بررسی اثر ضدتشنجی سرشاخه‌های علف‌چای (*Hypericum perforatum* L.) در موش

حسین حسین‌زاده[1*], غلامرضا کریمی[2]، میثم رخشانی‌زاده[3]

۱- استاد گروه فارماکودینامی و سم‌شناسی، مرکز تحقیقات علوم دارویی پژوهشکده بوعلی و دانشکده داروسازی مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۲- استادیار گروه فارماکودینامی و سم‌شناسی، دانشکده داروسازی مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۳- داروساز

*آدرس مکاتبه: مشهد، دانشکده داروسازی، صندوق‌پستی: ۹۱۷۷۵-۱۳۶۵

تلفن: ۸۶۲۳۲۵۲ (۰۵۱۱)، نمابر: ۸۶۲۳۲۵۱ (۰۵۱۱)

پست الکترونیک: hosseinzadehh@yahoo.com

چکیده

در این مطالعه، اثرات ضدتشنجی عصاره‌های آبی و الکلی سرشاخه‌های علف‌چای مورد بررسی قرار گرفت. برای این منظور از دو روش آزمون تشنجی پنتیلن تترازول و الکتروشوک به ترتیب به عنوان مدل‌های تجربی ایجاد صرع کوچک و بزرگ در موش استفاده شد. در آزمون پنتیلن تترازول، تزریق داخل صفاقی عصاره‌های آبی (۱-۰/۴ گرم بر کیلوگرم) و الکلی (۱ گرم بر کیلوگرم) علف‌چای موجب افزایش زمان شروع تشنج و درصد محافظت از مرگ و میر گردید. در آزمون الکتروشوک این گیاه نتوانست مدت زمان تشنج را کاهش دهد. در آزمون پنتیلن تترازول، L-NAME (۱۰-۱ mg/kg, i.p.) باعث مهار طولانی کردن زمان شروع تشنج شد.

نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که عصاره‌های آبی و الکلی سرشاخه‌های علف‌چای می‌تواند در صرع کوچک کارایی داشته باشد. احتمالاً قسمتی از اثر ضدتشنجی عصاره‌های آبی و الکلی این گیاه از طریق مسیر نیتریک اکساید صورت می‌گیرد.

گل‌واژگان: علف‌چای، اثر ضد تشنجی، پنتیلن تترازول، الکتروشوک، نیتریک اکساید، گیاهان دارویی

مقدمه

گیاه علف‌چای (*Hypericum perforatum* L.) با نام‌های مختلف هوفاریقون، گل راعی و چای کوهی گیاهی چند ساله، علفی و با برگ‌های متقابل بیضی کمی دراز است [۱]. این گیاه دارای اثرات فارماکولوژیکی متعددی از جمله اثرات ضددرد و ضدالتهاب، ضدتومور، ضدفراموشی، ضداضطراب، ضدزخم معده و ضداکسیدانت است [۹، ۸، ۷، ٦، ٥، ٤، ۳، ۲]. یکی از اثرات اصلی این گیاه فعالیت ضدافسردگی است که تحقیقات وسیع پایه و بالینی در مورد آن صورت گرفته است [۱۰،۱۱،۱۲].

در طب سنتی علف‌چای جهت بیماری‌های مختلف از جمله ناراحتی عصبی - روانی همانند هیستری، صرع، حالات تشنجی، عدم تعادل عصبی، سردردهای عصبی و میگرنی، دردهای عصبی صورت و عصب سیاتیک استفاده می‌شود [۱۳]. با توجه به تاکید طب سنتی مبنی بر اثر ضدتشنجی این گیاه، در این تحقیق جهت مستند کردن و تایید این فعالیت، اثر ضدتشنج گیاه علف چای در دو مدل ضد تشنجی یعنی آزمون مترازول و الکتروشوک مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار

حیوان

موش‌های نر BALB/c با محدوده وزنی ۲۵-۲۰ گرم که از مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی موسسه رازی تهیه شده بودند، مورد استفاده قرار گرفتند. این حیوانات در شرایط گردش روشنایی/تاریکی ۱۲/۱۲ ساعت در دمای ۲ ± ۲۱ درجه سانتی‌گراد و با دسترسی آزاد به آب و غذا در اتاق حیوانات نگهداری گردیدند.

مواد

پودر پنتیلن تترازول، L-NAME (Sigma) و آمپول دیازپام (تولید دارو) در این تحقیق مورد استفاده قرار گرفت. کلیه داروها در محلول سالین ایزوتونیک (۰/۹ درصد NaCl) حل شدند.

کلیه تزریقات به صورت داخل صفاقی و حجم تزریق حداکثر برابر با ۱۰g /۰/۱ ml وزن موش بوده است. در صورت تزریق بیش از یک دارو به صورت داخل صفاقی، محلهای جداگانه‌ای در سطح شکمی حیوان در نظر گرفته شد.

عصاره گیری از گیاه

الف- تهیه جوشانده آبی

۱۰ گرم پودر گیاه را به ۱۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر در حال جوشیدن افزوده، مخلوط را به مدت ۲۰ دقیقه در حالی‌که به آرامی می‌جوشید هم زده و آنگاه توسط کاغذ صافی و قیف بوخنر صاف شد. سپس در دستگاه حذف حلال در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد و فشار پایین تغلیظ و در داخل آون با حرارت ٤۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲٤ ساعت خشک گردید.

ب- تهیه عصاره الکلی

عصاره‌گیری به روش خیساندن انجام شد. ٥۰ گرم پودر گیاه در ٦۰۰ میلی لیتر اتانل ۸۰ درجه به مدت ۳ روز خیسانده و سپس مخلوط حاصل صاف گردید. آنگاه عصاره در دمای ٦۰ درجه سانتی‌گراد و فشار پایین تغلیظ شد و در آون با حرارت ٤۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲٤ ساعت خشک گردید.

فعالیت ضد تشنجی

آزمون تشنجی پنتیلن تترازول [۱۴]

جهت این منظور ۱۱ گروه (حاوی ۱۰ سر موش) حیوان انتخاب شدند:

- ٤ گروه عصاره آبی و ٤ گروه عصاره الکلی گیاه به صورت داخل صفاقی با دوزهای ۰/۱، ۰/٤، ۰/۷ و

۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم، نیم‌ساعت (عصاره الکلی) و ۱ ساعت (عصاره آبی) با توجه به آزمایش‌های اولیه قبل از تجویز پنتیلن تترازول (۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم, داخل صفاقی) به موش‌ها تزریق شد.

- یک گروه جهت کنترل مثبت، دیازپام (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) دریافت نمودند.
- یک گروه به عنوان کنترل منفی، نرمال سالین دریافت نمودند.

به منظور بررسی فعالیت عصاره‌های گیاه بر نیتریک اکساید ۱۰ گروه در نظر گرفته شد:

- یک گروه به عنوان کنترل منفی، نرمال سالین دریافت نمودند.
- سه گروه جهت عصاره آبی (۱ گرم بر کیلوگرم) همراه با L-NAME با دوزهای ۱، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و سه گروه جهت عصاره الکلی (۱ گرم بر کیلوگرم) همراه با L-NAME با دوزهای ۱، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم انتخاب شدند.
- سه گروه جهت L-NAME با دوزهای ۱، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم انتخاب شدند. L-NAME، ۷۵ دقیقه قبل از پنتیلن تترازول تزریق شد.

پس از تزریق پنتیلن تترازول، زمان شروع تشنج کلونیک و درصد محافظت از مرگ و میر گزارش گردید.

آزمون تشنجی الکتروشوک [۱۴]

جهت این منظور ۱۱ گروه (حاوی ۱۰ سر موش) حیوان انتخاب شدند:

- ٤ گروه عصاره آبی و ٤ گروه عصاره الکلی گیاه به صورت داخل صفاقی با دوزهای ۰/۱، ۰/٤، ۰/۷ و ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم، نیم ساعت (عصاره الکلی) و ۱ ساعت (عصاره آبی) با توجه به آزمایش‌های اولیه قبل از تحریک الکتریکی به موش‌ها تزریق شد.
- به ۱ گروه دیازپام تزریق گردید دیازپام با دوزهای ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم، نیم ساعت قبل از شروع آزمون به موش‌های گروه کنترل تجویز شد.
- دو گروه به عنوان گروه نرمال سالین، جهت هر عصاره انتخاب شدند.

تحریکی الکتریکی با جریان متناوب ۵۰ هرتز و شدت ۱۵۰ میلی آمپر به مدت ۰/۲ ثانیه از طریق الکترودهایی که به گوش حیوان وصل شده بود، ایجاد شد. قبل از اتصال الکترودها، گوش‌های حیوان با محلول نرمال سالین خیس گردید. در این آزمون، مدت زمان تشنج تونیک (کشش اندام‌های عقبی حیوان) و درصد محافظت از تشنج گزارش شد.

محاسبه ED_{50}

به منظور محاسبه دوزی از دارو که در ۵۰ درصد حیوانات مورد مطالعه، اثرات ضدتشنجی داشته است (ED_{50}) از برنامه کامپیوتری PCS و بر اساس روش «ویلکوکسون» و «لچفیلد» استفاده شد.

تجزیه و تحلیل آماری

داده‌ها به صورت میانگین ± خطای معیار برای هر گروه آزمایش گزارش گردید. سپس به منظور بررسی وجود یا عدم وجود اختلاف بین میانگین بیش از دو گروه، از آزمون آنالیز واریانس (ANOVA) و به دنبال آن، آزمون Tukey-Kramer استفاده شد. برای مقایسه درصد حفاظت از مرگ از آزمون Fisher استفاده گردید. نتایجی که دارای ارزش «پی» کوچکتر از ۰/۰۵ بود ($p<0/05$)، به عنوان نتایج معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

از ۲۰ گرم پودر گیاه در عصاره‌های آبی و الکلی به ترتیب ٤/۱ و ٤/۹ گرم عصاره خشک به دست آمد. حداکثر دوز قابل تحمل و LD_{50} عصاره آبی به ترتیب ۱ گرم بر کیلوگرم و (٤/٦-۲/۳) ۳/۲۵ گرم بر کیلوگرم بود.

عصاره الکلی علف چای به ترتیب دارای حداکثر دوز قابل تحمل و LD_{50} به ترتیب ۱ گرم بر کیلوگرم و (۲/۲-٤/۱) ۳ گرم بر کیلوگرم بود.

عصاره آبی با دوزهای ۱-۰/٤ گرم بر کیلوگرم زمان شروع تشنج را به طور معنی‌دار در آزمون مترازول نسبت به گروه کنترل افزایش داد. در بالاترین دوز، محافظت در برابر مرگ و میر نیز معنی‌دار بود (جدول شماره ۱).

عصاره آبی در آزمون الکتروشوک اثرات ضدتشنجی نشان نداد (جدول شماره ۲). در آزمون مترازول عصاره الکلی با دوزهای ۱-۰/٤ گرم بر کیلوگرم مانند عصاره آبی موجب افزایش زمان شروع تشنج شد. این عصاره همچنین با دوز ۱ گرم بر کیلوگرم باعث محافظت در برابر مرگ و میر ناشی از پنتیلن تترازول شد (جدول شماره ۳).

عصاره الکلی نیز مانند عصاره آبی در آزمون الکتروشوک اثرات ضد تشنجی نشان نداد (جدول شماره ٤).

L-NAME در دوزهای ۱۰-۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت وابسته به دوز باعث کاهش اثر ضدتشنجی عصاره‌های آبی و الکلی شد (جدول شماره ۵).

جدول شماره ۱- اثر ضدتشنجی عصاره آبی سرشاخه‌های گل‌دار علف چای در موش به روش آزمون مترازول

محلول تزریقی	دوز	زمان شروع تشنج Mean ± SEM (sec)	درصد محافظت از مرگ طی ۳۰ دقیقه	درصد محافظت از مرگ طی ۲۴ ساعت
نرمال سالین	۱۰ ml/kg	۱٦٤/۲± ۳۸/۱	۰	۰
دیازپام	۱ mg/kg	***۱۲۱٦/۷ ± ۱۷/۵***	***۸۰	***۸۰
عصاره آبی	۰/۱ g/kg	٤٦۱/۲ ± ۹٤/۵	۱۰	۱۰
	۰/٤ g/kg	**٦۲۹/۳ ± ۱۱۵/۰**	۲۰	۱۰
	۰/۷ g/kg	**٦٦۲/۲ ± ۱۰۵/۰**	۲۰	۲۰
	۱ g/kg	***۹۲۵/۳ ± ۱۰۰/۳***	*۵۰	*۵۰

N= ۱۰، Mean ± SEM: زمان شروع حمله ثانویه ± خطای معیار بر حسب ثانیه

مقایسه با کنترل نرمال سالین: ۰/۰۱ >p** و ۰/۰۰۱ >p*** آزمون Tukey-Kramer

نوع تزریق: داخل صفاقی، آزمون برای مقایسه درصد محافظت از مرگ: Fisher

جدول شماره ۲- اثر ضدتشنجی عصاره آبی سرشاخه‌های گل‌دار علف چای در موش توسط آزمون الکتروشوک

محلول تزریقی	دوز	زمان تشنج Mean ± SEM (sec)	درصد محافظت از حمله (کشش اندام عقبی)
نرمال سالین	۱۰ ml/kg	۱٦/۹ ± ۰/٦۵	۰
دیازپام	۱ mg/kg	***۱۲/٤ ± ۰/۹۲	*۵۰
عصاره آبی	۰/۱ g/kg	۱٦/۷ ± ۰/۵۱	۰
	۰/٤ g/kg	۱٦/۰ ± ۰/٦۱	۰
	۰/۷ g/kg	۱۵/۳ ± ۰/۵٦	۰
	۱ g/kg	۱۵/۹ ± ۰/٤۵	۱۰

N= ۱۰، Mean ± SEM (sec): میانگین زمان کشش اندام عقبی ± انحراف معیار بر حسب ثانیه

مقایسه با کنترل نرمال سالین: ۰/۰۰۱ >p*** آزمون Tukey-Kramer

نوع تزریق: داخل صفاقی، آزمون برای مقایسه درصد محافظت از مرگ و حمله: Fisher

جدول شماره ۳- اثر ضدتشنجی عصاره اتانولی سرشاخه‌های گل‌دار علف چای در موش به روش آزمون مترازول

محلول تزریقی	دوز	زمان شروع تشنج Mean ± SEM (sec)	درصد محافظت از مرگ طی ۳۰ دقیقه	درصد محافظت از مرگ طی ۲۴ ساعت
نرمال سالین	۱۰ ml/kg	۱٦٤/۲± ۳۸/۱	۰	۰
دیازپام	۱ mg/kg	***۱۲۱٦/۷ ± ۱۷/۵	***۸۰	***۸۰
عصاره اتانولی	۰/۱ g/kg	***٦٦٦/۹ ± ۱۱۰/۰	۲۰	۱۰
	۰/٤ g/kg	***۸۵۷/۱ ± ۹۵/۰	۳۰	۲۰
	۰/۷ g/kg	***۸۲۷/۹ ± ۱۰۲/۷	۳۰	۳۰
	۱ g/kg	***۱۰۵۲/٦ ± ٦۹/۰	**٦۰	**٦۰

N= ۱۰، Mean±SEM: میانگین زمان شروع حمله ثانویه ± خطای معیار بر حسب ثانیه

مقایسه با کنترل نرمال سالین: ۰/۰۰۱ >p*** آزمون Tukey-Kramer

نوع تزریق: داخل صفاقی، آزمون برای مقایسه درصد حفاظت از مرگ: Fisher

جدول شماره ۴- اثر ضد تشنجی عصاره اتانولی سرشاخه‌های گل‌دار علف چای در موش توسط آزمون الکتروشوک

محلول تزریقی	دوز	زمان تشنج Mean ± SEM (sec)	درصد محافظت از حمله (کشش اندام عقبی)
نرمال سالین	۱۰ ml/kg	۱٦/۹ ± ۰/٦۵	۰
دیازپام	۱ mg/kg	***۱۲/٤ ± ۰/۹۲	*۵۰
عصاره اتانولی	۰/۱ g/kg	۱٦/۱ ± ۰/۵۸	۰
	۰/٤ g/kg	۱۵/۹ ± ۰/۵٤	۰
	۰/۷ g/kg	۱۵/٦ ± ۰/۵۰	۱۰
	۱ g/kg	۱۵/۳ ± ۰/۵۲	۱۰

N= ۱۰، Mean ± SEM : میانگین زمان کشش اندام عقبی ± انحراف معیار بر حسب ثانیه

مقایسه با کنترل نرمال سالین: ۰/۰۰۱ >p*** آزمون Tukey-Kramer

نوع تزریق: داخل صفاقی، آزمون برای مقایسه درصد حفاظت از مرگ و حمله: Fisher

بحث

بر اساس نتایج این مطالعه، گیاه علف چای در مدل تشنجی پنتیلن تترازول، اثر ضدتشنجی دارد. به طور کلی داروهایی که به صورت بالینی در صرع کوچک موثر هستند، عموماً در آزمون پنتیلن تترازول نیزموثر می‌باشند [۱۵]. از این جهت احتمالاً علف چای نیز بر روی صرع کوچک موثر می‌باشد. از طرفی چون گیاه علف چای نتوانست در آزمون الکتروشوک فعالیت ضدتشنجی از خود نشان دهد بنابراین بر روی تشنج‌های بزرگ (grandmal seizure) موثر نیست، زیرا داروهایی که در آزمون الکتروشوک فعالیت ضدتشنجی از خود نشان دهند قادر خواهند بود به صورت بالینی بر تشنج‌های بزرگ موثر باشند [۱۵].

بر اساس نتایج به‌دست آمده از انجام مطالعه سمیت حاد سرشاخه‌های گلدار علف‌چای، LD_{50} عصاره آبی

سرشاخه‌های گلدار علف چای ۳/۲۵ گرم بر کیلوگرم و LD_{50} عصاره اتانولی سرشاخه‌های گل‌دار علف چای ۳ گرم بر کیلوگرم تعیین شد. همچنین بیشترین دوز غیرکشنده عصاره

جدول شماره ۵- بررسی اثر L-NAME بر فعالیت ضد تشنجی عصاره‌های آبی و الکلی سرشاخه‌های گل‌دار علف چای در آزمون مترازول در موش

محلول تزریقی	دوز تزریقی	زمان شروع تشنج Mean ± SEM (sec)	درصد محافظت از مرگ طی ۳۰ دقیقه
نرمال سالین	۱۰ ml/kg	۱۶۴/۲ ± ۳۸/۱	۰
L-NAME	۱ mg/kg	۱۸۵/۷ ± ۲۷/۴	۰
L-NAME	۵ mg/kg	۲۱۰/۶ ± ۳۳/۴	۰
L-NAME	۱۰ mg/kg	۲۳۸/۳ ± ۳۶/۰	۰
عصاره اتانولی	۱ g/kg	۱۰۳۲/۶ ± ۸۲/۰	**۶۰
L-NAME + عصاره اتانولی	۱ g/kg + ۱ mg/kg	۷۲۵/۶ ± ۱۱۰/۳	۳۰
L-NAME + عصاره اتانولی	۱ g/kg + ۵ mg/kg	* ۵۸۲ ± ۱۱۴/۱	۲۰
L-NAME + عصاره اتانولی	۱ g/kg + ۱۰ mg/kg	** ۴۶۱/۲ ± ۱۲۷/۹	۲۰
عصاره آبی	۱ g/kg	۹۲۵/۳ ± ۱۰۰/۳	*۵۰
L-NAME + عصاره آبی	۱ g/kg + ۱ mg/kg	۶۱۳ ± ۱۰۸/۷	۲۰
L-NAME + عصاره آبی	۱ g/kg + ۵ mg/kg	۵۲۷ ± ۱۲۰/۰	۲۰
L-NAME + عصاره آبی	۱ g/kg + ۱۰ mg/kg	**۳۸۶ ± ۹۹/۳	۱۰

N= ۱۰، Mean ± SEM (sec): میانگین زمان شروع حمله ثانویه ± انحراف معیار بر حسب ثانیه

مقایسه با کنترل (عصاره آبی به تنهایی،عصاره اتانولی به تنهایی): ۰/۰۵ >p*، ۰/۰۱ >p** آزمون Tukey-Kramer

نوع تزریق: داخل صفاقی، آزمون برای مقایسه درصد حفاظت از مرگ: Fisher

آبی و اتانولی ۱ گرم بر کیلوگرم بوده است. با توجه به نتایج به دست آمده و مقایسه آن با جدول سمیت مواد سرشاخه‌های گل‌دار علف چای در زمره مواد کمی سمی است [۱۶].

با توجه به نتایج به دست آمده مشخص شد دوزهای مختلف عصاره آبی و الکلی سرشاخه‌های گل‌دار علف چای باعث به تاخیر انداختن زمان ایجاد حمله ثانویه می‌شود. بنابراین احتمال استفاده از سرشاخه‌های گدار علف چای به عنوان یک داروی کمکی در صرع کوچک قابل مطالعه و بررسی است.

نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که عصاره آبی و الکلی سرشاخه‌های گلدار علف چای اثری در کاهش مدت زمان کشش اندام عقبی بدن حیوان ندارد. بنابراین احتمالاً سرشاخه‌های گلدار علف چای در صرع بزرگ تاثیری ندارد.

همان‌طور که در جدول شماره ۵ مشاهده می‌شود تجویز L-NAME (به عنوان مهارکننده تولید نیتریک اکساید) در حالی که زمان شروع تشنج را به طور معنی دار افزایش نداد ولی فعالیت ضدتشنجی گیاه علف چای را مهار کرد. بنابراین به نظر می‌رسد لااقل بخشی از مکانیسم فعالیت ضدتشنجی این گیاه از طریق تاثیر بر نیتریک اکساید در سیستم اعصاب مرکزی باشد.

از آنجاکه عصاره‌ها در آزمون مترازول موثر بودند و در آزمون الکتروشوک تاثیری نداشتند اثرات L-NAME در آزمون مترازول مورد بررسی قرار گرفت.

با توجه به نتایج به دست آمده مشخص می‌شود که L-NAME (دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در مهار اثرات ضدتشنجی عصاره آبی و الکلی سرشاخه‌های گل‌دار علف چای موثر می‌باشد. از آنجایی که L-NAME یک مهارکننده NO است و NO هم اثرات ضدتشنجی در آزمون مترازول از خود نشان داده است، احتمالاً قسمتی از اثرات ضدتشنجی عصاره آبی و الکلی گیاه علف چای از طریق NO اعمال می‌شود [۱۷،۱۸].

در مقالات مختلف اثرات متفاوتی برای NO بیان شده است از جمله :

- نشان داده شده است که NO می‌تواند ال- گلوتامات متصل به غشاهای سیناپسی را در مغز رت در یک روش وابسته به دوز مهار کند [۱۹].
- پیشنهاد شده است که نقش ضدتشنجی NO به فیدبک منفی اعمال شده توسط NO روی فعالیت رسپتورهای NMDA از طریق مکانیسمهای مختلف مربوط است [۱۷،۱۸].
- یافته‌ها نشان داد که بعضی از اثرات بالینی داروهای مولد اکسید نیتریک می‌تواند توسط رسپتورهای بنزودیازپینی میانجیگری شود [۲۰].

بر طبق گزارش‌هایی که در مقالات مختلف ذکر شده است احتمالاً اثر ضدتشنجی عصاره‌های آبی و اتانولی سرشاخه‌های گلدار علف چای با مکانیسم‌های دیگری نیز مرتبط می‌باشد:

- هایپریسین و پزودوهایپریسین، فعالیت گیرنده‌های NMDA را مهار می‌کنند و از این طریق می‌توانند اثرات ضد تشنجی از خود نشان دهند [۲۱].
- اثر ضداضطراب عصاره تام گیاه علف چای توسط فلومازنیل که آنتاگونیست بنزودیازپین‌ها است مهار می‌شود. از این جهت پیشنهاد شده است که رسپتورهای بنزودیازپینی در اثر ضداضطراب عصارهٔ گیاه علف چای فعال می‌گردند [۲۱].
- هایپرفورین می‌تواند بازجذب میانجی‌های عصبی مانند GABA و کاتکولامین‌ها و ال-گلوتامات را مهار کند و از این طریق اثرات ضدتشنجی از خود نشان دهد [۲۲].

به تازگی اثرات ضدتشنجی عصاره‌های مختلف گیاه علف چای در خرگوش به روش kindling گزارش شده است [۲۳].

باید توجه داشت که L-NAME به عنوان مهارکننده غیر انتخابی NOS بوده و دارای اثراتی دیگر مانند خواص قلبی - عروقی قوی و آنتاگونیست گیرنده های موسکارینی است [۲۵، ۲٤]. استفاده از مهار کننده های انتخابی نرونی NOS جهت تعیین دقیق تر مکانیسم ضدتشنجی گیاه علف‌چای توصیه می‌شود.

با توجه به مکانیسم‌های احتمالی مطرح شده برای این گیاه و اثرات متفاوتی که برای NO در این قسمت بیان شد و از طرف دیگر مهار اثرات ضدتشنجی عصاره‌های آبی و اتانولی سرشاخه‌های گلدار علف چای در آزمون مترازول توسط L-NAME که یک مهار کننده تولید NO می‌باشد، این احتمال وجود دارد که قسمتی از اثر ضد تشنجی عصاره‌های آبی و اتانولی سرشاخه‌های گلدار علف چای از مسیر NO اعمال می‌شود.

منابع

۱. میرحیدر حسین. *معارف گیاهی*. دفتر نشر فرهنگ اسلامی تهران، ۱۳۷۲، جلدپنجم, صفحات ۹۲-۲۸۲.

2. Raso GM, Pacilio M, Di-Carlo G, Esposito E, Pinto L, Meli R. In-vivo and in-vitro anti-inflammatory effect of *Echinacea purpurea* and *Hypericum perforatum*. *J. Pharm. Pharmacol.* 2002; 54: 1379-83.

3. Kumar V, Singh PN, Bhattacharya SK. Anti-inflammatory and analgesic activity of Indian *Hypericum perforatum* L. *Indian J. Exp. Biol.* 2001; 39: 339-43.

4. Valavichyus YUM, Ivanauskas VP, Yaskonis YUA. Antitumor activity of medicinal plants from the Lithuanian SSR USSR 6. common St.-John's-wort and *Chamomilla recutita. Lietuvos-TSR-Mokslu-Akademijos-Darbai-Serija-C-Biologijos-Mokslai.* 1986; 3: 110-13.

5. Khalifa AE. *Hypericum perforatum* as a nootropic drug: enhancement of retrieval memory

of a passive avoidance conditioning paradigm in mice. *J. Ethnopharmacol.* 2001; 76: 49-57.

6. Klusa V, Germane S, Noeldner M, Chatterjee SS. Hypericum extract and hyperforin: memory-enhancing properties in rodents. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34 : S61-S69.

7. Coleta M, Campos MG, Cotrim MD, Proenca-da-Cunha A. Comparative evaluation of *Melissa officinalis* L., *Tilia eur*opaea L., *Passiflora edulis* Sims. and *Hypericum perforatum* L. in the elevated plus maze anxiety test. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34: S20-1.

8. Yesilada E, Gurbuz I. Evaluation of the antiulcerogenic effect of the flowering herbs of *Hypericum perforatum* L. *J. Fac. Pharm. Gazi Univ.* 1998; 15: 77-83.

9. TripathiYB, Pandey E. Role of alcoholic extract of shoot of *Hypericum perforatum* Lin. on lipid peroxidation and various species of free radicals in rats. *Ind. J. Exp. Biol.* 1999; 37: 567-71.

10. Cervo L, Rozio M, Ekalle-Soppo CB, Guiso G, Morazzoni P, Caccia S. Role of hyperforin in the antidepressant-like activity of *Hypericum perforatum* extracts. *Psychopharmacology* 2002; 164: 423-8.

11. Misane I, Ogren SO. Effects of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) on passive avoidance in the rat: evaluation of potential neurochemical mechanisms underlying its antidepressant activity. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34: S89-97.

12. Okpanyi SN, Weischer ML. Experimental animal studies of the psychotropic activity of a hypericum extract. *Arzneimittel-Forschung*. 1987; 37 : 10-13.

۱۳. زرگری علی. *گیاهان دارویی*. چاپ چهارم. انتشارات دانشگاه تهران. ۱۳۷۰، جلد اول، صفحات ۲۴–۳۱۸.

14. Vogel HG, Vogel WH. *Drug Discovery and Evaluation*: *Pharmacological Assay*. Springer. Berlin. 1997, pp: 260-261.

15. Vida JA. Anticonvulsants. In: Foye WO, Lemke TL, Williams DA, *Principles Medicinal Chemistry*. Williams and Wilkins. London. 1995, pp: 182-98.

16. Loomis TA. *Essential of Toxicology*. Lea and Febiger. Philladelphia. 1968, pp: 67- 78.

17. Buisson A, Lakhmechen N, Verrecchia C. Nitric oxide: an endogenous anticonvulsant substance. *Neuroreport.* 1993; 4: 444-6.

18. Prezegalinski E, Baran L, Siwanowicz J. The role of nitric oxide in chemically and electrically induced seizure in mice. *Neurosci. Let.* 1996; 217: 145-8.

19. Fujimori H, Pan HH, Effect of nitric oxide on L-[3] glutamate binding to rat brain synaptic membranes. *Brain Res.* 1991; 19: 355-7.

20. Weissman BA, Bolger GT, Chiang PK. Interactions between nitrogen oxide-containing compounds and peripheral benzodiazepine receptors. *FEBS. Lett.* 1990; 29: 164-72.

21. Vandenbogaerde A, Zanoli P, Puia G. Evidence that total extract of *Hypericum perforatum* affects exploratory behavior and exerts anexiolytic effects in rats. *Pharmacol. Biol. Behav.* 1990; 65, 627-33.

22. Chatterjee S, Batta S. Hyperforin as a possible antidepressant aomponent of hypericum extract. *Science* 1998; 63: 499-510.

23. Ivetic V, Popovic M, Mimica-Dukic N, Barak O, Pilija V. St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.) and kindling epilepsy in rabbit. *Phytomedicine* 2002; 9: 496-9.

24. Rees DD, Palmer RM, Schulz R, Hodson HF, Moncada S. Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthase in vitro and in vivo. *Br. J. Pharmacol.* 1990; 101: 746–52.

25. Buxton IL, Cheek DJ, Eckman D, Westfall DP, Sanders KM, Keef KD. N^G-Nitro L-arginine methyl ester and other alkyl esters of arginine are muscarinic receptor antagonists. *Circ. Res.* 1993; 72: 387–95.