IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران

سال ۱۴۰۲، دوره ۷، پیاپی ۱۷ صفحه ۲۱۸-۲۰۶

مقاله پژوهشی

اثر سافرانال بر فعالیت صرعی شکل ناشی از پنی سیلین: نقش کمپلکس گیرنده گابا آ– بنزودیازپین قشر حسی پیکری

سینا تمدن‌فرد[۱]، امیر عرفان‌پرست[۱*]، اسماعیل تمدن‌فرد[۱]، فرهاد سلطانعلی‌نژاد تقی‌آباد[۱]

گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

دریافت: ۱۹ دی ۱۴۰۲ پذیرش: ۳ بهمن ۱۴۰۲

چکیده

زمینه و هدف: سافرانال یکی از ترکیبات زیست فعال زعفران بوده و دارای خواص ضددرد، ضدالتهاب، ضددیابت و ضدسرطان است. در انواع حالت‌های پاتولوژیک سیستم عصبی، سافرانال یک اثر محافظت‌کننده عصبی قدرتمند از خود نشان داده است. در این مطالعه، اثر سافرانال بر فعالیت صرعی شکل ناشی از پنی سیلین مورد بررسی قرار گرفت. برای پیگیری مکانیسم احتمالی اثر، از آنتاگونیست کمپلکس گیرنده گابا آ–بنزودیازپین (فلومازنیل) استفاده شد.

روش‌ها: فعالیت صرعی با ریزتزریق پنی سیلین (۳۰۰ واحد بین المللی، ۱/۵ میکرولیتر) به داخل قشر حسی پیکری در موش‌های صحرایی بی‌هوش شده با اورتان القا شد. ثبت‌های الکتروکورتیکوگرافی برای محاسبه زمان نهفته تا ظهور موج نیزه ای اول و فرکانس و دامنه امواج نیزه‌ای استفاده شدند. سافرانال به روش داخل‌صفاقی و فلومازنیل و دیازپام (به‌عنوان گروه شاهد مثبت) به روش داخل بطن مغزی تزریق شدند.

یافته‌ها: موج نیزه‌ای اول ۰/۲۷ ± ۳/۷۴ دقیقه پس از ریزتزریق پنی سیلین ظاهر شد. پنی سیلین همچنین ۰/۹۹ ± ۳۱/۹۱ موج نیزه ای در دقیقه با دامنه ۰/۰۳ ± ۱/۲۲ میلی ولت تولید کرد. تزریق داخل‌صفاقی سافرانال (۱ و ۴ میلی‌گرم به کیلوگرم) و تزریق داخل بطن مغزی دیازپام (۵ میکروگرم به هر حیوان) تعداد و دامنه امواج نیزه ای را کاهش دادند. تزریق داخل بطن مغزی فلومازنیل (۵ میکروگرم به هر حیوان) از فعالیت ضد صرعی ناشی از سافرانال (۴ میلی‌گرم به کیلوگرم) و دیازپام (۵ میکروگرم به هر حیوان) جلوگیری کرد.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر یک فعالیت ضد صرعی شکل برای سافرانال نشان دادند. همچنین مشخص شد که کمپلکس گیرنده گابا آ–بنزودیازپین مرکزی ممکن است در فعالیت ضدصرع سافرانال دخیل باشد.

واژه‌های کلیدی: پنی‌سیلین، سافرانال، فعالیت صرعی شکل، کمپلکس گیرنده گابا آ–بنزودیازپین، موش صحرایی

مقدمه

صرع یک اختلال عصبی پیچیده است که با تشنج های مکرر با منشاء مغزی مشخص می شود و با دوره هایی از اختلالات حسی، حرکتی و اتونومیک با یا بدون از دست دادن هوشیاری تظاهر می کند [۱]. تشنج‌های صرع ناشی از تخلیه نورونی بیش‌ازحد در جمعیتی از نورون‌های بیش‌ازحد تحریک‌پذیر در ساختارهای قشر مغز و هیپوکامپ است [۱]. تغییرات در بیان گیرنده‌ها و کانال‌های یونی مختص تعدادی از میانجی‌های عصبی مغز شامل اسید گاما–آمینوبوتیریک (گابا)، گلوتامات، استیل‌کولین، دوپامین، نوراپی نفرین، سروتونین و هیستامین میتوانند منتهی به بروز صرع شوند [۲]. درمان مرسوم صرع عمدتاً شامل داروهای ضد تشنج معمولی مانند فنوباربیتال[۱]، پریمیدون[۲]، فنی توئین[۳]، کاربامازپین[۴]، اتوسوکسیماید[۵] و بنزودیازپین‌ها[۶] است [۳]. اگرچه این داروها اغلب دفعات تشنج را کنترل یا کاهش می‌دهند، اما دارای عوارض جانبی زیادی هستند و برخی از

[1] Phenobarbital
[2] Primidone
[3] Phenytoin
[4] Carbamazepine
[5] Ethosuximide
[6] Benzodiazepines

* نویسنده مسئول مکاتبات: a.erfanparast@urmia.ac.ir and erfanparast@gmail.com (ORCID ID: 0000-0003-2526-2253)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-07-13]

بیماران اندکی بهبودی یا بدون بهبودی نشان می‌دهند [۳]. از این رو، جستجوی علمی-کاربردی جایگزین‌های قوی به‌عنوان عوامل ضدصرع با حداقل عوارض جانبی یک امر ضروری است.

زعفران گران‌ترین ادویه به دست آمده از کلاله کروکوس ساتیووس ال[۷] است که در جنوب غربی آسیا و شرق مدیترانه کشت می‌شود و به‌دلیل داشتن خواص ضداکسیدانتی، ضددیابتی، ضدالتهابی به‌طور گسترده برای مصارف دارویی استفاده می‌شود [۴]. اثرات مفید گسترده زعفران به‌علت وجود ترکیباتی مثل کروسین، کروستین و سافرانال است [۴]. سافرانال (۲،۶،۶-تری متیل-۱، ۳-سیکلوهگزادین-۱-کربوکسالدئید) به‌عنوان فراوان‌ترین ماده شیمیایی در اسانس زعفران ۶۰-۷۰ درصد از بخش فرار آن را تشکیل می‌دهد [۵]. مطالعات فارماکولوژیکی خواص ضددردی، ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی، ضدآپوپتوز، ضدسرطان، ضدصرع، تعدیل‌کننده ایمنی و محافظ بافت سافرانال را پیشنهاد کرده‌اند [۵]. مشخص شده است که سافرانال اثرات محافظت عصبی پرقدرتی را علیه بیماری‌های تحلیل برنده سیستم عصبی مرکزی مانند صرع، سکته مغزی، بیماری پارکینسون و فراموشی ایجاد می‌کند [۵]. در ارتباط با صرع، مشخص شده است که تجویز عمومی سافرانال تشنج‌های عمومی ناشی از پنتیلن تترازول[۸] را در موش‌های صحرایی کاهش می‌دهد [۶] و از مرگ موش‌های کوچک آزمایشگاهی درمان‌شده با پنتیلن تترازول جلوگیری می‌کند [۷]. با ثبت فعالیت الکتریکی مغز (الکتروآنسفالوگرافی[۹])، مشخص شده است که پیش تزریق سافرانال تخلیه امواج نیزه‌ای ناشی از تزریق پنتیلن تترازول، بیکوکولین[۱۰]، باکلوفن[۱۱] و گاما-بوتیرولاکتون[۱۲] را کاهش می‌دهد [۸]. در مدل صرع با تحریک الکتریکی آمیگدال، سافرانال موجب کاهش مدت زمان تخلیه‌ی متعاقب و مدت زمان مرحله پنج در موش های صحرایی شده است [۹].

گیاهان دارویی و محصولات طبیعی آن ها به‌دلیل خواص درمانی منحصربه‌فرد برای مدیریت و درمان صرع و تشنج استفاده می‌شوند و توسعه داروهای جدید ضدصرع و ضدتشنج مبتنی بر گیاه به تمرکز اصلی در صنعت داروسازی تبدیل شده است. باتوجه‌به این موضوع که سافرانال، به‌عنوان یکی از محصولات طبیعی زعفران، مکانیسم‌های مختلف از جمله ضداکسیدانتی، ضدالتهابی و تغییر در عملکرد میانجی‌های عصبی را برای اعمال اثرات حفاظت عصبی به‌خدمت می‌گیرد [۵]، مطالعه حاضر به‌منظور بررسی اثر تزریق داخل‌صفاقی سافرانال بر فعالیت‌های صرعی ناشی از پنی سیلین طراحی شد. مدل صرع پنی‌سیلین که تخلیه‌های نورونی آن شبیه به صرع غایب انسانی[۱۳] است، یکی از مدل‌های صرع تجربی حاد می‌باشد که در تحقیقات مربوط به صرع به فراوانی مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱۰]. علاوه‌براین، برای پیگیری مکانیسم مرکزی اثر سافرانال بر فعالیت‌های صرعی، فلومازنیل (آنتاگونیست کمپلکس گیرنده گابا آ-بنزودیازپین) و دیازپام (آگونیست کمپلکس گیرنده گابا آ-بنزودیازپین) به روش تزریق داخل بطن مغزی استفاده شدند.

مواد و روش‌ها

حیوانات استفاده‌شده

آزمایش‌ها بر روی موش‌های صحرایی نر بالغ سالم ویستار با وزن ۲۵۰ تا ۲۸۰ گرم انجام شد. موش‌ها تحت دمای محیط کنترل‌شده ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتیگراد با روشنایی از ساعت ۷ قبل از ظهرتا ۷ بعد از ظهربا غذا و آب در دسترس نگهداری شدند. آزمایش‌ها بین ساعت‌های ۱۰ قبل از ظهر تا ۳ بعد ازظهر انجام شدند. آزمایش‌های مربوط به استفاده از موش صحرایی توسط مرکز مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه تایید شدند (کد اخلاقی: IR-UU-AEC-3/2-05/04/2023).

داروهای استفاده‌شده

در این مطالعه از اورتان، سافرانال، دیازپام، فلومازنیل و پنی سیلین G پتاسیم استفاده شد. پنی سیلین جی پتاسیم از شرکت داروسازی جابرابن‌حیان تهران، ایران و سایر مواد شیمیایی از شرکت سیگما آلدریچ آمریکا[۱۴] خریداری شدند. اورتان، پنی‌سیلین G پتاسیم در سالین نرمال استریل حل شدند. از کردن سافرانال، دیازپام و فلومازنیل استفاده شد.

گروه‌بندی حیوانات

در مطالعه حاضر، ۶۰ موش صحرایی به ۱۰ گروه شش‌تایی تقسیم شدند:

[7] Crocus sativus L.
[8] Pentylenetetrazole
[9] Electroencephalography
[10] Bicucullin
[11] Baclofen
[12] Gamma-butyrolactone
[13] Human absence epilepsy
[14] Sigma–Aldrich Inc., St Louis, MO, USA

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-07-13]

گروه ۱ تزریق داخل صفاقی حامل سافرانال (غلظت ۵ درصد توئین ۸۰ در سالین نرمال) قبل از ریزتزریق داخل قشری پنی‌سیلین را دریافت کرد. گروه‌های ۲، ۳ و ۴ تزریق داخل‌صفاقی سافرانال را به ترتیب در مقادیر۰/۲۵، ۱ و ۴ میلی‌گرم به کیلوگرم وزن بدن قبل از ریزتزریق داخل قشری پنی‌سیلین را دریافت کردند. در گروه ۵ تزریق داخل بطن مغزی حامل فلومازنیل و دیازپام (غلظت ۵ درصد توئین ۸۰ در سالین نرمال) انجام شد. در گروه‌های ۶، ۷ و ۸ تزریقات داخل بطن مغزی دیازپام و یا فلومازنیل و یا دیازپام بعلاوه فلومازنیل در مقدار ۵ میکروگرم به هر حیوان از هر کدام از آن‌ها قبل از ریزتزریق داخل قشری پنی‌سیلین انجام شدند. گروه ۹ با تزریق داخل صفاقی حامل سافرانال و تزریق داخل بطن مغزی حامل فلومازنیل قبل از ریزتزریق داخل قشری پنی سیلین درمان شد. گروه ۱۰ موش‌ها با تزریق داخل صفاقی سافرانال (۴ میلی‌گرم به کیلوگرم) بعلاوه تزریق داخل بطن مغزی فلومازنیل (۵ میکروگرم به هر حیوان) قبل از تزریق داخل قشری پنی‌سیلین درمان شدند. مقادیر تجویزی سافرانال، فلومازنیل و دیازپام بر اساس کارهای تحقیقاتی انجام شده [۱۱-۱۳] و آزمایش‌های اولیه ما تعیین شدند.

روش جراحی و القای فعالیت صرعی شکل

حیوانات با تزریق داخل صفاقی اورتان (۱/۲ گرم به کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند و در صورت نیاز مقدار تکمیلی (۰/۶ گرم به کیلوگرم وزن بدن) داده شد. سپس موش‌ها در دستگاه استریوتاکسی (Stoelting، Wood Dale، IL، USA) قرار گرفتند. با استفاده از یک سیستم پد گرمایشی کنترل شده، دمای بدن بین ۳۶ تا ۳۷ درجه سانتیگراد حفظ شد. ریزتزریق پنی‌سیلین به داخل قشرحسی پیکری راست برای ایجاد فعالیت صرع موضعی اتخاذ شد. برای‌این‌منظور، با برش دادن پوست سر، سوراخی به قطر ۰/۸ میلی‌متر در جمجمه در مختصات یک میلی‌متر خلف برگما، سه میلی متر نسبت به خط میانی برای واردکردن سرنگ تزریقی به قشر حسی پیکری سمت راست مطابق با اطلس مغز موش‌های پاکسینوس و واتسون ایجاد شد [۱۴]. پنی سیلین G پتاسیم (۳۰۰ واحد بین المللی به حجم ۱/۵ میکرولیتر) بااستفاده‌از سرنگ هامیلتون پنج میکرولیتری در مدت ۶۰ ثانیه به عمق یک و نیم میلی‌متری زیر سطح جمجمه ریزتزریق شد. از ریزتزریق پنی سیلین به داخل قشرحسی پیکری راست برای ایجاد فعالیت صرع موضعی در موش‌های صحرایی به‌طور فراوان استفاده شده است [۱۲، ۱۱].

ثبت فعالیت الکتریکی قشر مغز (الکتروکورتیکوگرافی[۱۵])

با استفاده از دو الکترود سوزنی از جنس نیکل کروم (International Biomedicine, INC, Texas, USA) به طول ۵ میلی‌متر و به قطر ۰/۵ میلیمترکه در استخوان‌های پیشانی و آهیانه ای راست قرار داده شده بودند، الکتروکوتیکوگرام‌ها ثبت شدند. مختصات محل الکترودها بر اساس اطلس پاکسینوس و واتسون انتخاب شد [۱۴]. الکترود پیشانی در یک میلی‌متری قدام برگما و دو میلی‌متری جانب خط وسط و الکترود آهیانه ای در پنج میلی متری خلف برگما و دو میلی‌متری جانب خط وسط قرار داده شدند. علاوه‌براین، یک الکترود مرجع به گوش سمت راست متصل شد. الکترودها ازطریق یک جفت‌کننده (نوع ۷۱۸۹، NARCO Bio-systems) برای ثبت الکتروکورتیکوگرام به یک فیزیوگراف ۴ کانالی (Physiograph 4-channels, MK-III-P, NARCO Bio-systems, Houston, USA) متصل شدند. الکتروکورتیکوگرافی ۱۰ دقیقه قبل از ریز پنی سیلین شروع شد و به‌مدت ۱۸۰ دقیقه پس از آن ادامه یافت. در فواصل زمانی ۲۰ دقیقه‌ای، الکتروکورتیکوگرام به‌مدت یک دقیقه با سرعت ۰/۲۵ سانتی‌متر در ثانیه ثبت شد. علاوه از مدت زمان نهفته تا ظاهرشدن موج نیزه ای اول، تعداد و دامنه امواج الکتروکادیوگرام‌های ثبت‌شده به‌طور دستی محاسبه شدند [۱۲، ۱۱].

روش تزریقات داخل‌صفاقی و داخل بطن جانبی مغز

قبل از ریز تزریق داخل قشری پنی سیلین، سافرانال به حجم یک میلی‌لیتر به یک کیلوگرم وزن بدن با استفاده از سرنگ تزریقی شماره ۲۳ به داخل صفاق تزریق شد. به‌منظور تزریق داخل بطن مغزی سوراخی به قطر یک میلیمتر در مختصات زیر در استخوان جمجمه ایجاد گردید: ۱/۵ میلی‌متر خلف برگما، ۳ میلی‌متر سمت چپ خط میانی [۱۴]. دیازپام و فلومازنیل با سرنگ هامیلتون پنج میکرولیتری متصل شده به بازوی عمودی

[15] Electrocorticography

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-07-13]

دستگاه استریوتاکسی در عمق چهار میلی‌متری از سطح استخوان جمجمه به داخل بطن جانبی چپ مغز در مدت ۴۵ ثانیه تزریق شدند و برای انتشار کافی محلول های دارویی در داخل بطن، سرنگ هامیلتون به مدت ۳۰ ثانیه دیگر در محل باقی ماند. تزریق داخل‌صفاقی حامل سافرانال و سافرانال ۳۰ دقیقه و تزریق داخل بطن مغزی حامل دیازپام و فلومازنیل و دیازپام و فلومازنیل به حجم دو میکرولیتر به ترتیب ۱۰ و ۷ دقیقه قبل از ریزتزریق داخل قشری پنی سیلین انجام شدند.

روش تایید تزریقات داخل‌قشری و داخل بطن مغزی

در پایان هر آزمایش، دو میکرولیتر جوهر آبی رنگ به داخل بطن جانبی چپ مغز و ۱/۵ میکرولیتر به داخل قشر راست مغز تزریق شدند پس از آسان کشی با تزریق داخل قلبی یک میلی‌لیتر نسدونال (تیوپنتال سدیم)، مغزها خارج شدند و در محلول فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شدند. سه روز بعد، برش‌های عرضی از مغزها داده شدند و انتشار جوهر در بطن جانبی چپ مغز و قشر راست مغز براساس مختصات قید شده در اطلس مغز موش‌های صحرایی [۱۴] مشاهده شدند.

تجزیه و تحلیل آماری

مقایسه های آماری با استفاده از نرم افزار گراف پد پریسم نسخه ۸[16] انجام شدند. برای تجزیه و تحلیل داده‌های به‌دست‌آمده از نقاط زمانی تعداد و دامنه امواج نیزه ای از تحلیل واریانس دو طرفه[17] و سپس آزمون تعقیبی بونفرونی[18] استفاده شد. داده‌های مربوط به مدت زمان نهفته تا ظاهر شدن موج نیزه‌ای اول و میانگین تعداد و دامنه‌ی امواج نیزه‌ای در دقایق ثبت‌شده با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه[19] و سپس آزمون توکی[20] مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. تمام مقادیر به‌صورت میانگین ± انحراف استاندارد از میانگین[21] بیان شدند. معنی‌داری آماری $p < ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نمونه‌های الکتروکورتیکوگرام در گروه‌های مطالعه

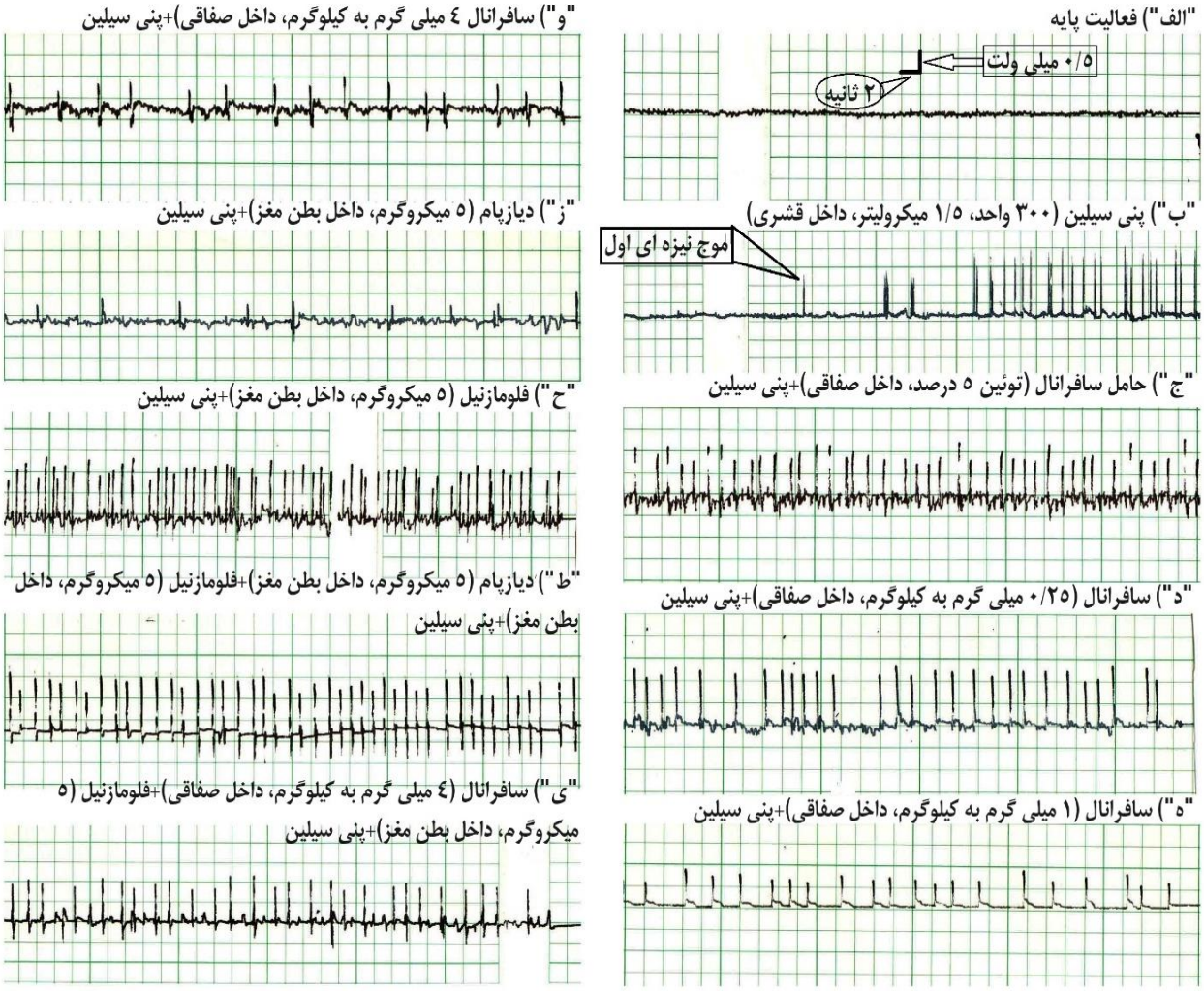
تصویر ۱ نمونه‌های الکتروکورتیکوگرام ثبت‌شده در گروه‌های مطالعه شده در دقیقه ۴۰ پس از تزریق داخل قشری پنی‌سیلین را نشان می‌دهد. فعالیت پایه از هر کدام از حیوانات ثبت و تایید شد که هیچ یک از حیوانات صرع خود به خودی نداشتند (تصویر ۱الف). فعالیت صرعی ۳-۴ دقیقه پس از ریز تزریق پنی‌سیلین شروع شد و با تعداد و دامنه تقریباً ثابت تا پایان آزمایش ادامه یافت (تصویر ۱ب). تزریق داخل‌صفاقی حامل سافرانال (توئین ۵ درصد) تاثیری بر تعداد و دامنه‌ی امواج نیزه‌ای القا شده با پنی سیلین نگذاشت (تصویر ۱ج). تزریق داخل‌صفاقی سافرانال (۰/۲۵ میلی گرم به کیلوگرم) بدون اثر بود (تصویر ۱د)، درحالی‌که در مقادیر ۱ و ۴ میلی‌گرم به کیلوگرم سافرانال تعداد و دامنه امواج نیزه‌ای را کاهش داد (تصویر ۱ه و ۱و). دیازپام تعداد و دامنه امواج نیزه‌ای را کاهش داد (تصویر ۱ز) و فلومازنیل آن‌ها را افزایش داد (تصویر ۱ح). فلومازنیل از عملکرد کاهش‌دهندگی دیازپام و سافرانال جلوگیری کرد (تصویر ۱ط و تصویر۱ی).

اثرات سافرانال، فلومازنیل و دیازپام بر مدت زمان نهفته تا ظاهرشدن موج نیزه ای اول القا شده با پنی‌سیلین

نمودار ۱ اثرات سافرانال، فلومازنیل و دیازپام را بر مدت زمان نهفته تا ظاهرشدن موج نیزه‌ای اول نشان می‌دهد. مدت زمان نهفته تا ظاهرشدن موج نیزه‌ای اول پس از تزریق داخل‌قشری پنی‌سیلین ۰/۲۷ ± ۳/۷۴ دقیقه به‌دست آمد. آنالیز واریانس یکطرفه اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های درمان‌شده را نشان داد ($F_{(۹و۵۰)}$ = ۲۲/۳۶ و $p < ۰/۰۰۰۱$). تجزیه و تحلیل بعدی با آزمون توکی مشخص نمود که تزریق داخل‌صفاقی سافرانال در مقدار ۰/۲۵ میلی‌گرم به کیلوگرم وزن بدن بدون اثر بود، درحالی‌که در مقادیر۱ و ۴ میلی گرم به کیلوگرم وزن بدن مدت زمان نهفته تا ظاهر شدن موج نیزه‌ای اول القاشده توسط پنی‌سیلین را به‌طور معنی‌دار (به ترتیب $p < ۰/۰۱$ و $p< ۰/۰۰۱$) افزایش داد. به‌عبارت‌دیگر، اثر افزایش‌دهندگی سافرانال بر مدت زمان نهفته تا ظاهرشدن موج نیزه‌ای اول وابسته به مقدار بود. مدت زمان نهفته تا ظاهرشدن موج نیزه‌ای اول القاشده با پنی‌سیلین پس از تزریق داخل بطن مغزی دیازپام ($p < ۰/۰۰۱$) افزایش یافت. تزریق داخل بطن مغزی فلومازنیل به‌تنهایی در

[16] GraphPad prism software version 8
[17] Two-way analysis of variance (ANOVA)
[18] Bonferroni post hoc test
[19] One-way analysis of variance (ANOVA)
[20] Tuckey post hoc test
[21] Mean ± Standard Error of Mean

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-07-13]



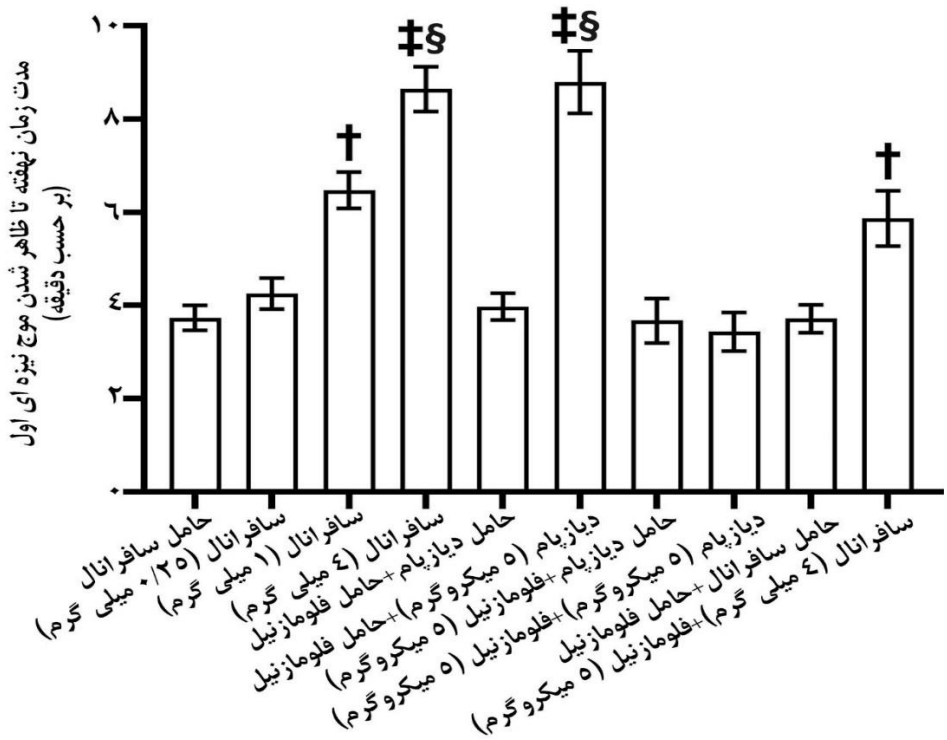
تصویر ۱– نمونه‌های الکتروکورتیکوگرافی به‌دست‌آمده از قشر حسی پیکری راست موش‌های صحرایی استفاده شده در مطالعه حاضر. الف) فعالیت پایه را نشان می‌دهد که در دقیقه ۱۰ قبل از ریز تزریق پنی‌سیلین ثبت شده است. ب) اولین موج نیزه‌ای (سر پیکان) ناشی از تجویز داخل قشری پنی‌سیلین را نشان می‌دهد. ج) نشان‌دهنده فعالیت صرعی ناشی از تزریق ریز پنی سیلین پس از تجویز حامل است (تحلیل آماری تفاوت معنی‌داری را بین روش‌های مختلف تزریق حامل بر فعالیت پایه و بر امواج نیزه‌ای ناشی از پنی سیلین نشان نداد و بنابراین در این پانل نمونه الکتروکورتیکوگرام ثبت‌شده از حامل سافرانال (توئین ۵ درصد) نشان داده شده است. د، ه، و) اثرات سافرانال را به ترتیب در مقادیر ۰/۲۵، ۱ و ۴ میلی گرم به کیلوگرم وزن بدن بر روی فعالیت صرعی ناشی از پنی‌سیلین را نشان می‌دهد. ز، ح، ط) اثرات دیازپام، فلومازنیل و دیازپام + فلومازنیل بر فعالیت صرعی ناشی از پنی‌سیلین نشان داده شده است. ی) اثرسافرانال + فلومازنیل را فعالیت صرعی ناشی از پنی‌سیلین نشان می‌دهد. الکتروکورتیکوگرافی با سرعت ۰/۲۵ سانتی متر بر ثانیه و کالیبراسیون یک سانتیمتر برابر یک میلی ولت ثبت شده است.

مقدار ۵ میکروگرم اثر معنی‌داری ایجاد نکرد، درحالی‌که در همین مقدار ذکرشده از عملکرد افزایش‌دهندگی دیازپام (۵ میکروگرم به هر موش صحرایی، $p < ۰/۰۰۱$) و سافرانال (۴ میلی‌گرم به کیلوگرم وزن بدن، $p < ۰/۰۱$) جلوگیری کرد. اثر جلوگیری‌کننده فلومازنیل بر عملکرد افزایش‌دهندگی دیازپام قویتر از سافرانال بود ($p < ۰/۰۱$).

اثرات سافرانال، فلومازنیل و دیازپام بر تعداد امواج نیزه‌ای القاشده با پنی سیلین

نمودار ۲ اثرات سافرانال، فلومازنیل و دیازپام را بر تعداد امواج نیزه‌ای القاشده با پنی‌سیلین را نشان می‌دهد. با درنظرگرفتن اثر سافرانال بر تعداد امواج نیزه‌ای، آنالیز واریانس دوطرفه با اندازه‌گیری مکرر اختلافات معنی‌دار بین درمان‌ها ($p < ۰/۰۰۰۱$ و $F_{(۳و۱۸۰)} = ۱۱۹/۱$)، بازه‌های زمانی ($p < ۰/۰۵$

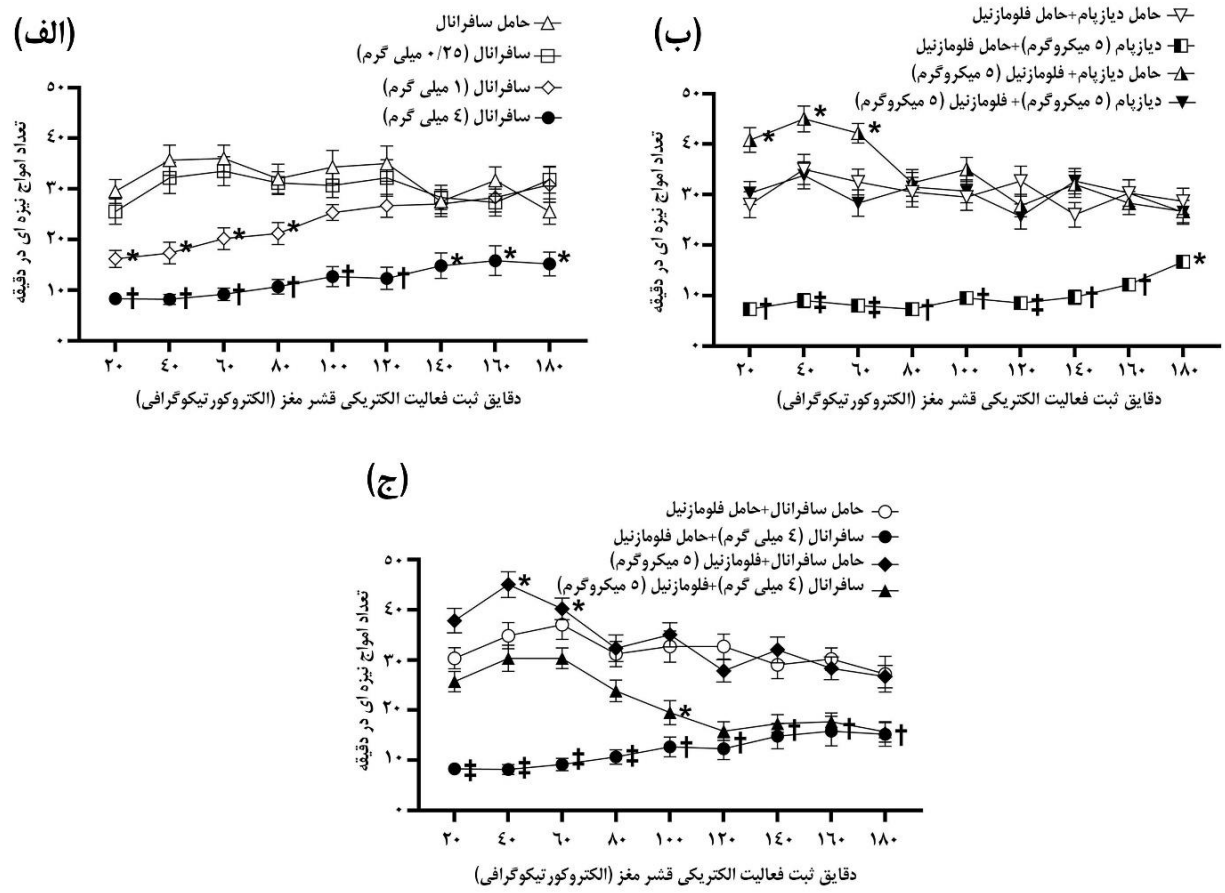
[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-07-13]



نمودار ۱– اثرات سافرانال، دیازپام، فلومازنیل، دیازپام + فلومازنیل و سافرانال + فلومازنیل بر مدت زمان نهفته تا ظاهرشدن موج نیزه‌ای اول. داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین نمایش داده شده‌اند. تعداد حیوان در هرگروه شش سر موش صحرایی بود. تزریق داخل صفاقی سافرانال۳۰ دقیقه و تزریقات داخل بطن مغزی دیازپام و فلومازنیل به ترتیب در ۱۰ و ۷ دقیقه قبل از ریزتزریق داخل قشری پنی‌سیلین انجام شدند. بین گروه‌های بدون نشانه اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. †: اختلاف معنی‌دار در سطح $p < ۰/۰۱$ با همه‌ی گروه‌های بدون نشانه را نشان می‌دهد. ‡: اختلاف معنی‌دار در سطح $p < ۰/۰۰۱$ با همه‌ی گروه‌های بدون نشانه را نشان می‌دهد. §: اختلاف معنی‌دار در سطح $p < ۰/۰۵$ با گروه‌های دارای نشانه † را نشان می‌دهد.

و $F_{(۸و۱۸۰)} = ۲/۶۰۴$) و تعامل اثر ($p < ۰/۰۱$ و $F_{(۲۴و۱۸۰)} = ۲/۱۴۱$) را آشکار کرد. تجزیه و تحلیل متعاقب با آزمون بونفرونی مشخص نمود که تزریق داخل‌صفاقی سافرانال در مقدار ۰/۲۵ میلی‌گرم به کیلوگرم وزن بدن بدون اثر بود. تزریق داخل‌صفاقی سافرانال در مقدار ۱ میلی‌گرم به کیلوگرم وزن بدن تعداد امواج نیزه‌ای القاشده توسط پنی‌سیلین را در دقایق ۲۰، ۴۰، ۶۰ و ۸۰ کاهش داد. تعداد امواج نیزه‌ای القاشده توسط پنی‌سیلین با تزریق داخل‌صفاقی سافرانال در همه دقایق ثبت شده کاهش یافت (نمودار ۲الف). آنالیز واریانس دوطرفه با اندازه‌گیری مکرر اختلافات معنی‌دار بین درمان‌ها ($p < ۰/۰۰۰۱$ و $F_{(۳و۱۸۰)} = ۲۱۴/۲$)، بازه‌های زمانی ($p < ۰/۰۵$ و $F_{(۸و۱۸۰)} = ۳/۳۳۳$) و تعامل اثر ($p < ۰/۰۱$ و $F_{(۲۴و۱۸۰)} = ۳/۳۴۵$) را با درنظرگرفتن اثر دیازپام و فلومازنیل بر تعداد امواج نیزه‌ای پدیدار کرد. تجزیه و تحلیل متعاقب با آزمون بونفرونی مشخص نمود که تزریق داخل بطن مغزی دیازپام (۵ میکروگرم به هر موش صحرایی) تعداد امواج نیزه‌ای القاشده توسط پنی‌سیلین را در همه دقایق کاهش داد. تزریق داخل تزریق داخل‌بطنی مغزی فلومازنیل (۵ میکروگرم به هر موش صحرایی) موجب افزایش تعداد امواج نیزه‌ای در دقایق ۲۰، ۴۰ و ۶۰ شد. بعلاوه، تزریق فلومازنیل در مقدار ذکر شده در بالا، از اثر کاهش‌دهندگی دیازپام جلوگیری کرد (نمودار ۲ب). باتوجه‌به اثرات سافرانال قبل از فلومازنیل بر تعداد امواج نیزه ای، آنالیز واریانس دوطرفه با اندازه‌گیری مکرر اختلافات معنی‌دار بین درمان‌ها ($p < ۰/۰۰۰۱$ و $F_{(۳و۱۸۰)} = ۱۷۱/۳$)، بازه‌های زمانی ($p < ۰/۰۰۰۱$ و $F_{(۸و۱۸۰)} = ۶/۳۷۲$) و تعامل اثر ($p < ۰/۰۰۰۱$ و $F_{(۲۴و۱۸۰)} = ۳/۱۴۶$) را آشکار کرد. تجزیه و تحلیل متعاقب با آزمون بونفرونی مشخص نمود که تزریق داخل بطنی مغزی فلومازنیل (۵ میکروگرم به هر موش صحرایی) از اثر کاهش‌دهندگی سافرانال (۴ میلی‌گرم به کیلوگرم وزن بدن) در دقایق ۲۰، ۴۰، ۶۰ و ۸۰ جلوگیری کرد (نمودار ۲ج).

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-07-13]

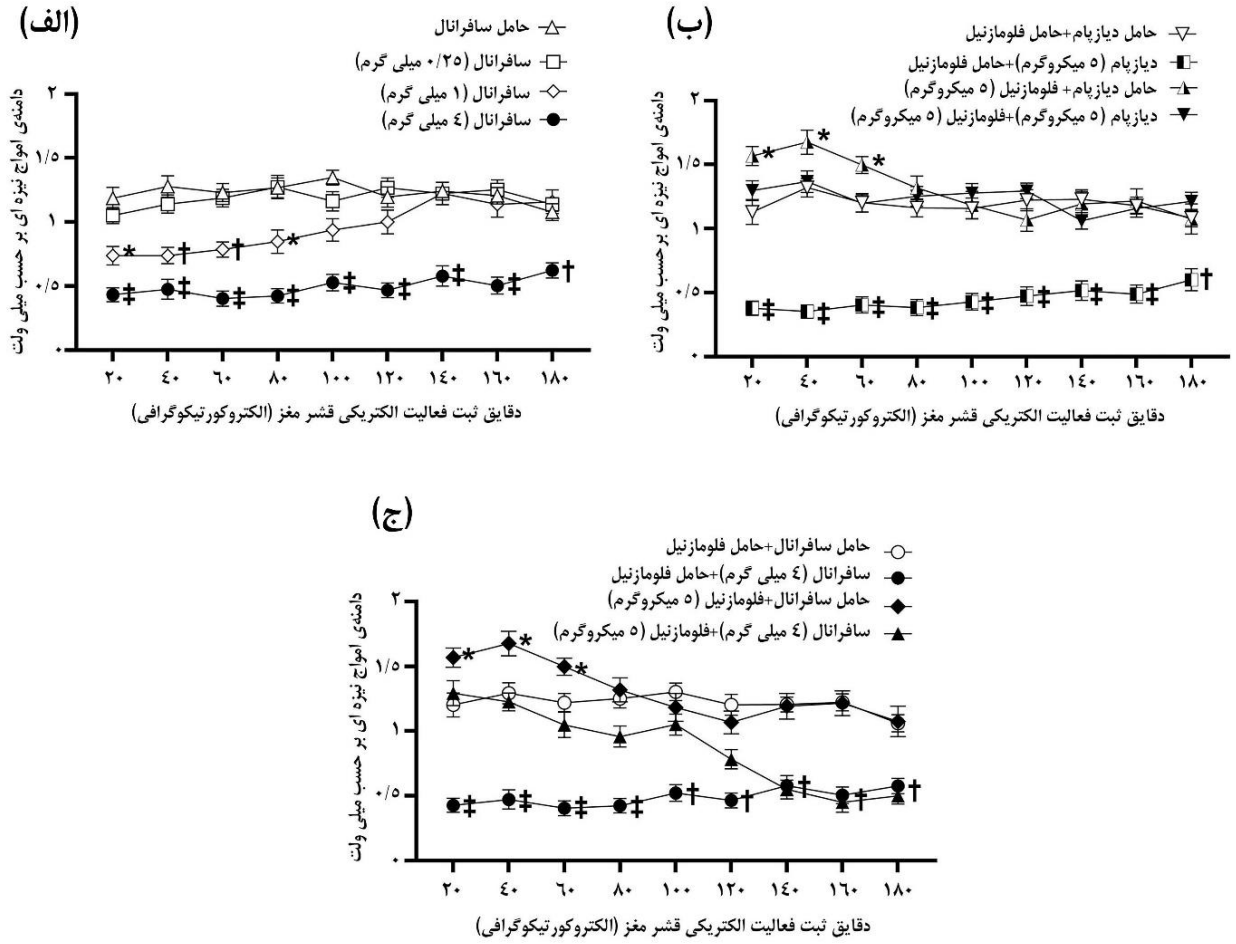


نمودار ۲- اثرات سافرانال (الف)، دیازپام، فلومازنیل و دیازپام + فلومازنیل (ب)، سافرانال + فلومازنیل (ج) برتعداد امواج نیزه‌ای. داده‌ها به صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین نمایش داده شده‌اند. تعداد حیوان در هرگروه شش سر موش صحرایی بود. تزریق داخل صفاقی سافرانال ۳۰ دقیقه و تزریقات داخل بطن مغزی دیازپام و فلومازنیل به ترتیب در ۱۰ و ۷ دقیقه قبل از ریزتزریق داخل قشری پنی‌سیلین انجام شدند. *: اختلاف معنی‌دار در سطح $p < ۰/۰۵$ با گروه حامل متجانس خودش را نشان می‌دهد. †: اختلاف معنی‌دار در سطح $p < ۰/۰۱$ با گروه حامل متجانس خودش را نشان می دهد. ‡: اختلاف معنی دار در سطح $p < ۰/۰۰۱$ با گروه حامل متجانس خودش را نشان می‌دهد.

اثرات سافرانال، فلومازنیل و دیازپام بر دامنه امواج نیزه‌ای القاشده با پنی‌سیلین

نمودار ۳ اثرات سافرانال، فلومازنیل و دیازپام را بر دامنه‌ی امواج نیزه‌ای القاشده با پنی‌سیلین را نشان می‌دهد. با درنظرگرفتن اثر سافرانال بر دامنه امواج نیزه‌ای، آنالیز واریانس دوطرفه با اندازه‌گیری مکرر اختلافات معنی دار بین درمان‌ها ($p < ۰/۰۰۰۱$ و $F_{(۳و۱۸۰)} = ۱۸۵/۸$)، بازه‌های زمانی ($p < ۰/۰۱$ و $F_{(۸و۱۸۰)} = ۳/۳۲۳$) و تعامل اثر ($p < ۰/۰۵$ و $F_{(۲۴و۱۸۰)} = ۲/۰۳۸$) را آشکار کرد. تجزیه و تحلیل متعاقب با آزمون بونفرونی مشخص نمود که تزریق داخل صفاقی سافرانال در مقدار ۰/۲۵ میلی گرم به کیلوگرم وزن بدن اثر نگذاشت. تزریق داخل صفاقی سافرانال در مقدار ۱ میلی‌گرم به کیلوگرم وزن بدن دامنه امواج نیزه‌ای القاشده توسط پنی سیلین را در دقایق ۲۰، ۴۰، ۶۰ و ۸۰ کاهش داد. دامنه امواج نیزه‌ای افزایش یافته توسط پنی‌سیلین با تزریق داخل صفاقی سافرانال در همه دقایق ثبت شده کاهش یافت (نمودار۳الف). آنالیز واریانس دوطرفه با اندازه‌گیری مکرر اختلافات معنی‌دار بین درمان‌ها ($p < ۰/۰۰۰۱$ و $F_{(۳و۱۸۰)} = ۲۳۸/۶$)، بازه‌های زمانی ($p < ۰/۰۵$ و $F_{(۸و۱۸۰)} = ۲/۴۱۴$) و تعامل اثر ($p < ۰/۰۱$ و $F_{(۲۴و۱۸۰)} = ۲/۸۹۳$) را با در نظر گرفتن اثر دیازپام و فلومازنیل بر تعداد امواج نیزه ای پدیدار کرد. تجزیه و تحلیل متعاقب با آزمون بونفرونی مشخص نمود که تزریق داخل بطن مغزی دیازپام (۵ میکروگرم به هر موش صحرایی) دامنه امواج نیزه‌ای القاشده توسط پنی‌سیلین را در همه دقایق کاهش داد. تزریق داخل تزریق داخل بطنی مغزی فلومازنیل

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-07-13]



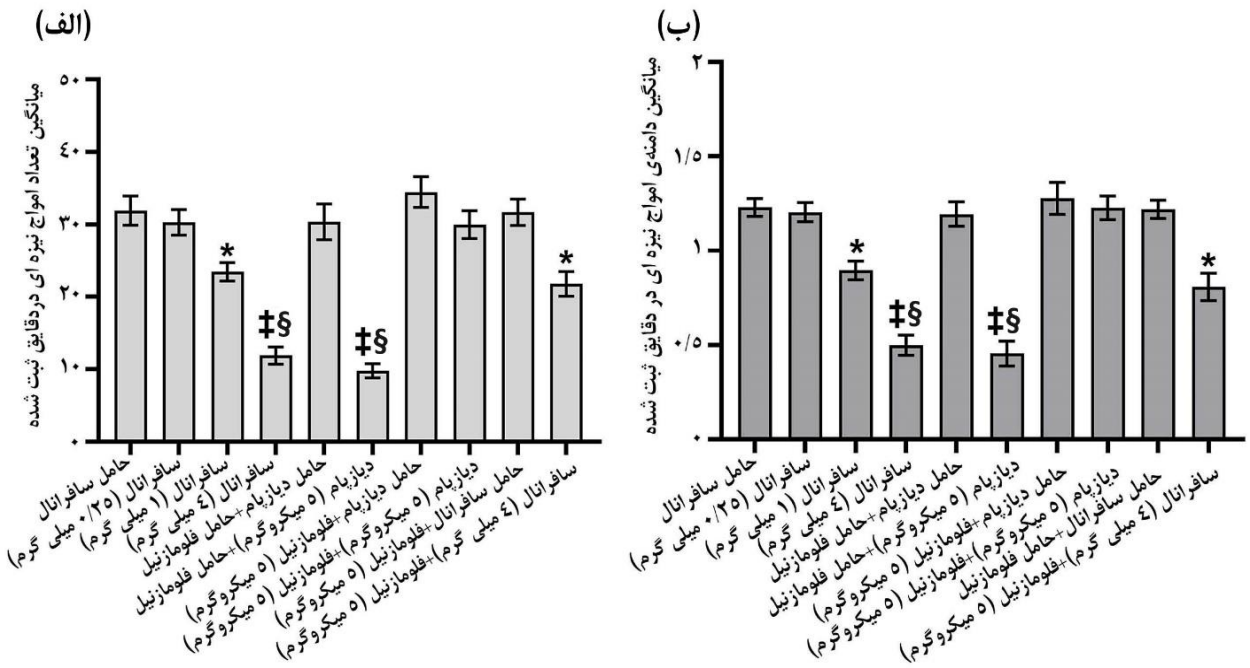
نمودار ۳– اثرات سافرانال (الف)، دیازپام، فلومازنیل و دیازپام + فلومازنیل (ب)، سافرانال + فلومازنیل (ج) بردامنه‌ی امواج نیزه‌ای. داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین نمایش داده شده‌اند. تعداد حیوان در هرگروه شش سر موش صحرایی بود. تزریق داخل صفاقی سافرانال ۳۰ دقیقه و تزریقات داخل بطن مغزی دیازپام و فلومازنیل به ترتیب در ۱۰ و ۷ دقیقه قبل از ریزتزریق داخل قشری پنی سیلین انجام شدند. *: اختلاف معنی‌دار در سطح $p < ۰/۰۵$ با گروه حامل متجانس خودش را نشان می‌دهد. †: اختلاف معنی‌دار در سطح $p < ۰/۰۱$ با گروه حامل متجانس خودش را نشان می‌دهد. ‡: اختلاف معنی‌دار در سطح $p < ۰/۰۰۱$ با گروه حامل متجانس خودش را نشان می‌دهد.

(۵ میکروگرم به هر موش صحرایی) موجب افزایش دامنه امواج نیزه‌ای در دقایق ۲۰، ۴۰ و ۶۰ شد. بعلاوه، تزریق فلومازنیل در مقدار ذکر شده در بالا، از اثر کاهش‌دهندگی دیازپام جلوگیری کرد (نمودار ۳ب). باتوجه‌به اثرات سافرانال قبل از فلومازنیل بر تعداد امواج نیزه‌ای، آنالیز واریانس دوطرفه با اندازه‌گیری مکرر اختلافات معنی‌دار بین درمان‌ها ($p < ۰/۰۰۰۱$ و $F_{(۳و۱۸۰)} = ۲۰۵/۸$)، بازه‌های زمانی ($p < ۰/۰۰۰۱$ و $F_{(۸و۱۸۰)} = ۱۰/۴۸$) و تعامل اثر ($p < ۰/۰۰۰۱$ و $F_{(۲۴و۱۸۰)} = ۵/۰۹۴$) را پدیدار نمود. تجزیه و تحلیل متعاقب با آزمون بونفرونی مشخص نمود که تزریق داخل بطنی مغزی فلومازنیل (۵ میکروگرم به هر موش صحرایی) از اثر کاهش دهندگی سافرانال (۴ میلی گرم به کیلوگرم وزن بدن) در دقایق ۲۰، ۴۰، ۶۰، ۸۰، ۱۰۰ و ۱۲۰ جلوگیری کرد (نمودار ۳ج).

اثرات سافرانال، فلومازنیل و دیازپام بر میانگین تعداد و دامنه‌ی امواج نیزه‌ای القا شده با پنی‌سیلین در دقایق ثبت شده

نمودار ۴ اثرات سافرانال، فلومازنیل و دیازپام بر میانگین تعداد و دامنه‌ی امواج نیزه‌ای القا شده با پنی‌سیلین را در دقایق ثبت‌شده نشان می‌دهد. میانگین تعداد امواج نیزه‌ای در دقایق ثبت‌شده

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-07-13]



نمودار ٤– اثرات سافرانال، دیازپام، فلومازنیل و دیازپام + فلومازنیل، سافرانال + فلومازنیل بر میانگین تعداد (الف) و دامنه‌ی (ب) امواج نیزه‌ای در دقایق ثبت‌شده. داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین نمایش داده شده‌اند. تعداد حیوان در هرگروه شش سر موش صحرایی بود. تزریق داخل صفاقی سافرانال ۳۰ دقیقه و تزریقات داخل بطن مغزی دیازپام و فلومازنیل به‌ترتیب در ۱۰ و ۷ دقیقه قبل از ریزتزریق داخل قشری پنی سیلین انجام شدند. بین گروه‌های بدون نشانه اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. *: اختلاف معنی‌دار در سطح $p < ۰/۰۵$ با همه‌ی گروه های بدون نشانه را نشان می دهد. ‡: اختلاف معنی‌دار در سطح $p < ۰/۰۰۱$ با همه‌ی گروه‌های بدون نشانه را نشان می‌دهد. §: اختلاف معنی‌دار در سطح $p < ۰/۰۱$ با گروه‌های دارای نشانه * را نشان می‌دهد.

متعاقب تزریق داخل قشری پنی سیلین ۲/۰۲ ± ۳۱/۹۱ عدد به دست آمد (نمودار ۴الف). تزریق داخل صفاقی سافرانال در مقدار ۰/۲۵ میلی‌گرم به کیلوگرم وزن بدن بدون اثر بود (۲۹/۷۶ ± ۳۰/۱ عدد)، در حالی که در مقدار ۱ و ۴ میلی‌گرم به کیلوگرم وزن بدن میانگین تعداد امواج نیزه‌ای را به‌ترتیب به ۱/۲۷ ± ۲۳/۴۴ عدد ($p < ۰/۰۵$) و ۱/۱۸ ± ۱۱/۹۱ عدد ($p < ۰/۰۰۱$) کاهش داد (نمودار ۴الف). تزریق داخل بطنی مغزی دیازپام در مقدار ۵ میکروگرم موجب کاهش معنی‌دار (۰/۹۸ ± ۹/۷۹ عدد، $p < ۰/۰۰۱$) میانگین تعداد امواج نیزه‌ای شد. تزریق داخل بطنی مغزی فلومازنیل (۵ میکروگرم) اثر معنی‌داری ایجاد نکرد (۴۶/۲۱ ± ۳۴/۲ عدد) (نمودار ۴الف). تزریق داخل بطن مغزی فلومازنیل به‌طور معنی‌دار از اثر کاهش دهندگی داخل بطن مغزی دیازپام ($p < ۰/۰۰۱$) و تزریق داخل صفاقی سافرانال ($p < ۰/۰۵$) جلوگیری کرد. بین اثر مهاری فلومازنیل بر عملکرد کاهش‌دهندگی دیازپام نسبت به سافرانال اختلاف معنی‌دار ($p < ۰/۰۱$) مشاهده شد (نمودار ۴الف).

میانگین دامنه‌ی امواج نیزه‌ای در دقایق ثبت شده متعاقب تزریق داخل قشری پنی سیلین ۰/۰۵ ± ۱/۲۳ میلی‌ولت به‌دست آمد (نمودار ۴ب). تزریق داخل صفاقی سافرانال در مقدار ۰/۲۵ میلی‌گرم به کیلوگرم وزن بدن اثر معنی‌داری ایجاد نکرد (۰/۰۵ ± ۱/۲۱ میلی ولت)، درحالی‌که در مقدار ۱ و ۴ میلی‌گرم به کیلوگرم وزن بدن میانگین دامنه‌ی امواج نیزه‌ای را به‌ترتیب به ۰/۰۴ ± ۰/۸۸ میلی‌ولت ($p < ۰/۰۵$) و ۰/۰۵ ± ۰/۴۹ میلی‌ولت ($p < ۰/۰۰۱$) کاهش داد (نمودار ۴ب). تزریق داخل بطنی مغزی دیازپام در مقدار ۵ میکروگرم موجب کاهش معنی‌دار (۰/۰۷ ± ۰/۴۶ میلی ولت، $p < ۰/۰۰۱$) میانگین دامنه‌ی امواج نیزه‌ای شد. تزریق داخل بطنی مغزی فلومازنیل (۵ میکروگرم) بدون اثر بود (۰/۰۸ ± ۱/۲۸ میلی‌ولت) (نمودار ۴ب). تزریق داخل بطن مغزی فلومازنیل به‌طور معنی‌دار اثر کاهش‌دهندگی داخل بطن مغزی دیازپام ($p < ۰/۰۰۱$) و تزریق داخل صفاقی سافرانال ($p < ۰/۰۵$) را مهار نمود. بین اثر مهاری فلومازنیل بر عملکرد کاهش‌دهندگی دیازپام نسبت به سافرانال اختلاف معنی‌دار ($p < ۰/۰۱$) مشاهده شد (نمودار ۴ب).

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-07-13]

بحث

در این مطالعه ریز تزریق پنی‌سیلین به داخل قشر حسی پیکری مغز فعالیت صرعی شکل با امواج نیزه‌ای با مشخصات شامل مدت زمان نهفته تا ظاهرشدن موج نیزه‌ای اول ۰/۲۷ ± ۳/۷۴ دقیقه، میانگین تعداد و دامنه امواج نیزه‌ای در طول مدت ثبت (۱۸۰ دقیقه) به ترتیب ۰/۹۹ ± ۳۱/۹۱ عدد در دقیقه و ۰/۰۳ ± ۱/۲۲ میلی‌ولت ایجاد کرد. نتایج ما تقریباً مطابق با سایر یافته‌ها هستند که در آن‌ها پس از ریز تزریق داخل قشری مقادیر ۲۰۰ تا ۵۰۰ واحد بین المللی پنی‌سیلین مدت زمان نهفته ۲ تا ۴ دقیقه، تعداد امواج نیزه‌ای بین ۳۰ تا ۴۰ موج در دقیقه و دامنه بین ۱/۱ تا ۱/۵ میلی ولت گزارش شده‌اند [۱۲، ۱۱]. پنی‌سیلین‌ها یکی از قدیمی‌ترین گروه‌های آنتی‌بیوتیک‌ها هستند که هنوز هم مورد استفاده قرار می‌گیرند. تجربه‌های بالینی نشان داده‌اند که استفاده تجویز عمومی مقادیر بالای پنی‌سیلین در انسان می‌تواند تشنج تونیک کلونیک و آسیب‌های مغزی ایجاد کند [۱۵]. درهمین‌رابطه، ریز تزریق پنی‌سیلین در نواحی مختلف قشر مغز از جمله نواحی حرکتی و حسی پیکری به‌عنوان یک مدل ایجاد فعالیت صرعی شکل معرفی و به‌طور گسترده برای بررسی مکانیسم‌های صرع استفاده شده است [۱۶، ۱۲، ۱۱]. پنی‌سیلین با مهار گیرنده‌های گابا، به دلیل شباهت ساختاری آن به یک آنتاگونیست خاص گیرنده گابا، یعنی بیکوکولین، تعادل تحریک–مهار در بافت‌های قشر مغز را تغییر می‌دهد و درنتیجه منجر به تخلیه ریتمیک صرعی می‌شود [۱۶، ۱۲، ۱۱].

در مطالعه حاضر، دیازپام فعالیت صرعی شکل پنی‌سیلین را کاهش داد. این عملکرد با یافته‌های دیگر که در آن‌ها تزریقات داخل صفاقی و داخل بطن مغزی و داخل قشر مغزی دیازپام اثرات ضدصرعی شکل در مدل تزریق داخل قشری پنی‌سیلین ایجاد کرده‌اند همخوانی دارد [۱۷، ۱۲، ۱۱]. دیازپام و سایر داروهای متعلق به دسته دارویی بنزودیازپینی[22] و همچنین باربیتورات ها[23] و نورواستروئیدها[24] که روی هم به‌عنوان گاباکین‌ها شناخته شده‌اند، به جایگاه‌های اختصاصی در گیرنده‌های گاباآ[25] متصل و موجب ورود یون‌های کلر به داخل نورون‌ها می‌شوند و وضعیت الکتریکی نورون‌ها را به نفع میانجی عصبی مهاری گابا تغییر می‌دهند و از این طریق تخلیه ریتمیک صرعی شکل را یا کاهش می‌دهند و یا جلوگیری می‌کنند [۱۸]. در این مطالعه، فلومازنیل برای مدت کوتاهی موجب افزایش فعالیت صرعی شکل شد و از عملکرد کاهش‌دهندگی دیازپام به‌طورکامل جلوگیری کرد. فلومازنیل یک آنتاگونیست مجتمع گیرنده گابا/بنزودیازپین است و به‌طور رقابتی فعالیت بنزودیازپین‌ها و مواد غیر بنزودیازپینی را که با محل گیرنده‌های بنزودیازپین در مجتمع گیرنده گابا/بنزودیازپین تعامل دارند، مهار می‌کند. همچنین می‌تواند اتصال بنزودیازپین‌ها به گیرنده‌های بنزودیازپین را معکوس کند [۱۹]. در راستای آشکارشدن نقش مجتمع گیرنده گابا/بنزودیازپین بر فعالیت صرعی مشخص شده است که تزریق داخل صفاقی دیازپام تشنج ناشی از پیلوکارپین در موش صحرایی را تخفیف می‌دهد و موجب کاهش میزان افزایش یافته‌ی گلوتامات در هیپوکامپ می‌شود و تزریق داخل صفاقی فلومازنیل از این عملکردهای دیازپام جلوگیری می‌کند [۲۰].

نتایج مطالعه فعلی نشان دادند که سافرانال موجب کاهش فعالیت صرعی شکل ناشی از پنی‌سیلین شد. یافته‌های فارماکولوژیک این موضوع را تایید می‌کنند که سافرانال در مدل‌های مختلف صرع در حیوانات آزمایشگاهی اثرات ضدصرع ایجاد می‌کند. در مدل صرع ایجادشده با تحریک الکتریکی آمیگدال و با استفاده از ثبت فعالیت الکتریکی مغز (الکتروآنسفالوگرافی)، سافرانال آستانه تخلیه متعاقب و مدت زمان تخلیه متعاقب را افزایش داد و مدت زمان نهفته مرحله ۴ را کاهش داد و پیشنهاد گردید که سافرانال اثر ضدتشنج ایجاد می‌کند [۹]. در مدل تشنج ناشی از پنتیلن تترازول در موش‌های کوچک آزمایشگاهی تزریق داخل صفاقی سافرانال مدت زمان نهفته تا شروع تشنج را افزایش و وقوع تشنج ها را کاهش داده است [۶]. بعلاوه، سافرانال تشنج‌های القاشده با گاما–بوتیرولاکتون، پنتیلن تترازول و پیکروتوکسین را تخفیف داده است [۸]. سافرانال قابل حمل توسط حامل‌های لیپیدی نانوساختاری[26] وقوع تشنج را در مدل حاد تشنج القا شده با پیلوکارپین و در مدل مزمن القا شده با پنتیلن تترازول را در موش‌های کوچک آزمایشگاهی کاهش داده است [۲۱]. در این مطالعه عملکرد ضدصرعی سافرانال با فلومازنیل مهار شد که می‌تواند بیانگر این موضوع باشد که اثر ضدصرعی سافرانال

[22] Benzodiazepines
[23] Barbiturates
[24] Neurosteroids
[25] $GABA_A$
[26] Nanostructured lipid vehicle carried safranal

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-07-13]

احتمالاً از طریق گیرنده‌های مجتمع گابا آ-بنزودیازپین به ثمر می‌رسد. در همین ارتباط مشخص شده است که پیش‌درمانی با فلومازنیل از عملکرد ضدتشنج سافرانال در مدل تشنج ناشی از پنتیلن تترازول جلوگیری می‌کند [۶]. از فلومازنیل برای پی‌بردن به بهره‌گیری از گیرنده‌های مجتمع گابا آ-بنزودیازپین در مکانیسم اثر ترکیبات شیمیایی صناعی و طبیعی ضدصرع به کرات استفاده شده است. به‌عنوان‌مثال، در مدل تشنج القاشده با پنتیلن تترازول تجویز اسانس روغنی بذر مرزه‌ی بختیاری[۲۷] مدت زمان نهفته تا شروع تشنج را افزایش و تعداد تشنج‌های سر و اندام‌های حرکتی فوقانی و پرش‌ها را کاهش داد و فلومازنیل از این اثرات جلوگیری کرد [۲۲].

در مطالعه حاضر، عملکرد ضدصرعی دیازپام بر تعداد و دامنه‌ی امواج نیزه‌ای در همه‌ی دقایق ثبت شده و همچنین میانگین تعداد و دامنه امواج نیزه‌ای در دقایق ثبت‌شده توسط فلومازنیل به‌طورکامل مهار شد، درحالی‌که اثر مهاری فلومازنیل بر عملکرد ضد صرعی سافرانال فقط بر تعداد و دامنه‌ی امواج نیزه‌ای در دقایق ۲۰، ۴۰ و ۶۰ مشاهده شد ولی میانگین تعداد و دامنه‌ی امواج نیزه‌ای تحت تاثیر قرارنگرفت که نشان می‌دهد اثر مهاری فلومازنیل بر عملکرد ضدصرعی دیازپام کامل می‌باشد درحالی‌که عملکرد ضد صرعی سافرانال را به‌طور نسبی مهار می‌کند. این نتایج نشان‌دهنده‌ی این موضوع هستند که سافرانال احتمالاً از سایر مکانیسم‌های ضد صرع نیز استفاده می‌کند. برای مثال، سیستم اپیوئیدی را می‌تواند به خدمت بگیرد چون نالوکسون (آنتاگونیست غیر اختصاصی گیرنده های اپیوئیدی) از عملکرد ضد تشنج سافرانال در کاهش‌دادن تشنج کلونیک حداقل در مدل تشنج القاشده با پنتیلن تترازول جلوگیری کرده است [۶]. همچنین سافرانال با مکانیسم‌های ضداکسیدانتی و ضدالتهابی اثرات بهبوددهندگی در بیماری‌های نورولوژیک مثل صرع، سکته، پارکینسون و فراموشی ایجاد کرده است [۲۳]. در همین رابطه، نقش سیستم اکسیداتیو (افزایش مقدار مالون‌دی‌آلدئید) و واسطه‌های التهابی (افزایش فاکتور نکروز تومور) در بروز تغییرات فعالیت الکتریکی قشر مغز پس از ریز تزریق داخل قشری پنی‌سیلین گزارش شده است [۲۴].

در این مطالعه، سافرانال، دیازپام و فلومازنیل بر خط پایه فعالیت الکتریکی قشر مغز اثر نگذاشتند. بدون اثر بودن سافرانال، دیازپام و فلومازنیل بر خط پایه در ثبت‌های فعالیت الکتریکی قشر مغز در مطالعات قبلی گزارش شده است [۱۲، ۱۱، ۸]. حامل سافرانال، دیازپام و فلومازنیل یعنی توئین ۵ درصد بر خط پایه و همچنین بر تعداد و دامنه امواج نیزه‌ای در فعالیت الکتریکی قشر مغز القاشده با پنی‌سیلین اثر نگذاشت.

نتیجه‌گیری

سافرانال، یکی از ترکیبات شیمیایی فعال زیستی زعفران، برای ایجاد اثر ضد صرعی شکل بر علیه فعالیت صرعی شکل القاشده با پنی‌سیلین از واسطه‌گری مجتمع گیرنده‌ای گابا آ-بنزودیازپین استفاده می‌کند. همچنین این امکان وجود دارد که از سایر مکانیسم‌های ضد صرعی نیز بهره گرفته باشد. شناخت مکانیسم‌های درگیر در اثر ضد صرعی مواد موثر گیاهان دارویی به یافتن داروهایی موثرتر برای بهبود روش‌های مدیریت صرع بسیار سودمند هستند.

سپاسگزاری

از حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه ارومیه تقدیر و تشکر می‌گردد.

ملاحظات مالی

این تحقیق با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه ارومیه (پژوهانه شماره ۱۴۰۰-۰۵-۱۳/D-10-493) انجام شده است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

س.ت.: انجام مطالعه و جمع‌آوری داده‌ها و نگارش مقاله؛ ا.ع.: ایده و طراحی مطالعه، نظارت بر انجام مطالعه، آنالیز داده‌ها و نگارش مقاله؛ ا.ت.: انجام مطالعه و جمع‌آوری داده‌ها، اصلاح مقاله؛ ف.س.ت: انجام مطالعه و تایید محل‌های تزریق و اصلاح مقاله.

[27] *Satureja bachtiarica* essential oil

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-07-13]

فهرست منابع

[1] Hu T, Zhang J, Wang J, Sha L, Xia Y, Ortyl TC, Tian X, Chen L, Advances in epilepsy: Mechanisms, clinical trials, and drug therapies. ***J Med Chem*** 7 (2023) 4434-4467.

[2] Akyuz E, Polat AK, Eroglu E, Kullu I, Angelopoulou E, Paudel YN, Revisiting the role of neurotransmitters in epilepsy: An updated review. ***Life Sci*** 265 (2021) 118826.

[3] Wei CX, Bian M, Gong GH, Current research on antiepileptic compounds. ***Molecules*** 20 (2015) 20741-20776.

[4] Khoshandam A, Razavi BM, Hosseinzadeh H, Interaction of saffron and its constituents with Nrf2 signaling pathway: A review. ***Iran J Basic Med Sci*** 25 (2022) 789-798.

[5] Esmaealzadeh D, Moodi Ghalibaf A, Shariati Rad M, Rezaee R, Razavi BM, Hosseinzadeh H, Pharmacological effects of safranal: An updated review. ***Iran J Basic Med Sci*** 26 (2023) 1131-1143.

[6] Hosseinzadeh H, Sadeghnia HR, Protective effect of safranal on pentylenetetrazol-induced seizures in the rat: involvement of GABAergic and opioids systems. Phytomedicine 14 (2007) 256-262.

[7] Hosseinzadeh H, Talebzadeh F, Anticonvulsant evaluation of safranal and crocin from *Crocus sativus* in mice. Fitoterapia 76 (2005) 722-724.

[8] Sadeghnia HR, Cortez MA, Liu D, Hosseinzadeh H, Snead OC 3rd. Antiabsence effects of safranal in acute experimental seizure models: EEG and autoradiography. ***J Pharm Pharm Sci*** 11 (2008) 1-14.

[9] Saberi F, Saberi M, Sayyah M, Boojar MMA, The antiepileptic activity of Safranal in kindling model of epilepsy in male rats. ***Braz J Pharm Sci*** 58 (2022) e20066.

[10] Meeren H, van Luijtelaar G, da Silva FL, Coenen A, Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory. ***Arch Neurol*** 62 (2005) 371-376.

[11] Erfanparast A, Tamaddonfard E, Effects of intracortical microinjection of vitamin B_{12} on penicillin-induced epileptiform activity in rats. ***Acta Neurobiol Exp (Wars)*** 75 (2015) 200-207.

[12] Tamaddonfard E, Erfanparast A, Hamzeh-Gooshchi N, Yousofizadeh S, Effect of curcumin, the active constituent of turmeric, on penicillin-induced epileptiform activity in rats. ***Avicenna J Phytomed*** 2 (2012) 196-205.

[13] Tamaddonfard E, Erfanparast A, Farshid AA, Imani M, Mirzakhani N, Salighedar R, Tamaddonfard S, Safranal, a constituent of saffron, exerts gastro-protective effects against indomethacin-induced gastric ulcer. ***Life Sci*** 224 (2019) 88-94.

[14] Paxinos G, Watson C, The rat brain in stereotaxic coordinates. 6th ed. New York, Elsevier Academic Press, 2007.

[15] Wanleenuwat P, Suntharampillai N, Iwanowski P, Antibiotic-induced epileptic seizures: mechanisms of action and clinical considerations. ***Seizure*** 81 (2020) 167-174.

[16] Arslan G, Avci B, Kocacan SE, Rzayev E, Ayyildiz M, Agar E, The interaction between P2X7Rs and T-type calcium ion channels in penicillin-induced epileptiform activity. ***Neuropharmacology*** 149 (2019) 1-12.

[17] Ögün MN, Çetinkaya A, Beyazçiçek E, The effect of vortioxetine on penicillin-induced epileptiform activity in rats. ***Arq Neuropsiquiatr*** 77 (2019) 412-417.

[18] Cerne R, Lippa A, Poe MM, Smith JL, Jin X, Ping X, Golani LK, Cook JM, Witkin JM, GABAkines - Advances in the discovery, development, and commercialization of positive allosteric modulators of GABAA receptors. ***Pharmacol Ther*** 234 (2022) 108035.

[19] Zhu S, Noviello CM, Teng J, Walsh RM Jr, Kim JJ, Hibbs RE, Structure of a human synaptic GABAA receptor. ***Nature*** 559 (2018) 67-72.

[20] Khan GM, Smolders I, Ebinger G, Michotte Y, Flumazenil prevents diazepam-elicited anticonvulsant action and concomitant attenuation of glutamate overflow. ***Eur J Pharmacol*** 407 (2000) 139-144.

[21] Bo-Qiang L, Si-Tong Z, Zu-Yuan L, Wan-Yun N, Bin C, Yuan L, Xuyun L, Liangen M, You-Chao C, Xin-Zhen Y, Zhong C, Xiao-Ying Y, Wei-Wei H, Safranal carried by nanostructured lipid vehicles inhibits generalized epilepsy in mice. ***Pharmazie*** 73 (2018) 207-212.

[22] Rabiei Z, Shirchi M, Rafieian-Kopaei M, Asgharzade S, Effects of *Satureja bachtiarica* essential oil in preventing seizure in pentylenetetrazol-kindled mice. ***Basic Clin Neurosci*** 13 (2022) 465-475.

[23] Fazeli E, Ghalibaf MHE, Forouzanfar F, Neuroprotective potency of safranal against neurological disorders. ***Curr Mol Med*** 23 (2023) 952-959.

[24] Sumbul O, Aygun H, Electrocorticographic and electrocardiographic evaluation of lacosamide in a penicillin-induced status epilepticus model. ***Epilepsy Res*** 180 (2022) 106866.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-07-13]

Research paper

The effect of safranal on epileptiform activity induced by penicillin: Role of somatosensory cortex $GABA_A$-benzodiazepine receptor complex

Sina Tamaddonfard[1], Amir Erfanparast[1*], Esmaeal Tamaddonfard[1], Farhad Soltanalinejad-Taghiabad[1]

Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran

Received: 9 January 2024 Accepted: 23 January 2024

Abstract

Background and Aim: Safranal is one of the bioactive compounds of saffron and has analgesic, anti-inflammatory, anti-diabetic and anti-cancer properties. In a variety of pathological states of the nervous system, safranal has shown a powerful neuroprotective effect. In this study, the effect of safranal on penicillin-induced epileptic activity was investigated. GABA-benzodiazepine receptor complex antagonist (flumazenil) was used to follow the possible mechanism of action.

Methods: Epileptiform activity was induced by intra-somatosensory cortex microinjection of penicillin (300 IU, 1.5 µL) in urethane-anesthetized rats. Electrocorticographic recordings were used to record the latency time to first spike appearance and to analyze the frequency and amplitude of spike waves. Safranal was intraperitoneally injected and flumazenil and diazepam (as a positive control group) were intracerebroventricularly administered.

Results: The first spike wave was appeared 3.74±0.27 min after penicillin microinjection. Penicillin also produced 31.91±0.99 spike wave per min with an amplitude of 1.22±0.03 mV. Intraperitoneal injection of safranal (1 and 4 mg/kg) and intracerebroventricular administration of diazepam (5 µg per animal) reduced both the number and amplitude of spike waves. Intracerebroventricular injection of flumazenil (5 µg per animal) prevented diazepam (5 µg per animal)-, and safranal (4 mg/kg)-induced anti-epileptiform activity.

Conclusion: The results indicated an anti-epileptiform activity for safranal. It was also found that the central $GABA_A$-benzodiazepine receptor complex might be involved in the antiepileptic activity of safranal.

Keywords: Penicillin, Safranal, Epileptiform activity, $GABA_A$-benzodiazepine receptor complex, Rat

Please cite this article as follows:

Tamaddonfard S, Erfanparast A, Tamaddonfard E, Soltanalinejad-Taghiabad F, The effect of safranal on epileptiform activity induced by penicillin: Role of somatosensory cortex $GABA_A$-benzodiazepine receptor complex. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 7 (2023) 206-218.

*Corresponding author: a.erfanparast@urmia.ac.ir (ORCID ID: 0000-0003-2526-2253)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-07-13]