Evaluation of Anticonvulsive Effect of Methanol Extract of *Ferula Asafoetida* Gum in Mice

Mehrdad Karimi[1], Mohsen Naseri[2], Mohammad Sayyah[3], Mohammad Kamalinejad[4], Sepideh Amiri[5, 6 *]

[1] Faculty of Traditional Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
[2] Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran.
[3] Department of Pharmacology, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran.
[4] Faculty of Pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
[5] Shefa Neuroscience Research Center, Khatam-al-Anbia Hospital, Tehran, Iran.
[6] Department of Animal Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Article Info:
Received: **21 Dec, 2013** ***Accepted:*** **30 Jan, 2014**

ABSTRACT

Introduction: There are some reports on the antiepileptic effects of genus Ferula in the traditional Persian medicine. Due to the side effects of common antiepileptic drugs, effective compounds with fewer side effects are needed. The present study examined the anticonvulsive effects of the methanol extract of Ferula in seizures induced by maximum electroshock (MES) and pentylenetetrazol (PTZ) in mice. ***Materials and Methods:*** Thirty minutes before the induction of seizures, sixty mice were divided into six groups; group I: solvent (10 mg/kg control group), group II: ethosuximide (150 mg/kg as positive control group for PTZ), group III: phenytoin (25 mg/kg as positive control group for MES) and the fourth, fifth, and sixth groups: the methanol extract of Ferula (100, 250, 500 mg/kg). ***Results:*** The methanol extract of Ferula did not inhibit the occurrence of seizures induced by PTZ and MES, but significantly increased the latency time in the PTZ model. ***Conclusion:*** It seems that the methanol extract of Ferula has different effects in various models of seizures and further investigation is needed.

Key words:

1. Ferula
2. Epilepsy
3. Mice

*** *Corresponding Author:*** Sepideh Amiri
E-mail: *amiri.sp65@yahoo.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-02-01]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.1.46]

بررسی اثر ضد تشنجی عصاره ی متانولی صمغ *فرولا اسافوتیدا* در موش سوری

مهرداد کریمی[۱]، محسن ناصری[۲]، محمد سیاح[۳]، محمدکمالی نژاد[۴]، سپیده امیری[۵،۶*]

[۱] دانشکده طب سنتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
[۲] دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران.
[۳] گروه فارماکولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران.
[۴] دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
[۵] مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران.
[۶] گروه زیست شناسی علوم جانوری، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

اطلاعات مقاله:
تاریخ دریافت: ۳۰ آذر ۱۳۹۲
تاریخ پذیرش: ۱۰ بهمن ۱۳۹۲

چکیده

مقدمه: گزارش هایی درباره اثرات ضد تشنجی گیاهان جنس فرولا در طب سنتی ایران وجود دارد. به علت عوارض جانبی داروهای ضد صرع رایج، جستجو برای یافتن ترکیبات مؤثر با عوارض کمتر ضرورت دارد. در این مطالعه اثرات ضد تشنجی عصاره متانولی فرولا در تشنجات ناشی از شوک الکتریکی حداکثر و پنتیلن تترازول در موش سوری بررسی شد. **مواد و روش ها:** سی دقیقه قبل از القاء تشنجات از راه داخل صفاقی، ۶۰ سر موش سوری در شش گروه تقسیم شدند: گروه یک- حلال نرمال سالین و دی متیل سولفوکسید (۱۰ mg/kg کنترل)، گروه دو- اتوسوکسماید (۱۵۰ mg/kg به عنوان کنترل مثبت برای تشنج ناشی از پنتیلن تترازول)، گروه سه- فنی توئین (۲۵ mg/kg به عنوان کنترل مثبت برای تشنج ناشی از شوک الکتریکی حداکثر) و گروه های چهار و پنج و شش- عصاره متانولی فرولا (۱۰۰، ۲۵۰، ۵۰۰ mg/kg). **یافته ها:** عصاره ی متانولی فرولا وقوع تشنجات ناشی از شوک الکتریکی حداکثر و پنتیلن تترازول را مهار نکرد ولی بطور معنی داری باعث افزایش آستانه ی تشنج در مدل تشنجی ناشی از پنتیلن تترازول گردید. **نتیجه گیری:** به نظر می رسد عصاره متانولی فرولا در مدل های تشنجی مختلف اثرات متفاوتی دارد و بررسی بیشتری در این زمینه لازم است.

کلید واژه ها:
۱. فرولا
۲. صرع
۳. موش سوری

* **نویسنده مسئول:** سپیده امیری
آدرس الکترونیکی: *amiri.sp65@yahoo.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-02-01]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.1.46]

مقدمه

صرع دومین اختلال شایع بیماری های عصبی بعد از سکته های مغزی به شمار می آید. بر اساس مطالعات انجام شده این بیماری شیوع تقریبی نیم تا یک درصد در اکثر نقاط جهان دارد. شیوع صرع در ایران در یک مطالعه حدود دو درصد گزارش شده است (۳-۱).

درمان بیمار مبتلا به صرع نیازمند بررسی مناسب و تشخیص نوع حمله و علت آن است. روش های متعددی جهت کنترل و کاهش حملات وجود دارد که در میان این روش ها دارو درمانی مقبول ترین و رایج ترین درمان می باشد (۴، ۳). با مصرف داروهای ضد صرع، تقریباً در دو سوم بیماران، تشنج به طور کامل کنترل شده و در یک چهارم موارد هم تشنج از نظر شدت و فرکانس کاهش می یابد. تخمین زده شده که پنجاه درصد بیماران مصروع با یک دارو و پانزده درصد آن ها با اضافه کردن داروی دوم و پنج درصد با چند دارو مهار می شوند و باقیمانده محتاج درمان های جدید تر هستند. با درمان استاندارد در اغلب موارد می توان حملات تشنج را کنترل کرد ولی در کشوری مانند آمریکا ۵۰۰ هزار نفر صرع کنترل نشده دارند (۶، ۵).

از آنجایی که برخی از داروهای شیمیایی ممکن است اثرات جانبی سویی ایجاد نمایند، امروزه استفاده از داروهای گیاهی در سرتاسر دنیا رایج شده و جزء سیاست های دارویی سازمان بهداشت جهانی قرار گرفته است و در دسترس بودن، سابقه مصرف، منشاء طبیعی آن ها و بی خطری نسبی، از علل رویکرد به آن ها می باشد. در طب سنتی ایران نیز از گیاهان متعددی جهت کنترل و درمان صرع استفاده می شده که یکی از آن ها صمغ فرولا (آنغوزه) می باشد (۹-۷). این صمغ از گیاه *Ferula Asafoetida* به دست می آید. صمغ فرولا دارای بویی قوی و نافذ و متعفن می باشد که در اثر گرم شدن و نیز پودر کردن، بوی آن زیاد تر می شود. صمغ فرولا به اشکال مختلف در بازار موجود است که از آن جمله می توان به نوع اشکی و توده ای اشاره کرد. بخش مورد استفاده گیاه اولئوگم رزین می باشد (۱۰).

در طب سنتی ایران، صمغ فرولا را به عنوان داروی ضد تشنج، ضد کرم، قاعده آور و داروی سقط جنین تجویز می کردند. همچنین صمغ فرولا در درمان کزاز، تسکین درد گوش، تقویت بینایی، رفع فاج و رعشه استفاده می شده است (۹-۷).

در این مطالعه اثر ضد صرعی عصاره ی متانولی صمغ فرولا بر روی موش سوری بررسی شده است.

مواد و روش ها

جهت ایجاد تشنج از دو مدل شناخته شده ی آزمایشگاهی صرع، یعنی شوک الکتریکی حداکثر[1] (MES) و مدل شیمیایی پنتیلن تترازول[2] (PTZ) استفاده شد. حیوانات مورد آزمایش موش های سوری نر از نژاد NMRI در محدوده ی وزنی ۲۷-۲۰ گرم بودند که در شرایط استاندارد آزمایشگاهی نگهداری می شدند. حیوانات قبل از انجام هر آزمایش توزین و علامت گذاری شده و به آزمایشگاه منتقل شدند و بین ۴۵-۳۰ دقیقه در محیط آزمایشگاه باقی می ماندند تا به محیط عادت کنند. عصاره ی متانولی صمغ فرولا با روش ماسراسیون تهیه شده و به همراه اتوسوکسیماید و فنی توئین سدیم در فضای خشک، دور از نور و دمای پائین تر از ۱۰ درجه ی سانتیگراد نگهداری می شدند.

از عصاره با استفاده از دی متیل سولفوکسید[3] ۱۰٪ (DMSO) و نرمال سالین ۰/۹ ٪ و از اتوسوکسیماید و فنی توئین به وسیله ی آب مقطر رقت های مناسب تهیه شد.

در مدل PTZ، بعد از عادت کردن موش ها به محیط، تزریق غلظت های عصاره ی متانولی صمغ فرولا در دوزهای ۱۰۰، ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی انجام شد. بعد از ۳۰ دقیقه که زمان مطلوب بود محلول PTZ (۱۱۰ mg/kg) به صورت داخل صفاقی به هر موش تزریق شد. بلافاصله بعد از تزریق PTZ، موش در ظرفی قرار گرفت تا بتواند آزادانه حرکت کند و عکس العمل هایش دیده شود. هر موش به مدت ۳۰ دقیقه از نظر بروز تشنج تحت نظر قرار گرفت. فاصله زمانی بین تزریق PTZ و بروز تشنج اندازه گیری شد و عدم بروز حملات HLTE[4] پس از ۳۰ دقیقه به عنوان معیار محافظت در برابر PTZ در نظر گرفته شد. مرگ و میر حیوانات نیز در این مدل ثبت گردید.

هر دوز به ۱۰ موش تزریق شد و برای هر دوز یک گروه ۱۰ تایی به عنوان کنترل، فقط حلال دریافت کرد و به ۱۰ حیوان نیز اتوسوکسیماید ۱۵۰ mg/kg تزریق شد. در مدل MES نیز بعد از تزریق غلظت های ذکر شده به صورت داخل صفاقی و گذشت ۳۰ دقیقه، هر موش با دستگاه استیمولاتور با مشخصات ۵۰ HZ، ۵۰ mA و ۰/۲ sec تحت شوک الکتریکی قرار گرفت. به این ترتیب که ابتدا گوش های موش و الکترودها توسط چند قطره آب نمک مرطوب شدند تا تحریکات اعمال شده به وسیله ی دستگاه درست به حیوان منتقل شده و سپس الکترودها به گوش موش متصل شده و حیوان در محفظه پلکسی گلاس قرار گرفت و شوک وارد شد.

عدم بروز حملات HLTE به عنوان معیار محافظت در برابر MES در نظر گرفته شد. مرگ و میر حیوانات تا ۳۰ دقیقه پس از گرفتن شوک نیز ثبت شد. هر دوز به ۱۰ حیوان تزریق شد و یک گروه ۱۰ تایی به عنوان کنترل، حلال دریافت کردند و جهت کنترل مثبت نیز به ۱۰ موش فنی توئین سدیم ۲۵ mg/kg تزریق شد.

برای مقایسه ی اثر دوزهای مختلف عصاره ی متانولی صمغ فرولا بر تشنج و مرگ و میر نسبت به گروه های کنترل از آزمون فیشر و جهت مقایسه ی اثر دوزهای مختلف عصاره متانولی بر روی فاصله ی زمانی بین تزریق PTZ و زمان بروز HLTE (آستانه میانگین آستانه ی تشنج در گروه کنترل برابر با ۲±۰/۸۱ و در دوزهای ۱۰۰، ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به ترتیب برابر

[1] Maximum Electroshock
[2] Pentylenetetrazol
[3] Dimethyl Sulfoxide
[4] Hind Limb Tonic Extensions

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-02-01]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.1.46]

تشنج) بین گروه ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (Anova) و آزمون تعقیبی Holm-Sidac استفاده و $P<۰/۰۵$ به عنوان سطح آماری معنادار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در مدل تشنجی PTZ، عصاره ی متانولی در دوز های ۱۰۰ و ۲۵۰ mg/kg اثری بر تشنج و مرگ و میر نداشت ولی در دوز ۵۰۰ mg/kg به طور معنی داری باعث کاهش درصد مرگ و میر شده بود ($P<۰/۰۰۱$). در این دوز اثری بر تشنج دیده نشد (جدول ۱).

جدول ۱- اثرعصاره ی متانولی صمغ فرولا بر تشنج ناشی از تزریق داخل صفاقی پنتیلن تترازول
** تفاوت معنی دار آماری نسبت به گروه کنترل $P<۰/۰۰۱$.

گروه	دوز mg/kg	تعداد موش	درصد فراوانی موشهای تشنج کرده	درصد فراوانی مرگ و میر موشها
کنترل (DMSO+ نرمال سالین)	۱۰	۱۰	۱۰۰	۱۰۰
کنترل مثبت (اتوسوکسماید)	۱۵۰	۱۰	۰	۰
عصاره ی متانولی صمغ فرولا	۱۰۰	۱۰	۹۰	۹۰
عصاره ی متانولی صمغ فرولا	۲۵۰	۱۰	۸۰	۶۰
عصاره ی متانولی صمغ فرولا	۵۰۰	۱۰	۷۰	**۳۰

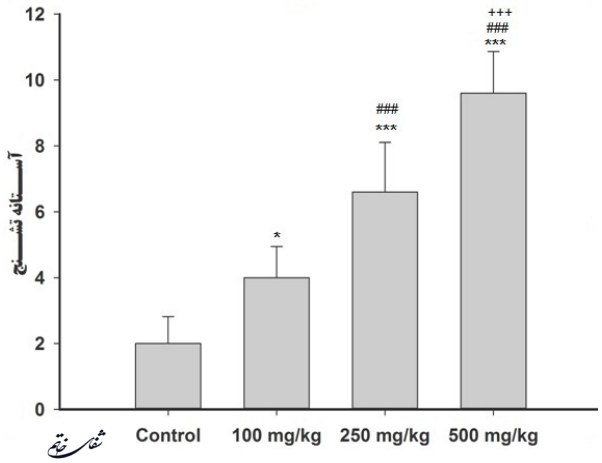
با ۴±۰/۹۴، ۶/۶±۱/۵۰ و ۹/۶±۱/۲۶ دقیقه بود. در دوزهای مزبور افزایش معناداری در آستانه ی تشنج نسبت به گروه کنترل و در بین گروه ها به صورت دو به دو وجود داشت که باعث به تعویق افتادن تشنج در نمونه های مورد آزمایش با افزایش دوز شده بود (نمودار ۱).

در مدل تشنجی MES، عصاره ی متانولی تأثیر معناداری بر تشنج و مرگ و میر نداشت (جدول ۲).

بحث و نتیجه گیری

جهت دستیابی به داروهای جدید در درمان صرع از مدل های غربالگری آزمایشگاهی استفاده می شود تا با توجه به اثر آن ها در مدل های تشنجی به دنبال یافتن ترکیباتی مؤثر بر یکی از سه مکانیسم زیر باشند: تقویت جریان های گابائرژیک (مهاری)، کاهش جریان های تحریکی (معمولاً گلوتاماترژیک) و تعدیل هدایت های نورونی.

در این مطالعه نیز اثرات ضد تشنجی عصاره ی متانولی صمغ



نمودار ۱- اثر دوزهای مختلف عصاره ی متانولی فرولا بر آستانه تشنج (بر حسب دقیقه) در مدل تشنجی PTZ. * با گروه کنترل، # با گروه دوز ۱۰۰ mg/kg، + با گروه دوز ۲۵۰ mg/kg مقایسه شده است. *، ** و *** به ترتیب نمایانگر: $P<۰/۰۵$، $P<۰/۰۱$ و $P<۰/۰۰۱$ می باشند.

جدول ۲- اثرعصاره ی متانولی صمغ فرولا بر تشنج ناشی از شوک الکتریکی حداکثر.

گروه	دوز mg/kg	تعداد موش	درصد فراوانی موش های تشنج کرده	درصد فراوانی مرگ و میر موش ها
کنترل (DMSO+ نرمال سالین)	۱۰	۱۰	۱۰۰	۱۰۰
کنترل مثبت (فنی توئین سدیم)	۲۵	۱۰	۰	۰
عصاره ی متانولی صمغ فرولا	۱۰۰	۱۰	۱۰۰	۹۰
عصاره ی متانولی صمغ فرولا	۲۵۰	۱۰	۹۰	۷۰
عصاره ی متانولی صمغ فرولا	۵۰۰	۱۰	۹۰	۸۰

فرولا در مدل های غربالگری ایجاد تشنج، PTZ و MES مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان داد که عصاره ی متانولی آنغوزه قادر به کنترل تشنجات ناشی از MES نمی باشد و در عین حال بر روی میزان مرگ و میر ناشی از MES نیز اثری ندارد. از آنجایی که مدل تشنجی MES، مدل مناسب و قابل انطباق با صرع تونیک کلونیک و سایکوموتور در انسان می باشد، می توان این گونه استنباط کرد که مواد فعال موجود در صمغ فرولا احتمالاً بر حملات صرع تونیک کلونیک در انسان اثری ندارد و چون داروهای ضد صرع مؤثر بر MES، قادرند انتقال یون ها از غشای تحریک پذیر را تغییر دهند (مانند فنی توئین با اثر بر کانال های سدیمی)، احتمال می دهیم که صمغ فرولا

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-02-01]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.1.46]

قادر به تعدیل هدایت یونی نمی باشد (۱۲، ۱۱).

اگرچه در این مطالعه در مدل تشنجی PTZ که مدلی مناسب برای ارزیابی داروهای مؤثر بر صرع غیابی می باشد عصاره متانولی صمغ فرولا تأثیر مستقیم در جلوگیری از تشنج نداشته ولی باعث به تعویق افتادن زمان بروز تشنج شده است که احتمالاً به علت طولانی شدن گسترش و انتشار تخلیه های الکتریکی از کانون صرع زا به دیگر نواحی مغز می باشد.

از سوی دیگر حالت گوشه گیری و اختلال حرکتی موش ها شاید مرتبط با تعویق و تضعیف عمومی سیستم دستگاه عصبی مرکزی باشد. با توجه به مهار تشنج در مدل تشنجی PTZ توسط داروی اتوسوکسماید که کاهنده ی جریانات کلسیمی است به نظر می رسد مکانیسم اثر فرولا در به تعویق انداختن زمان بروز تشنج نیز باید در این راستا باشد. در مطالعات نشان داده شده که گیاه فرولا با تحریک گیرنده های اپیوئیدی به عنوان ضد درد و آرام بخش عمل می نماید. احتمالاً فرولا به واسطه اثر بر همین گیرنده ها باعث افزایش آستانه تشنج هم می شود؛ چرا که آگونیست های گیرنده های اوپیوئیدی می توانند باعث مهار ورود کلسیم به نورون پس سیناپسی شده و از این طریق تحریکات شدید عصبی را مهار نمایند (۱۴، ۱۳).

نکته قابل توجه در این مدل کاهش میزان مرگ و میر بعد از HLTE، علیرغم بروز تشنج می باشد که احتیاج به بررسی جداگانه و دقیق تری دارد و می تواند نشانگر جدا بودن مسیر اثر فرولا در تشنج از مسیر مرگ و میر باشد.

یکی از فاکتورهای موثر در آسیب سلولی نحوه فعالیت سیستم آنتی اکسیدان در جهت از بین بردن رادیکال های آزاد است. در این سیستم دو نوع فعالیت وجود دارد. در نوع اول ترکیبات دارای خواص آنتی اکسیدانی اندوژن یا اگزوژن مستقیماً بر رادیکال های آزاد اثر کرده و آن ها را از بین می برند. در نوع دوم ترکیباتی وجود دارند که به طور غیر مستقیم با کمک به سنتز یا تقویت ترکیبات نوع اول عمل می نمایند. در مطالعات دیده شده که ترکیبات پلی سولفیدی از طریق فعال کردن سنتز آنتی اکسیدان های درون سلولی به واسطه فعال کردن فاکتور رونویسNrf 2/ARE به طور غیر مستقیم نقش مهمی در جلوگیری از آسیب و مرگ سلولی دارند.

مهمترین ترکیبات فرولا، ایزوبوتیل پروپانیل دی سولفاید، آلفاپی نن، کادی نن و وانیلین هستند. به نظر می رسد که فرولا که غنی از ترکیبات پلی سولفیدی است می تواند در کاهش آسیب و مرگ سلولی از این طریق ایفای نقش کند (۱۶، ۱۵).

پیشنهاد می شود که اثرات صمغ فرولا بر روی سایر مدل های تشنجی مورد آزمایش و بررسی قرار گیرد. بررسی مکانیسم اصلی بروز اثرات صمغ فرولا نیز می تواند در راستای استفاده از اثرات درمانی این گیاه مفید باشد.

منابع

1. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. Curr Opin Neurol. 2003; 16(2): 165-70.

2. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. Epilepsy Res. 2009; 85(1): 31-45.

3. Ebrahimi H, Shafa M, Hakimzadeh Asl S. Prevalence of active epilepsy in Kerman, Iran: a house based survey. Acta Neurol Taiwan. 2012; 21(3): 115-24.

4. Panayiotopoulos CP. The new ILAE report on terminology and concepts for organization of epileptic seizures: a clinician's critical view and contribution. Epilepsia. 2011; 52(12): 2155-60.

5. Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. BMJ. 2014; 348: 254.

6. Asconapé JJ. Some common issues in the use of antiepileptic drugs. Semin Neurol. 2002; 22(1): 27-39.

7. Momen H. "Tohfeh Hakim MOMEN". Tehran: Mahmoodi; 1987 [In Persian].

8. Aghili Khorasani MH. "Makhzan Aladviyeh". Tehran: Elmi va Farhangi; 1988 [In Persian].

9. Okhvini Najari A. "Hedayat Almotealamin fi Alteb". Mashhad: Ferdowsi University; 1992 [In Persian].

10. Zargari A. "Giyahan Darooei". 6th ed(2). Tehran: Tehran University; 1996 [In Persian].

11. Löscher W, Klitgaard H, Twyman RE, Schmidt D. New avenues for anti-epileptic drug discovery and development. Nat Rev Drug Discov. 2013; 12(10): 757-76.

12. Simonato M, Löscher W, Cole AJ, Dudek FE, Engel J Jr, Kaminski RM, et al. Finding a better drug for epilepsy: preclinical screening strategies and experimental trial design. Epilepsia. 2012; 53(11): 1860-7.

13. Mandegary A, Sayyah M, Heidari MR. Antinociceptive and Anti-inflamatory activity of the seed and root extracts of Ferula Gummosa Boiss in mice and rats. Daru. 2004; 12(2): 58-62.

14. Kiasalari Z, Khalili M, Roghani M, Heidari H, Azizi Y. Antiepileptic and Antioxidant Effect of Hydroalcoholic Extract of Ferula Assa Foetida Gum on Pentylentetrazole induced Kindling in Male Mice. BCN. 2013; 4(4) : 21-28

15. Kelsey NA, Wilkins HM, Linseman DA. Nutraceutical antioxidants as novel neuroprotective agents. Molecules. 2010; 15: 7792-814.

16. Iranshahy M, Iranshahi M. Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of asafoetida (Ferula assa-foetida oleo-gumresin)-a review. J Ethnopharmacol. 2011; 134: 1-10.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-02-01]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.1.46]