





دانشگاه پیام نور تهران
دانشکده علوم پایه و کشاورزی

پایان نامه برای دریافت مدرک کارشناسی ارشد
رشته علوم جانوری
گروه زیست شناسی

عنوان پایان نامه:

مقایسه ی اثر ضد تشنجی عصاره هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه و فنی

توئین در موش صحرایی نر

الهه گرگیچ

استاد راهنما

جناب آقای دکتر غلامرضا کمیلی

استاد راهنما همکار

سرکارخانم دکتر زهرا ذاکری

استاد مشاور

سرکار خانم دکتر سهیلا ابراهیمی

اسفند ۹۰

گواهی اصالت، نشر و حقوق مادی و معنوی اثر

اینجانب الهه گرگیچ دانشجوی ورودی سال ۱۳۸۸ مقطع کارشناسی ارشد رشته علوم جانوری گواهی می‌نمایم چنانچه در پایان نامه خود از فکر، ایده و نوشته دیگری بهره گرفته‌ام با نقل قول مستقیم یا غیر مستقیم منبع و ماخذ آن را نیز در جای مناسب ذکر کرده‌ام. بدیهی است مسئولیت تمامی مطالبی که نقل قول دیگران نباشد بر عهده خویش می‌دانم و جوابگوی آن خواهم بود.

دانشجو تأیید می‌نماید که مطالب مندرج در این پایان نامه (رساله) نتیجه تحقیقات خودش می‌باشد و در صورت استفاده از نتایج دیگران مرجع آن را ذکر نموده است.

نام و نام خانوادگی دانشجو: الهه گرگیچ

تاریخ و امضاء: ۹۰/۱۲/۱



اینجانب الهه گرگیچ دانشجوی ورودی سال ۱۳۸۸ مقطع کارشناسی ارشد رشته علوم جانوری گواهی می‌نمایم چنانچه برای پایان نامه خود اقدام به انتشار مقاله، کتاب، و ... نمایم ضمن مطلع نمودن استاد راهنما، با نظر ایشان نسبت به نشر مقاله، کتاب، و ... و به صورت مشترک و با ذکر نام استاد راهنما مبادرت نمایم.

نام و نام خانوادگی دانشجو: الهه گرگیچ



تاریخ و امضاء: ۹۰/۱۲/۱

کلیه حقوق مادی مترتب از نتایج مطالعات، آزمایشات و نوآوری ناشی از تحقیق موضوع این

پایان نامه متعلق به دانشگاه پیام نور می‌باشد.

تقدیم به اسطوره های زندگیم

پدر بزرگوارم

شما بی که سعادت امروز شمره ایست از عمری زحمت که بی توقع نثارم نمودید.

مادرم بزرگوارم

آنکه آیه عشق، محبت، ایثار و فداکاری بود و دعای خیرش راز موفقیتیم.

تقدیم به همسرم

که وجودش برایم گرانباترین هدیه خداوندیست و همواره امید قلمم و یاریگر دستانم بوده است.

تقدیم به

برادر و خواهران عزیزم که یادشان همواره پشتوانه راهم می باشد.

تقدیم به ستاره درخشان زندگیم

میرم

پاس یزدان خدای مهربان که با الطاف و مهربانی هایش، این مسیر سخت را بر من هموار کرد.

پاسگذارم

از استاد بزرگوارم جناب آقای دکتر غلام رضا کیمی که در تمامی مراحل پایان نامه بار، نمودهای ارزشمند خود را در اینجانب را راهنمایی کرده اند.

پاسگذارم

از اساتید محترم سرکار خانم دکتر زهرا ذاکری و سرکار خانم دکتر سهیلا ابراهیمی به پاس لطف و راهنماییهایشان

پاسگذارم

از جناب آقای مهندس امین آذسا که با الفاظ و بازی کلمات نمی توانم مهربانی هایش و راهنماییهایش را، بخصوص در بخش نرم افزار کامپیوتری

پاسگذارم.

با تشکر فراوان از سرکار خانم دکتر نصیری، اسادی که اندیشیدن را به من آموختند اندیشه ها را

چکیده :

سابقه و هدف : صرع یکی از رایج ترین اختلالات عصبی در انسان می باشد و گیاه بادرنجبویه برای درمان بیماری صرع مورد استفاده قرار می گیرد. لذا در این کار تجربی اثر پیش درمانی با عصاره هیدرالکلی گیاه و مقایسه آن با داروی فنی توئین در جلوگیری از روند تشنجات صرعی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها : در این تحقیق ۶ گروه ۸ تایی موش صحرایی بالغ نر نژاد wister در محدوده وزنی 180 ± 30 استفاده شد. حیوانات ۳۰ دقیقه قبل از تزریق داخل صفاقی پنتیلن تترازول (90mg/kg) برای القا تشنج، تحت تزریق داخل صفاقی دوزهای 25 و 50 و 100 و 200 عصاره هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه (*Melissa officinalis*) ، گروه کنترل مثبت داروی انتخابی فنی توئین 5mg/kg و گروه کنترل $0/5$ میلی لیتر سرم فیزیولوژی استریل قرار گرفتند، به منظور ایجاد صرع فاکتورهای مرحله صفر (عدم پاسخ)، 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 (مرگ و میر) مورد بررسی قرار گرفت. جهت مقایسه میانگین زمانهای وقوع مراحل مختلف از آزمون آنالیز واریانس و آزمون توکی استفاده شد.

یافته ها : تزریق دوزهای عصاره 50 و 100 و 200mg/kg باعث افزایش زمان شروع حملات کلونیک ($p < 0.001$) و افزایش زمان شروع حملات تونیک ($p < 0.001$) 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 ($P < 0.005$) و زمان شروع حملات تونیک ($P < 0.005$) را بیشتر به تاخیر انداخته است تزریق این دوز از عصاره همچنین باعث کاهش مدت دوام حملات تونیک ($p < 0.006$) نسبت به گروه کنترل منفی شده است.

نتیجه گیری : نتایج حاصل از این مطالعه نشان می دهد که تجویز عصاره هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه نیم ساعت قبل از القاء تشنج، باعث کاهش علایم تشنج ناشی از تزریق PTZ می گردد و اثر ضد تشنجی آن در دوز 100mg/kg قابل مقایسه با داروی فنی توئین بوده و در مواردی حتی نتایج بهتری نسبت به فنی توئین ظاهر شد.

واژه های کلیدی : گیاه بادرنجبویه ، تشنج ، فنی توئین ، پنتیلن تترازول ، موش صحرایی

صفحه	عنوان
۱	مقدمه.....
فصل اول : کلیات	
۷	۱-۱-۱-صرع.....
۸	۱-۲- تقسیم بندی صرع.....
۹	۱-۳- صرع موضعی.....
۹	۱-۳-۱- صرع موضعی حرکتی بدون انتشار.....
۹	۱-۳-۲- صرع حسی موضعی.....
۱۰	۱-۴- صرع عمومی.....
۱۰	۱-۴-۱- صرع کوچک.....
۱۰	۱-۴-۱-۱- انواع دیگر صرع کوچک.....
۱۰	۱-۴-۲- ابسانس دائم یا پتی مال استاتوس.....
۱۱	۱-۴-۳- صرع گراندمال.....
۱۱	۱-۴-۳-۱- مرحله تونیک.....
۱۱	۱-۴-۳-۲- مرحله کلونیک.....
۱۲	۱-۴-۳-۳- مرحله اغماء.....
۱۲	۱-۴-۴- انواع دیگر تشنجهای ژنرالیزه.....
۱۲	۱-۵- صرع با علت ناشناخته.....
۱۳	۱-۶- بیماریهای صرعی.....

- ۱-۶-۱- صرع اصیل..... ۱۳
- ۱-۶-۲- صرع علامتی..... ۱۳
- ۱-۷- شیوع و بروز..... ۱۳
- ۱-۸- اتیولوژی..... ۱۴
- ۱-۹- پاتوفیزیولوژی صرع..... ۱۵
- ۱-۱۰- عوامل موثر در صرع..... ۱۷
- ۱-۱۰-۱- علل مربوط به سن..... ۱۷
- ۱-۱۰-۲- علل ژنتیکی صرع..... ۱۸
- ۱-۱۰-۲-۱- جنبه ژنتیکی صرع ایدیوپاتیک..... ۱۹
- ۱-۱۱- مکانیسم های ایجاد صرع..... ۲۰
- ۱-۱۱-۱- مکانیزم مولکولی صرع..... ۲۱
- ۱-۱۱-۲- نوروترانسمیترهای درگیر در صرع..... ۲۱
- ۱-۱۱-۲-۱- گابا..... ۲۱
- ۱-۱۱-۲-۲- نوروآدرنالین..... ۲۳
- ۱-۱۱-۲-۳- دوپامین..... ۲۵
- ۱-۱۲- انتقال دهنده های تحریکی..... ۲۵
- ۱-۱۳- ایجاد مهار در کانون صرعی..... ۲۶
- ۱-۱۳-۱- آدنوزین..... ۲۷
- ۱-۱۳-۲- کانالهای یونی..... ۲۸
- ۱-۱۴- مهار پس از تشنج..... ۲۸
- ۱-۱۵- ویژگی مدل های آزمایشگاهی صرع..... ۲۹
- ۱-۱۶- پنتیلن تترازول..... ۳۰

- ۱۷-۱- داروهای مورد استفاده در بیماری صرع..... ۳۰
- ۱-۱۷-۱- داروی فنی توئین..... ۳۳
- ۱۸-۱- درمان جدید با تحریک عصب واگ..... ۳۵
- ۱۹-۱- درمان جراحی در صرع..... ۳۶
- ۲۰-۱- گیاه بادرنجبویه..... ۳۷
- ۱-۲۰-۱- تاریخچه گیاه بادرنجبویه..... ۳۷
- ۲-۲۰-۱- مشخصات گیاه بادرنجبویه..... ۳۸
- ۳-۲۰-۱- ترکیبات شیمیایی گیاه بادرنجبویه..... ۳۹
- ۴-۲۰-۱- خواص درمانی گیاه بادرنجبویه..... ۴۰
- ۵-۲۰-۱- خواص برگ گیاه بادرنجبویه..... ۴۱
- ۶-۲۰-۱- روغن گیاه بادرنجبویه..... ۴۲
- ۷-۲۰-۱- جوشانده یا شربت گیاه بادرنجبویه..... ۴۲
- ۸-۲۰-۱- دم کرده گیاه بادرنجبویه..... ۴۳
- ۹-۲۰-۱- مواد عناصر غذایی مورد نیاز گیاه بادرنجبویه..... ۴۴

فصل دوم (ابزارها و روش ها)

- ۱-۲- دستگاههای مورد استفاده..... ۴۵
- ۲-۲- وسایل مورد استفاده..... ۴۵
- ۳-۲- مواد مورد استفاده..... ۴۶
- ۴-۲- تهیه محلولهای مورد نیاز..... ۴۶
- ۱-۴-۲- تهیه عصاره هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه..... ۴۶
- ۲-۴-۲- تهیه محلول فنی توئین..... ۵۱

- ۲-۴-۳- تهیه محلول پنتیلین تترازول..... ۵۱
- ۲-۵- حیوانات آزمایشگاهی ، رژیم غذایی، شرایط لازم جهت نگهداری..... ۵۱
- ۲-۶- روش کار..... ۵۲
- ۲-۷- روش آماری..... ۵۴

فصل سوم : نتایج و یافته ها

- ۳-۱- تاثیر تجویز داروی فنی توئین بر بروز رفتارهای صرعی..... ۵۶
- ۳-۲- تاثیر تجویز عصاره هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه با دوز 25mg/kg بر بروز رفتارهای صرعی در مقایسه با گروههای کنترل..... ۵۶
- ۳-۳- تاثیر تجویز عصاره هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه با دوز 50mg/kg بر بروز رفتارهای صرعی در مقایسه با گروههای کنترل..... ۵۷
- ۳-۴- تاثیر تجویز عصاره هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه با دوز 100mg/kg بر بروز رفتارهای صرعی در مقایسه با گروههای کنترل..... ۵۷
- ۳-۵- تاثیر تجویز عصاره هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه با دوز 200mg/kg بر بروز رفتارهای صرعی در مقایسه با گروههای کنترل..... ۵۸
- ۳-۶- مقایسه میانگین زمان شروع حملات کلونیک تشنج ناشی از تزریق PTZ در گروههای مورد مطالعه..... ۵۹
- ۳-۷- مقایسه میانگین تعداد حملات کلونیک تشنج ناشی از تزریق PTZ در گروههای مورد مطالعه..... ۶۰

۳-۸- مقایسه میانگین زمان شروع حملات تونیک تشنج ناشی از تزریق PTZ در

گروه‌های مورد مطالعه..... ۶۱

۳-۹- مقایسه میانگین مدت دوام حملات تونیک تشنج ناشی از تزریق PTZ در

گروه‌های مورد مطالعه..... ۶۲

۳-۱۰- مقایسه میانگین مرگ و میر تشنج ناشی از تزریق PTZ در

گروه‌های مورد مطالعه..... ۶۳

فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری و ارایه پیشنهادات

۴-۱- بحث..... ۶۶

۴-۲- نتیجه گیری..... ۶۸

۴-۲- پیشنهادات..... ۷۰

فهرست منابع..... ۷۱

فهرست اشکال

عنوان	صفحه
شکل ۱-۱- گیاه بادرنجبویه.....	۳۷
شکل ۱-۲- ترازو و مقدار آسیاب شده گیاه.....	۴۷
شکل ۲-۲- دستگاه سوکسله و شروع عصاره گیری.....	۴۸
شکل ۳-۲- دستگاه سوکسله بعد از عصاره گیری.....	۴۹
شکل ۴-۲- شکل عصاره صاف شده در دستگاه فور.....	۵۰
شکل ۵-۲- عصاره خشک شده بعد از ۲۴ ساعت.....	۵۰
شکل ۶-۲- نحوه نگهداری رت ها (لانه حیوانات).....	۵۱
شکل ۷-۲- محفظه پلکسی گلاس جهت بررسی رفتار صرعی موش.....	۵۴

فهرست جدول

صفحه	عنوان
۵۸.....	جدول ۱-۳- مقایسه پارامترهای (میانگین \pm انحراف معیار) مختلف تشنج ناشی از تزریق PTZ در گروههای مورد مطالعه.....
۶۴.....	جدول ۲-۳- مقایسه میزان مرگ و میر ناشی از تزریق PTZ در گروههای مورد مطالعه.....

نمودار ۱-۳- مقایسه میانگین زمان شروع حملات کلونیک تشنج ناشی از تزریق PTZ در گروه‌های مورد مطالعه.....	۵۹
نمودار ۲-۳- مقایسه میانگین تعداد حملات کلونیک تشنج ناشی از تزریق PTZ در گروه‌های مورد مطالعه.....	۶۰
نمودار ۳-۳- مقایسه میانگین زمان شروع حملات تونیک تشنج ناشی از تزریق PTZ در گروه‌های مورد مطالعه.....	۶۱
نمودار ۴-۳- مقایسه میانگین مدت دوام حملات تونیک تشنج ناشی از تزریق PTZ در گروه‌های مورد مطالعه.....	۶۲

مقدمہ

بیماری صرع شایع ترین اختلال عصبی پس از سکته مغزی است. بر اساس آمار موجود شیوع صرع در دنیا در حدود ۰/۵ درصد است که این رقم در کودکان به ۱/۵ درصد می رسد (محمودی، ۸۸:۱۳۸۰). این بیماری به اشکال مختلف در انسان ظاهر می گردد. در این بیماری عمل مغز دچار اختلال می گردد (محمودی، ۸۸:۱۳۸۰). صرع بوسیله فعالیت بیش از حد کنترل نشده قسمتی یا تمام سیستم عصبی مرکزی مشخص می شود، در شخصی که مستعد صرع است هنگامیکه سطح پایه تحریک پذیری سیستم عصبی از آستانه بحرانی معینی بالاتر می رود، حملات صرعی بوجود می آیند (گایتون، ۱۳۷۸:۱۱۳۰).

صرع را براساس تظاهرات کلینیکی می توان به دو نوع عمده تقسیم کرد. صرع عمومی و صرع کانونی^۱ یا فوکال (گایتون، ۱۳۷۸:۱۱۳۰).

صرع عمومی بوسیله تخلیه های نورونی فوق العاده شدید در تمام نواحی مغز (در قشر مغز، در قسمت های عمقی نیمکره های مغزی و حتی در تنه مغزی و تالاموس) مشخص می گردد. همچنین تخلیه هایی در تمام مسیر بداخل نخاع انتقال یافته و موجب تشنجات تونیک عمومی در سراسر بدن می شوند و این صرع موسوم به تشنجات تونیک-کلونیک می باشد (گایتون، ۱۳۷۸:۱۱۳۳).

یکی از انواع صرع عمومی، صرع غیابی^۲ بوده که بطور تقریباً یقین سیستم فعال کننده مغزی تالاموسی - قشری پایه را در برمی گیرد. در این صرع فرد مبتلا معمولاً ۳ تا ۳۰ ثانیه ناخودآگاهی یا کاهش خودآگاهی را تجربه کرده و بلافاصله بدنبال آن بازگشت خودآگاهی و از سرگیری فعالیت های قبلی امکان پذیر می شود (گایتون، ۱۳۷۸:۱۱۳۳). صرع فوکال می تواند تقریباً هر قسمتی از مغز و نواحی محدود قشر مغز تا تشکیلات عمقی نیمکره های مغز و تنه مغزی را مبتلا سازد. یکی از انواع

1 - Partial epilepsy

2 - absence

صرع فوکال موسوم به صرع سایکوموتور بوده که ممکن است موجب بروز یکی یا چند علامت بالینی زیر گردد.

۱- یک مرحله کوتاه فراموشی

۲- اضطراب و ناراحتی و ترس ناگهانی

۳- یک لحظه تکلم نامفهوم یا زمزمه یک عبارت بی معنی تکراری

۴- یک عمل حرکتی برای حمله کردن به شخص دیگری (گایتون , ۱۳۷۸:۱۱۳۲).

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 (بروشکی , ۱۳۸۲:۱۴). 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، پایا، دارای ساقه چهارگوش کم و بیش پوشیده از کرکهای غده ای یا ساده است (بروشکی , ۱۳۸۲:۱۵). این گیاه بومی مناطق مدیترانه است و در اروپا و آسیا نیز انتشار دارد و در ایران نیز می روید. برگهای این گیاه ۱/۵ تا ۲۵ درصد اسانس روغنی دارند. این اسانس روغنی معروف به اسانس ملیس بوده که حاوی ۵/۰ درصد الدهید و الکل ترپنی است، بقیه اجزاء شامل اسیدهای فنلی ، تری ترین ها، تانن ها، فلانوئیدها می باشند. در طب سنتی از برگهای این گیاه به عنوان معرق، محرک معده، ضداسپاسم، ضدنفخ، ضدتشنج و ضدحملات هیستریک و ضد استفراغ و استحکام دهنده لثه و بسیاری دیگر از امراض استفاده می شود (ارضی , ۱۳۸۰:۱۰۷). تاکنون تحقیقاتی در مدل‌های حیوانی بر روی اثرات آرام بخشی و ضد درد و خواب آوری این گیاه صورت گرفته است.

گزارش شده مصرف عصاره آبی گیاه بادرنجبویه در موش سفید آزمایشگاهی توانسته است زمان تشنج، طول مدت تشنج و درصد مرگ و میر ۲۴ ساعته را تا حدود زیادی کاهش دهد (بروشکی ، ۱۳۸۲).

همچنین نشان داده شده که پیش درمانی با عصاره پرکوله گیاه بادرنجبویه علایم تشنج ناشی از تزریق پنتیلن تترازول را در موش صحرایی کاهش می دهد (محمودی، ۱۳۸۰:۹۰).

البته گزارشات متناقضی نیز وجود دارد. گزارش شده که مصرف عصاره هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه می تواند باعث افزایش دوام و شروع تشنج ناشی از نیکوتین گردد (ارضی ، ۱۳۸۰:۱۰۷).

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 توئین مقایسه می گردد.

فرضیه های تحقیق

۱- مصرف عصاره هیدرالکلی گیاه بادرنجبویه موجب به تعویق افتادن زمان شروع تشنج کلونیک در حیوانات آزمایشگاهی می شود.

۲- مصرف عصاره هیدرالکلی گیاه بادرنجبویه تعداد حملات میوکلونیک را در حیوانات آزمایشگاهی کاهش می دهد.

۳- مصرف عصاره هیدرالکلی گیاه بادرنجبویه زمان شروع حملات تونیک را در حیوانات آزمایشگاهی به تاخیر می اندازد.

۴- مصرف عصاره هیدرالکلی گیاه بادرنجبویه مدت دوام حملات تونیک - کلونیک را در حیوانات آزمایشگاهی کاهش می دهد.

۵- مصرف عصاره هیدرالکلی گیاه بادرنجبویه میزان مرگ و میر ناشی از تشنج را در حیوانات آزمایشگاهی کاهش می دهد.

هدف های تحقیق

- ۱- تعیین و مقایسه زمان شروع حملات تشنجی کلونیک در گروههای مختلف
- ۲- تعیین و مقایسه تعداد حملات میوکلونیک در گروههای مختلف
- ۳- تعیین و مقایسه زمان شروع حملات تشنج عمومی تونیک- کلونیک در گروههای مختلف
- ۴- تعیین و مقایسه مدت دوام حملات تشنج عمومی تونیک- کلونیک در گروههای مختلف
- ۵- تعیین و مقایسه میزان مرگ و میر در گروههای مختلف

فصل اول

کلیات