱۳۷۰؛ ۱: ۱٤و۹و٦.

۲. آقاخانی ر، دارا م. اصول طب داخلی هاریسون (بیماریهای مغزو اعصاب)، چاپ اول، انتشارات آینده سازان. ۱۹۹۱؛ ۱: ٦٥-۳٥۰.

۳. دانش ف. بیماریهای صرعی، چاپ اول، مرکز نشر، ۱۳٦۷؛ص: ۳.

4. Hopkins A, Appleton R. Epilepsy the facts, 2nd ed, Oxford University Press 1996; pp:1-3 ,6-8, 25-45,99-103.

5. Niedermeyer E. The Epilepsy (diagnosis and management), 1st ed, Urban and Schwarzenberg, Maryland, USA. 1990; pp: 18-23, 42.

٦. امینی غ. گیاهان دارویی سنتی ایران، جداول، ۱۳۷۰: ص: ۳-٤۱.

۷. میرحیدر ح. معارف گیاهی، چاپ اول، جداول، نشر فرهنگ اسلامی، ۱۳۷۲؛ ص: ٦-۱۷۰.

۸. توکلی صابری م ر. گیاهان دارویی، چاپ دوم، انتشارات روزبهانی، ۱۳٦٦؛ ص: ۱۳۰.

۹. زرگری ع. گیاهان دارویی، جلد چهارم، چاپ چهارم، انتشارات دانشگاه تهران، ۱۳٦۹؛ ٤(٤): ۸۱-۷۷.

10. Soulimani R, Fleurentin J, Mortier F, Misslin R, Derrieu G, Pelt JM. Neurotropic action of the hydroalcoholic extract of Melissa officinalis in the mouse. Planta Med 1991; 57: 105-9.

۱۱. نامدار م، مجتبائی م، سمسار م. دولپه های دارویی پیوسته گلبرگ، چاپ اول، نشر دانشگاه تهران، ۱۳٤۷، ص: ۲٤٤ و ۲۲٤ .

۱۲. زمان س. گیاهان دارویی، چاپ سوم، انتشارات قفنوس، ۱۳۷٤؛ ص: ۲۳۱.

13. Evans WS. Tearse and Evans Pharmacology, 14th ed. Saunders Company Limited, London 1996; p: 477.

14. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology, 4th ed, Churchill livingstone, England 1999; pp: 479-80.

15. Yang X, Criswell HE, Brese GR. Nicotine induced inhibition in medial septum involves of presynaptic nicotinic cholinergic receptors on GABA-containing neurons. J Pharmacol Exp Ther 1996; 276(2): 482-9.

16. Hart C, Ksir C. Nicotine effect on dopamine clearance in rat nucleus accumbens. J Neurochem 1996; 66 (1): 216-21.

** آدرس نویسنده مسئول: دانشگاه علوم پزشکی اهواز، دانشکده داروسازی، تلفن: ۳۳٦۰٤۲٥-۰٦۱۱.*

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.4.2.3.1]