

Evaluation of anticonvulsive effect of *Thymus vulgaris* extract in rat

Keramati, K.^{1*}, Rostamian, M.², Mohammadnejad Nasrabadi, L.³.

Received: 29.03.2023

Accepted: 29.01.2024

Abstract

Thyme is one of the medicinal plants with various therapeutic properties mentioned in traditional medicine. In this research, male Wistar rats were divided in 4 experimental groups. 3 groups received *Thymus vulgaris* aqueous extract (1000, 2000 and 4000 microgram per microliter) intracerebroventricularly. Also in control group, normal saline (1microliter) was injected intracerebroventricularly. Then, in order to induce convulsions in all experimental groups, pentylentetrazol (80mg/kg) was injected intraperitoneally. The results showed that the injection of 1000 microgram extract significantly reduces the depth of seizure compared to the control group and causes significant increase of initiation time of fifth convulsive stage. Also, injection of 2000 microgram extract caused a significant increase of initiation time of third and fourth convulsive stages compared to the control group. On the other hand, the injection of 4000 microgram extract did not show any significant difference compared to the control group. These results show that the aqueous extract of *Thymus vulgaris* has anticonvulsant properties.

Keywords: *Thymus vulgaris*, Epilepsy, Extract, Rat.

1. Department of Basic sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Semnan University, Semnan, Iran.

2. Dentist, MSc in Animal Physiology and Neuroscience, Italy.

3. Department of Basic sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Semnan University, Semnan, Iran.

*Corresponding author: k.keramati@semnan.ac.ir

ارزیابی اثر ضد تشنجی عصاره گیاه آویشن باغی

کرامتی، ک.^{۱*}، رستمیان، م.^۲، محمدنژاد نصرآبادی، ل.^۳.

دریافت: ۱۴۰۲/۰۱/۰۹ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۰۹

خلاصه

آویشن از جمله گیاهان دارویی است که خواص درمانی مختلفی در منابع طب سنتی در خصوص آن ذکر شده است. در این تحقیق موشهای صحرایی نر نژاد ویستار در ۴ گروه آزمایشی تقسیم بندی شدند. ۳ گروه عصاره آبی گیاه آویشن باغی را در مقادیر ۱۰۰۰، ۲۰۰۰ و ۴۰۰۰ میکروگرم بر میکرولیتر بصورت تزریق درون بطنی مغزی دریافت کردند. همچنین در گروه کنترل نیز ۱ میکرولیتر نرمال سالین به شکل درون بطنی مغزی تزریق شد. سپس به منظور القاء تشنج در تمام گروههای آزمایشی از پنتیلن تترازول به میزان ۸۰ mg/kg و به صورت تزریق درون صفاقی استفاده گردید. نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که تزریق ۱۰۰۰ میکروگرم از عصاره عمق تشنج را در مقایسه با گروه کنترل به شکل معنی داری کاهش می دهد و موجب افزایش معنی دار زمان آغاز مرحله پنجم تشنج می شود. همچنین تزریق ۲۰۰۰ میکروگرم از عصاره سبب افزایش معنی دار زمان آغاز مراحل سوم و چهارم تشنج در مقایسه با گروه کنترل گردید. از طرفی تزریق ۴۰۰۰ میکروگرم از عصاره تفاوت معنی داری را در مقایسه با گروه کنترل نمایان نساخت. این نتایج نشان میدهند که عصاره آبی گیاه آویشن دارای خاصیت ضد تشنجی است.

واژه‌های کلیدی: آویشن باغی، صرع، عصاره، موش صحرایی.

۱. گروه آموزشی علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران.
 ۲. دندانیپزشک و کارشناس ارشد فیزیولوژی جانوری و علوم اعصاب، ایتالیا.
 ۳. گروه آموزشی علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران.
- *نویسنده مسئول: k.keramati@semnan.ac.ir

صرع^۱ عبارتست از اختلال متناوب سیستم عصبی که از تخلیه ناگهانی، شدید و غیر منظم نورون های مغزی ناشی می شود. تخلیه مذکور موجب اختلال حس، فقدان هوشیاری، اختلال کارکرد روانی، حرکات تشنجی یا مجموعه ای از مراتب مذکور می گردد. کلمه Epilepsy از زبان یونانی به معنی «مستولی شدن بر» یا «محکم گرفتن» مشتق شده است. پیشینیان ما از آن به عنوان «حلول شیطان» یا «جن زدگی» یاد کرده اند. صرع همواره حکایت از گرفتاری سیستم عصبی، خواه بطور اولیه و یا ثانویه دارد. بخاطر طبیعت بیماری، اگر حمله چندین دقیقه ادامه یابد، حیات بیمار را به خطر می اندازد. همچنین ممکن است یک حمله یا گروهی از حملات، نمودار نوعی بیماری عصبی باشد که برای تشخیص آن نیاز به استفاده از امکانات متنوع و تخصصی است. اگر حمله، یکی از حملات متعدد و کم و بیش مشابه در طول زندگی فرد مبتلا به صرع باشد، چندان بدخیم نیست. چنین حمله ای ممکن است معلول ضایعه مغزی فرو خفته قدیمی باشد(Engel, 2001).

انواعی از صرع وجود دارند که هیچ نوع علت یا زمینه مشخصی جز وراثت ندارند. از این حملات با نام اولیه یاد می شود. حملات صرعی را از یک نقطه نظر به دو نوع تشنجهای کانونی^۲ و عمومی^۳ تقسیم کرده اند که هر یک از آنها نیز شامل انواعی گوناگون می باشند. در صورتی که حمله تشنجی کانونی با کاهش سطح هوشیاری یا آگاهی نسبت به محیط همراه باشند حمله مرکب^۴ و در صورت عدم وجود این همراهی، ساده نامیده می شود(Engel, 2001). آویشن باغی گیاهی است پرشاخه و دارای ساقه های چوبی به ارتفاع ۱۰ تا ۳۰ سانتی متر که به حالت وحشی و به صورت بوته هایی پرپشت در دامنه های خشک و بین تخته سنگ های نواحی مختلف مدیترانه مخصوصا در کشورهای فرانسه، پرتغال، اسپانیا، ایتالیا، یونان و برخی نواحی آسیا می روید. در کوهستان ها، تا ارتفاعات ۱۲۰۰ متری و حتی گاهی بیشتر، بالا می رود. دارای مصارف درمانی عدیده

مخصوصا در طب عوام است بعلاوه به عنوان زینت نیز در بعضی نواحی پرورش می یابد(زرگری، ۱۳۹۲). شاخه گلدار و برگدار گیاه آویشن باغی دارای پنتوزان ها، تانن، رزین و اسانسی است که به اسانس تم موسوم است و مرکب از دو نوع فنل ایزومر یکدیگر، یکی بنام تیمول و دیگری کارواکرول می باشد که همراه با سیمن، لینالول (به مقدار کم)، پینن و استات بورنیل در اسانس یافت می شوند. کارواکرول حالت مایع و بوئی شبیه تیمول دارد و دارای خاصیت ضدعفونی کنندگی است و همچنین در ساخت بعضی مواد آلی مورد استفاده قرار می گیرد. از نظر درمانی نیز اثر ضد کرم و ضد قارچ دارد(زرگری، ۱۳۹۲).

در این مطالعه، اثر تزریق درون بطنی مغزی عصاره آبی گیاه آویشن باغی بر حملات تشنجی ناشی از تزریق پنتیلن تترازول در موش صحرايي نر نژاد ویستار بررسی شد.

مواد و روشی کار

در این پژوهش از موش های صحرايي نر نژاد ویستار در محدوده وزنی بین ۱۸۰ تا ۲۲۰ گرم استفاده شد. حیوانات مذکور از انستیتو پاستور تهران تهیه شدند. موشها تحت شرایط کنترل شده و دقیقی مورد پرورش قرار گرفتند و در جریان پرورش آنها، از روش ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی استفاده شد.

تغذیه حیوانات در این دوره از پلت بود که از شرکت خوراک دام پارس واقع در کیلومتر ۱۰ جاده مخصوص تهران - کرج تهیه گردیده بود. دسترسی حیوانات به آب و غذا در مدت پرورش آزاد بود. درجه حرارت مکان نگهداری موش ها نیز در محدوده بین ۱۸ تا ۲۲ درجه سانتیگراد قرار داشت. در این پژوهش سه گروه آزمایشی(گروه های دریافت کننده عصاره) بمنظور تزریق درون بطنی مغزی مقادیر ۱۰۰۰ و ۲۰۰۰ و ۴۰۰۰ میکرو گرم از عصاره آبی آویشن باغی (در حجم یک میکرو لیتر) و گروه کنترل جهت تزریق درون بطنی مغزی یک میکرو لیتر نرمال سالین مورد استفاده قرار گرفتند. حجم نمونه در هر گروه برابر با ۶ بود.

برای انجام تزریق درون بطنی مغزی، موش ها در چهار گروه آزمایشی فوق الذکر پس از القای بیهوشی از طریق تزریق درون صفاقی مخلوطی از کتامین و گزایلازین (۱۰۰ میلی گرم کتامین و ۲۰ میلی گرم گزایلازین به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن) و با استفاده از دستگاه استریوتاکسی مدل Stoelting مورد جراحی کانول گذاری بطنی مغزی

1 -Epilepsy

2 -Focal

3 -Generalized

4 -Complex

قرار گرفتند. پنج روز پس از جراحی، تزریق درون بطنی مغزی عصاره در سه گروه آزمایشی دریافت کننده آن و نرمال سالیین در گروه کنترل انجام شد و بلافاصله موش ها مورد تزریق درون صفاقی پنتیلین تترازول (تهیه شده از شرکت Sigma) به میزان ۸۰ mg/kg قرار گرفتند. از ترکیب مذکور بمنظور القای حملات تشنجی استفاده شد. جهت تهیه عصاره آبی آویشن باغی، گیاه مذکور ابتدا از مرکز پرورش گیاهان داروئی جهاد کشاورزی استان سمنان واقع در کیلومتر ۳ جاده سمنان - دامغان تهیه و سپس اقدام به عصاره گیری شد (نامور آغداش و میرزایی، ۱۳۹۴). پس از تزریق پنتیلین تترازول، وقوع حملات تشنجی در حیوان مبتنی بر روش علمی مربوطه و بر مبنای مراحل زیر طی مدت ۲۰ دقیقه مورد ارزیابی قرار گرفت:

مرحله صفر: بدون پاسخ

مرحله یک: انقباض های گوشه و صورتی

مرحله دو: تکانهای انقباضی شوک گونه عضلانی بدون پرش

مرحله سه: تکانهای انقباضی شوک گونه عضلانی همراه با پرش

مرحله چهار: افتادن به پهلو به همراه تشنج های کلونیک - تونیک عمومی شده

مرحله پنج: افتادن به پشت به همراه تشنج های کلونیک - تونیک عمومی شده

مرحله یک بیانگر کمترین و مرحله پنج معرف بیشترین عمق تشنج بود. به هر یک از مراحل فوق به ترتیب امتیازی برابر با صفر، یک، دو، سه، چهار و پنج تخصیص داده شد. مجموع امتیازات کسب شده توسط هر حیوان به دنبال تزریق پنتیلین تترازول به عنوان امتیاز تشنجی (score of seizure) محسوب گردید که این امتیاز گویای عمق حملات تشنجی است. همچنین زمان آغاز هر مرحله تشنجی (مراحل یک تا پنج) نیز ثبت گردید (Diogo و همکاران، ۲۰۱۹).

پس از اقدامات فوق و بمنظور حصول اطمینان از انجام درست جراحی و قرار داشتن کانون در فضای بطنی مغز هر حیوان، یک میکرولیتر بلودومتیلین به داخل کانون های موجود در مغز تزریق شد. سپس موش ها با کلروفورم کشته شدند و مغز آنها از جمجمه خارج شد و در فرمالین ۱۰٪ قرار گرفت، تا بافت مغز کاملا تثبیت شود. پس از این مرحله، مقاطع مغزی تهیه شدند و با استفاده از میکروسکوپ تشریح

مورد بررسی قرار گرفتند. در این پژوهش، جراحی کانول گذاری بطنی مغزی در همه موش ها بدرستی انجام شده بود.

بمنظور تجزیه و تحلیل آماری یافته های حاصل از این پژوهش از آنالیز واریانس یکطرفه (One way ANOVA) و جهت مقایسه گروه های مختلف از آزمون تعقیبی Tukey استفاده گردید. ضمناً سطح معنی داری $P < 0.05$ بود.

نتایج

پردازش آماری یافته های حاصل از این پژوهش بر مبنای آنالیز واریانس یکطرفه (One way ANOVA) و انجام آزمون Tukey به منظور مقایسه گروه های مختلف آزمایشی (با سطح معنی داری $P < 0.05$) نتایج مشروح ذیل را به دنبال داشت:

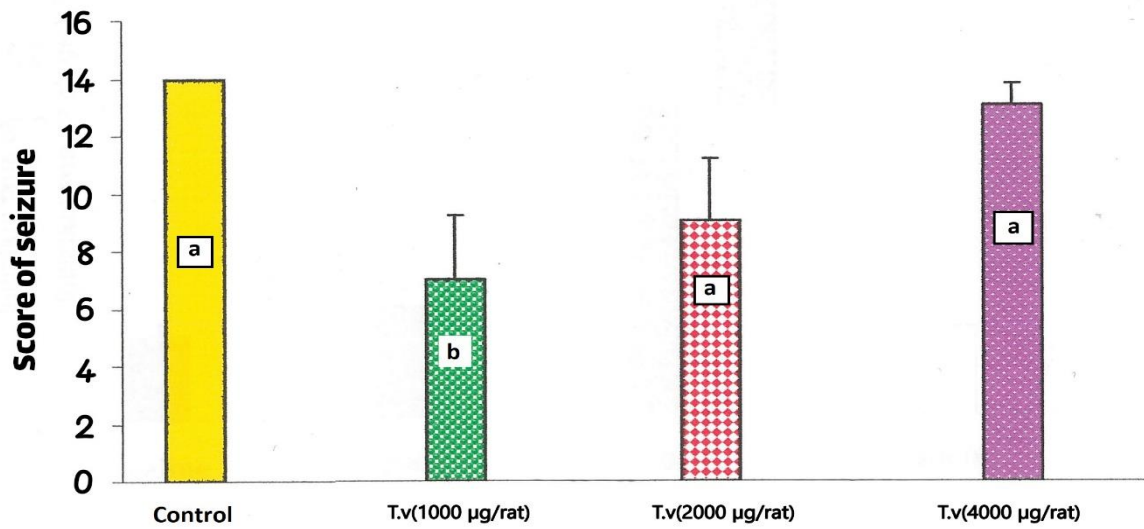
تزریق درون بطنی مغزی ۱۰۰۰ میکروگرم از عصاره آبی گیاه آویشن باغی امتیاز تشنجی (Score of seizure) را در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی داری کاهش داد. قابل ذکر است که امتیاز مذکور در گروه های آزمایشی مورد تزریق با ۲۰۰۰ و ۴۰۰۰ میکروگرم از عصاره نیز در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته بود ولی چنین کاهش از نظر آماری معنی دار نبود (نمودار شماره ۱).

تزریق درون بطنی مغزی ۲۰۰۰ میکروگرم از عصاره زمان شروع مرحله سوم تشنج را در مقایسه با گروه کنترل بطور معنی داری افزایش داد (نمودار شماره ۲).

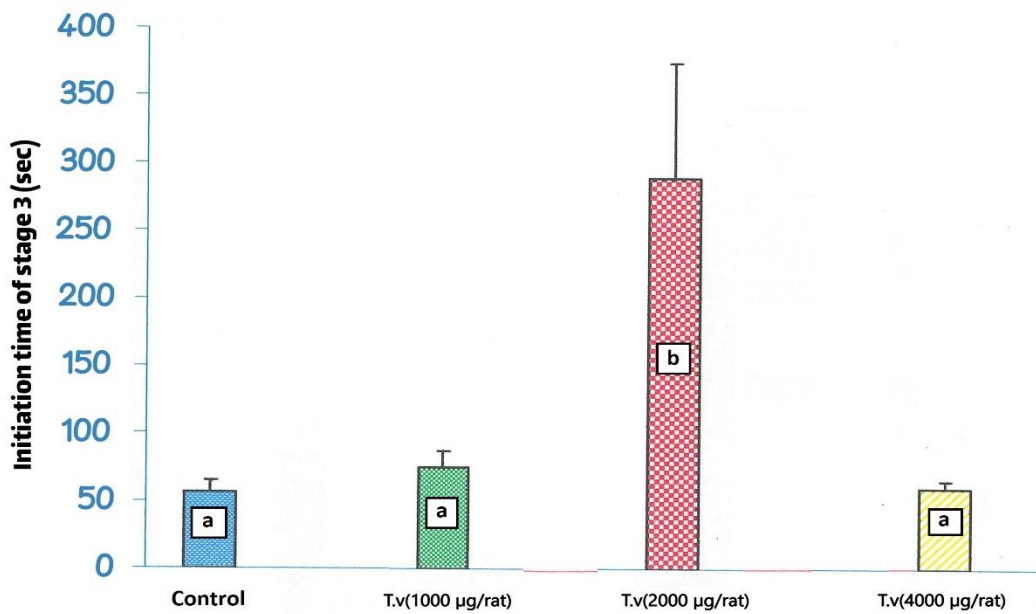
تزریق درون بطنی مغزی ۲۰۰۰ میکروگرم از عصاره زمان شروع مرحله چهارم تشنج را در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی داری افزایش داد (نمودار شماره ۳).

تزریق درون بطنی مغزی ۱۰۰۰ میکروگرم از عصاره گیاه، زمان آغاز مرحله پنجم تشنج را بطور معنی داری در مقایسه با گروه کنترل افزایش داد (نمودار شماره ۴).

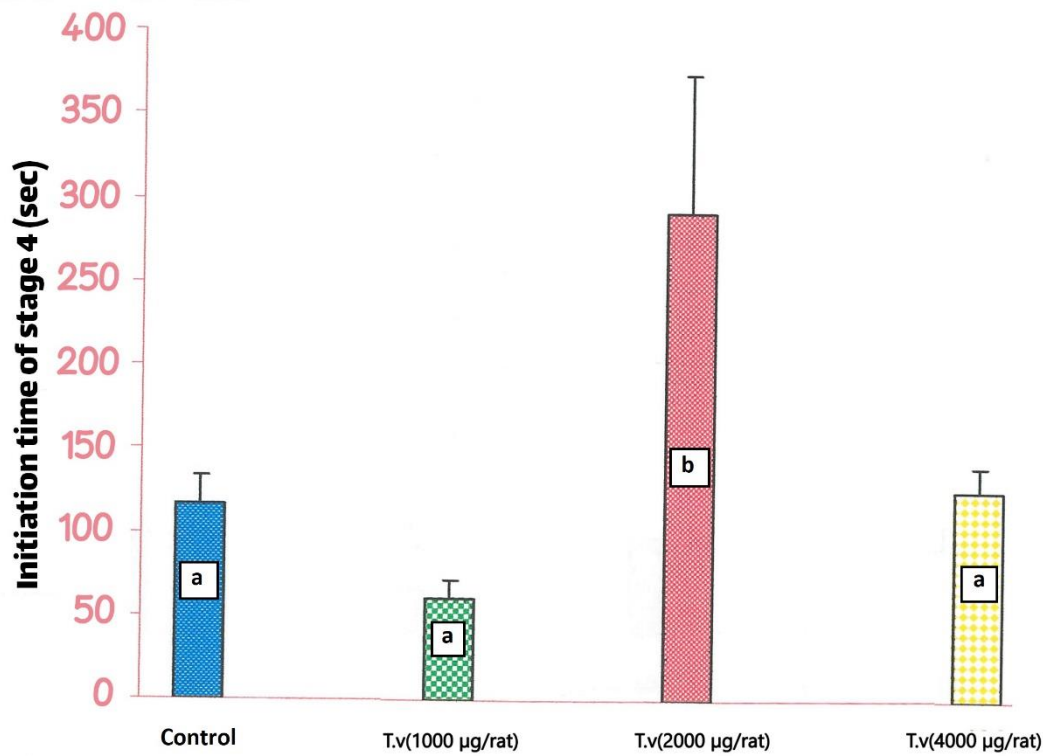
تزریق درون بطنی مغزی ۴۰۰۰ میکروگرم از عصاره در مقایسه با گروه کنترل از نظر امتیاز تشنجی و زمان شروع مراحل سوم، چهارم و پنجم تشنج اختلاف معنی داری را نشان نداد (نمودارهای شماره ۱ و ۲ و ۳ و ۴).



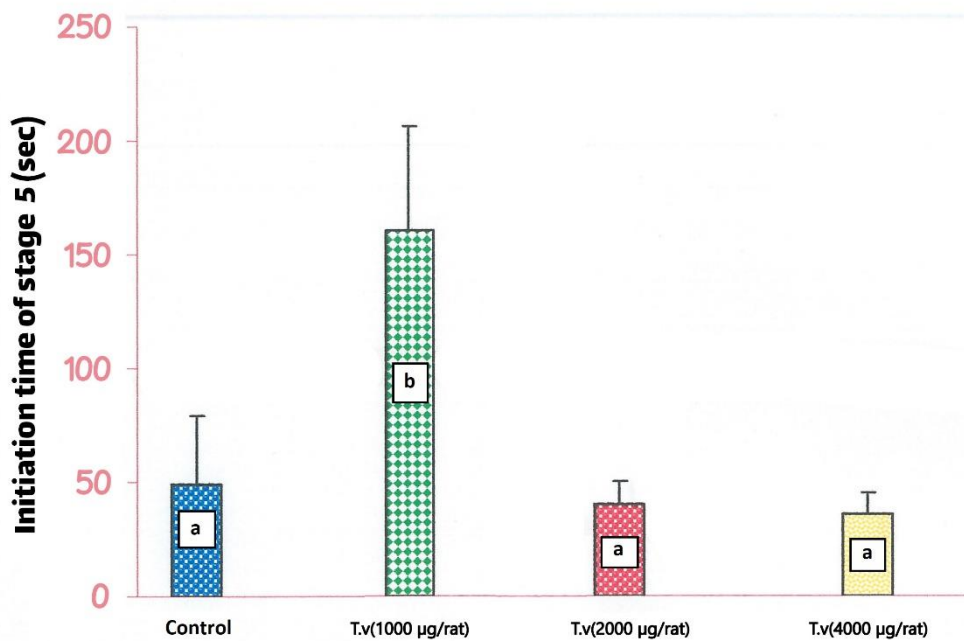
نمودار ۱) مقایسه میانگین و انحراف معیار امتیاز تشنجی در گروه های آزمایشی نابرخورداری از حروف مشابه، بیانگر اختلاف معنی دار در سطح $p < 0.05$ است.



نمودار ۲) مقایسه میانگین و انحراف معیار زمان شروع مرحله سوم تشنج بر حسب ثانیه در گروه های آزمایشی نابرخورداری از حروف مشابه، بیانگر اختلاف معنی دار در سطح $p < 0.05$ است.



نمودار ۳) مقایسه میانگین و انحراف معیار زمان شروع مرحله چهارم تشنج بر حسب ثانیه در گروه های آزمایشی نابرخورداری از حروف مشابه، بیانگر اختلاف معنی دار در سطح $p < 0.05$ است.



نمودار ۴) مقایسه میانگین و انحراف معیار زمان شروع مرحله پنجم تشنج بر حسب ثانیه در گروه های آزمایشی نابرخورداری از حروف مشابه، بیانگر اختلاف معنی دار در سطح $p < 0.05$ است.

بحث

بر اساس نتایج حاصل از انجام این پژوهش، تزریق درون بطنی مغزی عصاره آبی گیاه آویشن باغی به مقدار ۱۰۰۰ میکرو گرم، امتیاز تشنجی را در موش صحرایی نر نژاد ویستار بطور معنی داری کاهش داد. به بیان دیگر متعاقب تزریق مقدار مذکور از عصاره، مراحل عمیق حملات تشنجی ایجاد نشد و حیوان مراحل سطحی تر و کم خطر تر از حملات مذکور را نمایان ساخت. از طرفی مقدار ۲۰۰۰ میکروگرم از عصاره آویشن، زمان شروع مراحل سوم و چهارم تشنج را به طور معنی داری افزایش داد. بر مبنای چنین نتایجی مشخص گردید که عصاره آبی گیاه آویشن باغی شدت حملات تشنجی ناشی از تزریق پنتیلین تترازول را کاهش می دهد و همچنین قادر است زمان شروع چنین حملاتی را طولانی سازد. از آنجا که به دنبال تزریق مقدار ۴۰۰۰ میکرو گرم از عصاره تفاوتی در بروز حملات تشنجی در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نشد، لذا افزایش مقدار تجویز آن، لزوماً با بروز یا تشدید خاصیت ضد تشنجی همراه نیست.

در پژوهشی اثر ضد تشنجی عصاره آبی گیاه آویشن باغی از طریق تجویز خوراکی عصاره مذکور و با استفاده از روش کیندلینگ شیمیایی در موش سوری بررسی گردید و مشابه با این پژوهش، اثر مذکور تایید شد (نامور آغداش و میرزایی، ۱۳۹۴). در این خصوص گفتنی است که اولاً برای القای حملات تشنجی با استفاده از روش کیندلینگ، باید تزریق مکرر پنتیلین تترازول در مقادیری کمتر از میزانی که در پژوهش حاضر مورد استفاده قرار گرفت، صورت گیرد. این درحالی است که در این مطالعه هدف القای حاد حملات تشنجی و ارزیابی عملکرد عصاره در چنین شرایطی بود و به همین دلیل از روش کیندلینگ استفاده نشد. ثانیاً با توجه به این موضوع که تجویز خوراکی عصاره ممکن است به دلیل فرایندهای هضمی لوله گوارشی سبب تغییراتی در آن شود و یا حتی پس از جذب گوارشی، آنزیم های کبدی دگرگونی هایی را در عصاره ایجاد کنند، لذا در این پژوهش جهت تجویز عصاره از روش تزریق درون بطنی مغزی استفاده شد. ثالثاً این مطالعه با استفاده از موش صحرایی نژاد ویستار انجام شد، در حالی که در پژوهشی که بمنظور مقایسه به آن اشاره گردید، از موش سوری استفاده شده بود.

با عنایت به این موضوع که در پژوهش حاضر از پنتیلین تترازول بمنظور القای حملات تشنجی استفاده شده، بنابراین

این احتمالاً عصاره آبی آویشن باغی اثر ضد تشنجی خود را از طریق مقابله با مکانیسم های سلولی و مولکولی ایجاد کننده خاصیت تشنج زایی ترکیب مذکور نمایان ساخته است.

مکانیسم اثر پنتیلین تترازول بر مبنای پژوهش های گوناگون مورد بررسی قرار گرفته است. بر اساس یکی از این پژوهش ها مشخص گردید که تزریق ۳۰ میلی گرم از پنتیلین تترازول در ازاء هر کیلو گرم وزن بدن موش صحرایی، افزایش مقادیر خارج سلولی گلوتامات و آسپارات را در آمیگدال و قشر پیشانی بدنبال دارد (Rocha و همکاران، ۱۹۹۶).

همچنین در جریان پژوهشی دیگر نشان داده شد که قابلیت برداشت سیناپسی گلوتامات در موش های صحرایی کیندل شده توسط پنتیلین تترازول کاهش می یابد (Schunzel و همکاران، ۱۹۹۲).

با مد نظر قرار دادن نتایج پژوهش های مذکور می توان بیان نمود که احتمالاً عصاره آویشن بواسطه مهار آزاد سازی گلوتامات و یا تشدید برداشت سیناپسی آن و یا از طریق مهار گیرنده های آن، اثر ضد تشنجی خود را ظاهر می سازد که البته اثبات فرضیات مذکور نیاز به انجام پژوهش های دیگری دارد.

بدنبال انجام تحقیقی مشخص گردید که پنتیلین تترازول از طریق اتصال به جایگاهی در گیرنده های GABA، مهار ناشی از این گیرنده ها را مختل می سازد و لذا موجب بروز حملات صرعی و تشنجی می شود. جایگاه مذکور برای اتصال با پیکروتوکسین ویژگی دارد (Macdonald و Baker، ۱۹۷۷). بر اساس نتایج این تحقیق می توان احتمال داد که عصاره آویشن با ممانعت از اتصال پنتیلین تترازول به جایگاه پیکروتوکسین موجود در گیرنده GABA، مانع از القاء تشنج توسط آن می شود که تأیید این نظر نیاز به پژوهش های دیگری دارد. بر اساس نوعی بررسی نشان داده شد که در جریان حملات صرعی، غلظت یون کلسیم درون سلولی افزایش می یابد (Griffiths و همکاران، ۱۹۸۳). همچنین در جریان تحقیقی دیگر، مشخص شده است که در این افزایش غلظت، گیرنده های NMDA نقش دارند (Macdermont و همکاران، ۱۹۸۶). از سوی دیگر به دنبال انجام یک پژوهش نشان داده شد که افزایش تجمع کلسیم در سلول مانع از بروز

اثرات مهاری ناشی از GABA می شود (Stelzer و همکاران، ۱۹۸۷).

با مورد نظر قرار دادن نتایج حاصل از سه پژوهش مذکور می توان نتیجه گیری نمود که احتمالاً عصاره گیاه آویشن باغی به واسطه مهار گیرنده های NMDA از افزایش غلظت یون های کلسیم درون سلولی جلوگیری می کند و به دنبال این اثر، مهار ناشی از GABA در سلول عصبی تشدید می شود و از القاء تشنج ممانعت بعمل می آید و یا وقوع حمله تشنجی بتعویق می افتد.

استرس اکسیداتیو از جمله پدیده هایی است که ردپای آن در جریان صرع و حملات تشنجی به اثبات رسیده است (Diogo و همکاران، ۲۰۱۹). نتایج حاصل از یک پژوهش نشان داد که پنتیلین تترازول ظرفیت و توان آنتی اکسیدانی را کاهش می دهد و در عین حال وقوع استرس اکسیداتیو را شدت می بخشد. این درحالی است که عصاره آویشن باغی

دارای خاصیت آنتی اکسیدانی است (Özdemir و همکاران، ۲۰۱۹). بنابر این عصاره مذکور احتمالاً از طریق چنین خاصیتی نیز اثر ضد تشنجی خود را ظاهر می سازد.

نتیجه گیری

نظر به اینکه نتایج حاصل از این پژوهش نشان دادند که تزریق درون بطنی مغزی مقادیر ۱۰۰۰ و ۲۰۰۰ میگروگرم از عصاره آبی گیاه آویشن باغی در موش صحرایی نر نژاد ویستار موجب کاهش عمق حملات تشنجی و افزایش زمان شروع مراحل عمیق این حملات می شوند، لذا می توان نتیجه گرفت که عصاره مذکور دارای خاصیت ضد تشنجی است.

- Diogo**, V.F., Carlos, S.M, Tamires, C.L., Reinaldo Nóbrega, A., Damião Pergentino, S. 2019. Anticonvulsant Essential Oils and Their Relationship with Oxidative Stress in Epilepsy. *Biomolecules*. **9**, 1-40.
- Engel**, Jr. 2001. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy. *Epilepsia*. **42**, 796-803.
- Griffiths**, T., Evans, M.C., Meldrum, B.S. 1983. Intracellular calcium accumulation in rat hippocampus during seizures induced by bicuculline or L-allylglycine. *Neuroscience*. **10**, 385-395.
- Macdermont**, A.B., Mayer, M.L., Westbrook, G.L., Smith, S.J., Baker, J.L. 1986. NMDA-receptor activation increases cytoplasmic calcium concentration in cultured spinal cord neurons. *Nature*. **321**, 519-522.
- Macdonald**, R.L., Baker, J.L. 1977. Pentylentetrazol and penicillin are selective antagonists of GABA-mediated post synaptic inhibition in cultured mammalian neurons and midbrain. *Nature*. **267**, 720-721.
- Namvar** Aghdash, S., Mirzae, R. 2015. Study of Anticonvulsant Effects of Aqueous Extract of *Thymus Vulgaris* on Chemical Kindling in Male Mice. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences*. **22**, 902-908. (In Persian)
- Özdemir** H., Sağmanlıgil V., Erkeç ÖE., Oto G., Başbuğan Y., Uyar H. 2019. Effects of *Thymus vulgaris* L. in acute and chronic epilepsy models in rats induced by pentylentetrazole. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*. **25**, 475-482.
- Rocha**, M., Briones, RF., Ackhermann, B., Anton, N.T., Maidment, C.G., Evans, J., Engel, Jr. 1996. Pentylentetrazol-induced kindling: early involvement of excitatory and inhibitory system. *Epilepsy Res*. **26**, 105-113.
- Schunzel**, G., Wolf, G., Pomrenke, U., Pomrenke, C., Dchmidt, W. 1992. Pentylentetrazol kindling and factors of glutamate transmitter metabolism in rat hippocampus. *Neuroscience*. **49**, 365-371.
- Stelzer**, A., Slater, N.T., Bruggencate, G. 1987. Activation of NMDA receptors blocks GABAergic inhibition in an invitro model of epilepsy. *Nature*. **326**, 698-701.
- Zargari**, A. 2011. Medicinal plants, 8rd ed. University of Tehran Press. **4**, 29-39 (In Persian)