

## Effect of Salix Alba Leaves Hydro-Alcoholic Extract on PTZ-Induced Seizure in Male Mice

Fakhri Khalighi- Sigaroudi<sup>1</sup> , Mohammad Rostampour<sup>2,3\*</sup> , Bahram Soltani-Tehrani<sup>2,4</sup> 

<sup>1</sup> Research Student Committee, Faculty of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

<sup>2</sup> Cellular and Molecular Research Center, Faculty of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

<sup>3</sup> Dept of Physiology, Faculty of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

<sup>4</sup> Dept of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

### Article Info

#### Article type:

Research article

#### Article History:

Received: 04 December 2021

Revised: 05 April 2022

Accepted: 15 May 2022

Published Online: 23 November 2022

#### \* Correspondence to:

Mohammad Rostampour  
Cellular and Molecular Research  
Center, Faculty of Medicine, Guilan  
University of Medical Sciences,  
Rasht, Iran; Dept of Physiology,  
Faculty of Medicine, Guilan  
University of Medical Sciences,  
Rasht, Iran.  
Email:  
rostampour@gums.ac.ir

### ABSTRACT

**Introduction:** Regarding the chronic nature of epilepsy and resistance to chemical drugs, herbal medicine has received remarkable interest. This study investigated the anticonvulsant effects of hydro-alcoholic extract of Salix Alba leaves on PTZ-induced seizure in male mice.

**Material & Methods:** In total, 56 albino male mice weighing 20-25 g were divided randomly into seven groups (8 animals per group) including negative (saline), positive (Phenobarbital) control, and five groups which received different doses of hydro-alcoholic extract of Salix Alba leaves. After 45 min, all groups received the convulsant pentylenetetrazole, and the onset time of myoclonic, tonic-clonic seizures, and the 24-hour mortality rate were measured.

(Ethic code: IR.GUMS.REC.1394.566)

**Findings:** The extract significantly delayed the onset of myoclonic and tonic-clonic seizures at a dose of 100 mg/kg ( $P < 0.01$ ) and for other doses ( $P < 0.001$ ), compared to the control group. Moreover, the extract decreased the 24-h death. This was significant at 1000 mg/kg ( $P < 0.001$ ), as well as 300, 500, and 800 mg/kg ( $P < 0.05$ ), compared to the control group.

**Discussion & Conclusion:** It seems that the hydro-alcoholic extract of Salix Alba leaves have a significant diminishing effect on PTZ-induced seizures in male mice which is due to its anti-inflammatory and anti-oxidant effects.

**Keywords:** Mice, Pentylenetetrazol, Salix Alba leaves, Seizure

#### ➤ How to cite this paper

Khalighi- Sigaroudi F, Rostampour M, Soltani- Tehrani B. Effect of Salix Alba Leaves Hydro-Alcoholic Extract on PTZ-Induced Seizure in Male Mice. Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2022;30(5): 32-39.



## اثر عصاره هیدروالکلی برگ بید سفید (Salix Alba) بر تشنج القا شده با پنتیلین ترازول (PTZ) در موش سوری نر

فخری خلیقی سیگارودی<sup>۱</sup>، محمد رستم پور<sup>۲،۳</sup>، بهرام سلطانی<sup>۲،۴</sup>

<sup>۱</sup> کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

<sup>۲</sup> مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

<sup>۳</sup> گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

<sup>۴</sup> گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

### چکیده

### اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۹/۱۳

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۱/۰۱/۱۶

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۲/۲۵

تاریخ انتشار: ۱۴۰۱/۰۹/۰۲

نویسنده مسئول:

محمد رستم پور

مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی،

دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم

پزشکی گیلان، رشت، ایران؛ گروه

فیزیولوژی، دانشکده پزشکی،

دانشگاه علوم پزشکی گیلان،

رشت، ایران.

Email:

rostampour@gums.ac.ir

**مقدمه:** با توجه به مزمن بودن بیماری صرع و مقاومت به داروهای شیمیایی، استفاده از گیاهان دارویی توجه فراوانی را به خود جلب کرده است. در این پژوهش اثر عصاره هیدروالکلی برگ بید سفید بر تشنج ناشی از PTZ در موش سوری نر بررسی شد.

**مواد و روش ها:** ۵۶ سر موش سوری نر در محدوده وزنی ۲۵-۲۰ گرم، به طور تصادفی به ۷ گروه ۸ تایی شامل گروه های کنترل منفی (سالین)، کنترل مثبت (فونباریتال) و ۵ گروه دریافت کننده دوزهای مختلف عصاره هیدروالکلی برگ بید سفید تقسیم گردیدند و پس از ۴۵ دقیقه، همه گروه ها ماده تشنج زای پنتیلین ترازول دریافت کردند و زمان شروع تشنج ها میوکلونیک، تونیک-کلونیک و میزان مرگ و میر ۲۴ ساعته اندازه گیری شد.

**یافته ها:** عصاره به طور معنی داری، سبب تأخیر در شروع تشنج های میوکلونیک و تونیک-کلونیک در دوز ۱۰۰ میلی گرم در هر کیلوگرم ( $P < 0.01$ ) و برای سایر دوزها ( $P < 0.001$ ) نسبت به گروه کنترل شد؛ همچنین عصاره به طور معنی داری، مرگ و میر ۲۴ ساعته را در دوز ۱۰۰۰ میلی گرم در هر کیلوگرم ( $P < 0.001$ ) و برای دوزهای ۵۰۰ و ۸۰۰ میلی گرم در هر کیلوگرم ( $P < 0.05$ ) نسبت به گروه کنترل کاهش داد.

**بحث و نتیجه گیری:** به نظر می رسد که عصاره هیدروالکلی برگ بید سفید اثر کاهشی معنی داری بر تشنج های ناشی از PTZ در موش سوری نر دارد که احتمالاً به علت اثر ضدالتهابی و آنتی اکسیدانی آن است.

**واژه های کلیدی:** برگ بید سفید، پنتیلین ترازول، تشنج، موش سوری

**استناد:** خلیقی سیگارودی، فخری؛ رستم پور، محمد؛ سلطانی، بهرام. اثر عصاره هیدروالکلی برگ بید سفید (Salix Alba) بر تشنج القا شده با پنتیلین

ترازول (PTZ) در موش سوری نر. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی ایلام، دی ۱۴۰۱؛ ۳۰(۵): ۳۹-۳۲.

## مقدمه

حدود ۱ درصد مردم دنیا، یعنی تقریباً ۷۰ میلیون نفر، به صرع مبتلا هستند (۱). درمان رایج صرع عموماً به صورت مهار تشنج است (۲). تشنج رویداد نهایی اختلال عملکرد مغزی و ناشی از تخلیه غیرطبیعی نورون است که اغلب در یک منطقه شروع می‌شود و به سایر نقاط نیز گسترش می‌یابد و صرع به بروز تشنج‌های دوره‌ای و تکراری غیرقابل‌پیش‌بینی گفته می‌شود (۱). صرع بیماران را در سنین مختلف تحت تأثیر قرار می‌دهد؛ اما بر زندگی کودکان، سالمندان و افراد با وضع اقتصادی اجتماعی پایین‌تر آثار شدیدتری دارد. در ایالات متحده، سالیانه حدود ۱۵/۵ میلیارد دلار به صورت مستقیم و غیرمستقیم صرف مقابله با بیماری صرع می‌شود (۳). درمان‌های استاندارد تشنج‌ها را در حدود ۸۰ درصد از بیماران کنترل می‌کند؛ ولی تقریباً حدود ۵۰۰ هزار نفر در ایالات متحده دچار صرع کنترل‌نشده هستند (۴). با توجه به اینکه حملات تشنجی از جمله شایع‌ترین علائم بیماری‌های دستگاه اعصاب مرکزی هستند و افراد بسیاری در سطح جامعه از آن رنج می‌برند، یافتن داروها و راهکارهای درمانی مناسب برای آن از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۵). نظر به اینکه گیاهان دارویی مواد فعال بیولوژیکی دارند (۶)، منطقی است که درباره گیاهانی که در بعضی منابع سنتی آثار ضد تشنجی آن‌ها گزارش شده است، اقدام به تحقیق کرد (۷).

کارشناسان گیاه‌درمانی در اروپا و آمریکا در حال حاضر پوست بید سفید را برای رفع سردرد، کاهش تب، آرتروز و سایر انواع دردها و التهاب‌ها توصیه می‌کنند. امروزه از عصاره هیدروالکلی پوست ساقه بید در تهیه قطره آنتی‌میگرن به‌عنوان پیشگیری‌کننده و برطرف‌کننده حملات میگرنی و سردردهای با منشأ عصبی استفاده می‌شود (۸). در سال ۱۹۹۹، از یک گونه حیوانی در موش صحرائی استفاده شد تا مشخص گردد که عصاره استاندارد پوست بید، بر پایه یک

میلی گرم بر کیلوگرم، به اندازه استیل سالیسیلیک اسید در کاهش مدیاتورهای التهابی مختلف مؤثر است (۹). در قرن نوزدهم و همچنین در طب سنتی، از بید سفید به‌طور وسیعی در درمان تب و سایر بیماری‌هایی که درجه حرارت را بالا می‌برند، استفاده می‌شد. پوست درخت بید در درمان بیماری‌های التهابی مانند روماتیسم و آرتروز و نیز برای کاهش تب و تسکین دردهای عصبی و انواع سردردها و به‌طور کلی انواع دردها به کار می‌رود؛ همچنین در قدیم برگ‌های درخت بید برای کاهش تب و دردهای انقباضی (کولیکی) استفاده می‌شد (۱۰). در عین حال، به وجود فلاونوئیدها، ترکیبات پلی‌فنولی و فعالیت آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی در درخت بید اشاره شده است (۱۱، ۱۲)؛ اما تأثیر برگ بید بر کاهش شدت تشنج و یا جلوگیری از وقوع آن بررسی نگردیده است؛ بنابراین، با توجه به آثار آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضد تشنجی فلاونوئیدها و ترکیبات پلی‌فنولی و نقش التهاب در ایجاد تشنج و همچنین آثار ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی بید، در این مطالعه اثر عصاره برگ بید بر تشنج القاشده با پنتیلن تترازول (PTZ) در موش سوری نر بررسی شد.

## مواد و روش‌ها

**حیوانات آزمایشگاهی:** در این مطالعه تجربی، از ۵۶ سر موش سوری نر نژاد NMRI با وزن تقریبی ۲۵-۲۰ گرم تهیه شده از حیوان‌خانه دانشکده پزشکی رشت استفاده گردید. موش‌ها به‌طور تصادفی به ۷ گروه ۸ تایی تقسیم شدند. حیوانات به‌جز در زمان آزمایش، در مدت نگهداری به‌طور آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. رژیم غذایی موش‌ها شامل غذای آماده (ساخت کارخانه خوراک دام پارس) و آب تصفیه‌شده شهری بود. موش‌ها از سیکل ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی برخوردار بودند. حیوانات به‌طور دسته‌جمعی نگهداری

زمان شروع تشنج‌های میوکلونیک، تونیک-کلونیک و میزان مرگ‌ومیر ۲۴ ساعته بررسی و اندازه‌گیری شد. در این تحقیق، حمله میوکلونیک به حالتی اطلاق می‌شود که در آن پرش ناگهانی اندام‌ها (کنده شدن از زمین توسط ۴ دست‌وپا) رخ می‌دهد. حمله تونیک-کلونیک نیز حالتی است که اندام‌ها در یک وضعیت کشیده (Extension) و سخت قرار می‌گیرند و موش دچار حرکات لرزشی پی‌درپی و غیرارادی منظم می‌گردد. گفتنی است که وضعیت تشنجی حیوان به مدت ۳۰ دقیقه با دید مستقیم پایش گردید.

آنالیز آماری: برای بررسی آماری کمیت‌های اندازه‌گیری، از روش آنالیز واریانس یک‌طرفه و برای تشخیص اختلاف میان گروه‌های مختلف از آزمون توکی (Tukey) استفاده شد و  $P < 0.05$  معنی‌دار تلقی گردید. برای مقایسه درصد مرگ‌ومیر حیوانات از آزمون  $\chi^2$ -square و سپس تست فیشر استفاده شد.

#### یافته‌ها

الف. بررسی اثر عصاره هیدروالکلی برگ بید بر شروع تشنج‌های میوکلونیک ناشی از PTZ: نتایج نشان داد که دوزهای ۱۰۰، ۳۰۰، ۵۰۰، ۸۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی برگ بید زمان شروع تشنج‌های میوکلونیک را نسبت به گروه کنترل افزایش داد که این افزایش در دوز ۱۰۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم ( $P < 0.01$ ) و در دوزهای ۳۰۰، ۵۰۰، ۸۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم ( $P < 0.001$ ) معنی‌دار بود (شکل شماره ۱. الف).

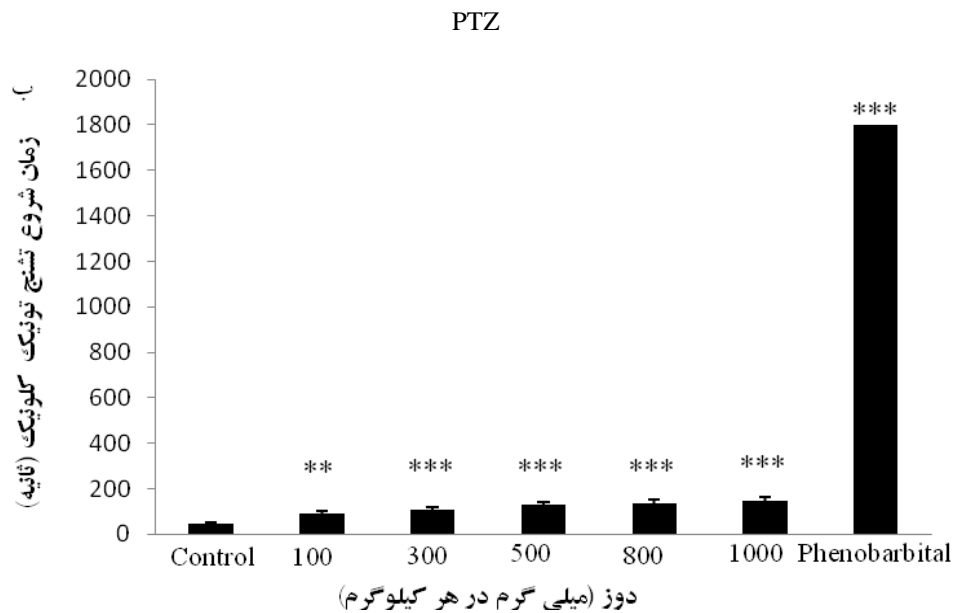
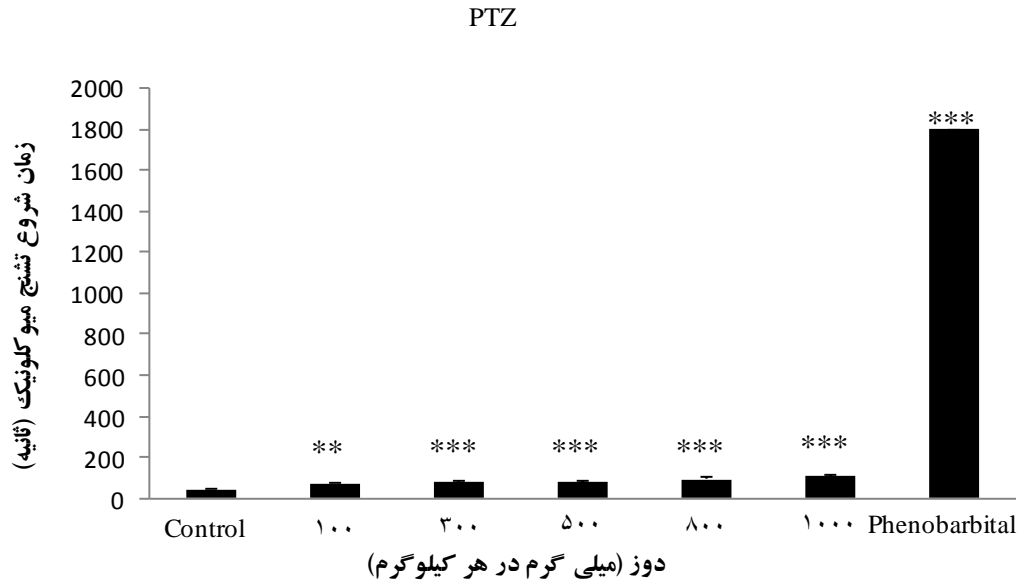
ب. بررسی اثر عصاره هیدروالکلی برگ بید بر شروع تشنج‌های تونیک-کلونیک ناشی از PTZ: نتایج نشان داد که دوزهای ۱۰۰، ۳۰۰، ۵۰۰، ۸۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی برگ بید زمان شروع تشنج‌های تونیک-کلونیک را نسبت به گروه کنترل افزایش می‌دهد که این افزایش در دوزهای ۳۰۰، ۵۰۰ و ۸۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم ( $P < 0.001$ ) و در

می‌شدند و تنها در روز آزمایش (دست‌کم یک ساعت پیش از شروع آزمایش)، در قفس انفرادی نگهداری گردیدند. درجه حرارت آزمایشگاه در حد  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد نگه‌داشته شد و از هر موش، تنها در یک آزمایش استفاده گردید. پژوهش حاضر کد اخلاق به شماره IR.GUMS.REC.1394.566 از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی گیلان دارد و همه اصول کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی، مطابق دستورالعمل اخلاقی در پژوهش‌های پزشکی رعایت شد.

عصاره‌گیری: برای تهیه عصاره از روش خیساندن استفاده گردید. در این روش، ابتدا ۵۰ گرم پودر برگ بید سفید درون ظرف مناسب ریخته شد و ۲۵۰ میلی‌لیتر اتانول ۷۰ درصد (۷۰ درصد اتانول و ۳۰ درصد آب مقطر) به آن اضافه گردید و به مدت ۷۲ ساعت در دستگاه shaker incubator قرار داده شد.

سپس محتویات ظرف توسط قیف بوختر صاف و در ظرفی جمع‌آوری گردید و محلول حاوی مواد مؤثره به بالون حجمی مخصوص دستگاه تقطیر در خلأ (Rotary evaporator) منتقل شد و پس از تبخیر الکل و آب آن، با قرار دادن در آون با دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد، حلال تا حد خشک شدن از عصاره جدا گردید و برای تهیه غلظت‌های مختلف، پودر خشک عصاره توزین و توسط سرم فیزیولوژی به صورت سوسپانسیون رقیق شد. ضمناً حجم تزریق ۱۰ میلی‌لیتر در هر کیلوگرم وزن بدن موش بود (۱۳).

ایجاد تشنج: در این مطالعه، ۴۵ دقیقه پیش از تزریق PTZ (ساخت شرکت سیگما آمریکا، ۸۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی)، به گروه‌های آزمایش غلظت‌های ۱۰۰، ۳۰۰، ۵۰۰، ۸۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم (۱۳، ۱۴)، عصاره هیدروالکلی برگ بید سفید و به گروه کنترل منفی، سرم فیزیولوژی (۱۰ میلی‌لیتر در هر کیلوگرم) و به گروه کنترل مثبت، فنوباریتال (ساخت شرکت Desitin کشور آلمان، ۴۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی تزریق گردید (۱۳) و



شکل شماره ۱. اثر سالیین (کنترل)، فنوباریتال و دوزهای مختلف عصاره هیدروالکلی برگ بید سفید بر زمان شروع تشنج‌ها؛ الف. میوکلونیک و ب. تونیک-کلونیک موش سوری نر،  $P < 0.01$  و  $P < 0.001$  در مقایسه با گروه کنترل (سالیین)، میانگین  $\pm$  انحراف معیار (n=8)

دوزهای ۳۰۰ و ۵۰۰ و ۸۰۰ میلی گرم در هر کیلوگرم به میزان ۳۷/۵ درصد و در دوز ۱۰۰۰ میلی گرم در هر کیلوگرم ۲۵ درصد بود. این کاهش مرگ‌ومیر در دوزهای ۳۰۰، ۵۰۰ و ۸۰۰ میلی گرم در هر کیلوگرم ( $P < 0.05$ ) و در دوز ۱۰۰۰ میلی گرم در هر کیلوگرم ( $P < 0.01$ ) نسبت به گروه کنترل معنی‌دار بود (جدول شماره ۱). فنوباریتال میزان مرگ‌ومیر ۲۴ ساعته ناشی از PTZ را ۱۰۰ درصد کاهش داد و تشنج‌های میوکلونیک و تونیک-کلونیک را به‌طور کامل مهار کرد.

دوز ۱۰۰ میلی گرم در هر کیلوگرم ( $P < 0.01$ ) معنی‌دار بود (شکل شماره ۱. ب).

ج. بررسی اثر عصاره هیدروالکلی برگ بید بر میزان مرگ‌ومیر ۲۴ ساعته ناشی از PTZ: بررسی‌ها کاهش میزان مرگ‌ومیر ۲۴ ساعته را در دوزهای ۱۰۰، ۳۰۰، ۵۰۰، ۸۰۰ و ۱۰۰۰ میلی گرم در هر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی برگ بید نسبت به گروه کنترل نشان داد. مرگ‌ومیر ۲۴ ساعته موش‌ها در دوز ۱۰۰ میلی گرم در هر کیلوگرم به میزان ۵۰ درصد و در

جدول شماره ۱. اثر سالین، فنوباریتال و دوزهای مختلف عصاره هیدروالکلی برگ بید سفید بر درصد مرگ و میر ۲۴ ساعته موش سوری نر

گروه‌ها	دوز	مرگ و میر ۲۴ ساعته (درصد)
کنترل منفی (سالین)	۱۰ میلی لیتر در کیلوگرم	۱۰۰
کنترل مثبت (فنوباریتال)	۴۰ میلی گرم در کیلوگرم	***
بید	۱۰۰ میلی گرم در کیلوگرم	۵۰
بید	۳۰۰ میلی گرم در کیلوگرم	۳۷/۵*
بید	۵۰۰ میلی گرم در کیلوگرم	۳۷/۵*
بید	۸۰۰ میلی گرم در کیلوگرم	۳۷/۵*
بید	۱۰۰۰ میلی گرم در کیلوگرم	۲۵**

### بحث و نتیجه گیری

در کنترل تشنج‌های میوکلونیک و صرع absence انسانی کاربرد دارند (۱۸). در واقع، داروهایی که تشنج‌های ناشی از PTZ را مهار می‌کنند یا موجب افزایش تأخیر تشنج‌های ناشی از PTZ می‌شوند، فعالیت ضد تشنجی دارند (۱۹).

از سوی دیگر، پژوهش‌ها ارتباطی را میان تشنج و میزان سیتوکین‌های التهابی در مغز نشان داده‌اند (۲۰)؛ به عبارت دیگر، در اختلالات صرعی واکنش‌های التهابی در مغز رخ می‌دهد و تحریک‌پذیری نورونی و قابلیت نفوذ از سد خونی مغزی را افزایش و بقای سلولی را کاهش می‌دهند. اگرچه اینترلوکین-۱، اینترلوکین-۶ و فاکتور نکروز توموری-آلفا در مغز طبیعی به میزان اندکی بیان می‌شوند؛ اما پس از القای تشنج، میزان آن‌ها به سرعت بالا می‌رود (۲۱). این سیتوکین‌ها تحریک‌پذیری نورونی را تغییر و آستانه تشنج را کاهش می‌دهند و با ایجاد تحریک‌پذیری مزمن شبکه عصبی، سبب بروز تشنج‌های مکرر خودبه‌خودی می‌گردند (۲۲). به نظر می‌رسد برگ بید به علت خصوصیات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی در آن (۱۲)، با این عوامل التهاب‌زا مقابله می‌کند و خاصیت ضد تشنجی از خود بروز می‌دهد.

نشان داده شده است که فلاونوئیدها لیگاند‌هایی برای گیرنده‌های گاما آمینوبوتیریک اسید در دستگاه اعصاب مرکزی هستند و به عنوان مولکول‌های شبه‌بنزودیازپینی عمل می‌کنند (۲۳، ۲۴)؛ بنابراین، به نظر می‌رسد که

در مطالعه حاضر، دوزهای مختلف عصاره هیدروالکلی برگ بید سفید به صورت وابسته به دوز، موجب تأخیر در شروع تشنج‌های میوکلونیک و تونیک-کلونیک و کاهش مرگ و میر ۲۴ ساعته ناشی از تشنج نسبت به گروه کنترل شد. در این پژوهش، به جای استفاده از عصاره آبی گیاه، از عصاره آبی-الکلی آن استفاده گردید تا بر اساس مطالعه جانا و همکارانش در سال ۲۰۱۰، مقادیر بیشتری از اجزای فعال وجود داشته باشد (۱۵). برای جذب بهتر داخل صفاقی، عصاره ۴۵ دقیقه پیش از تجویز ماده تشنج‌زای شیمیایی تزریق شد (۱۶).

تشنج القا شده به وسیله PTZ شایع‌ترین گونه برای غربالگری آثار ضد تشنجی داروها است. PTZ به عنوان یک آنتاگونیست گیرنده GABAA عمل می‌کند که در غشای نورونی دستگاه عصبی مرکزی قرار دارد. GABA مهم‌ترین نوروترانسمیتر مهاری در تشنج به شمار می‌رود. در واقع، PTZ با مهار انتقال پیام از این گیرنده موجب ایجاد تشنج می‌شود و داروهای ضد تشنجی موجود همچون دیازپام و فنوباریتال با اثر آگونیستی که بر این گیرنده دارند، باعث تقویت انتقال پیام از آن و سرکوب تشنج می‌گردند؛ همچنین برخی از داروهای ضد تشنج مانند بنزودیازپین‌ها و الوپروئیک اسید با افزایش GABA در داخل مغز، سبب اثر ضد تشنجی می‌شوند (۱۷). داروهایی که با تشنج‌های تونیک-کلونیک ناشی از PTZ مقابله می‌کنند،

برگ بید به سبب همین خاصیت یادشده آن باشد. در مجموع، نتایج این مطالعه آثار کاهشی عصاره هیدروالکلی برگ بید را بر تشنج ناشی از PTZ نشان داد که شاید به سبب آثار آنتی اکسیدانی و ضدالتهابی آن باشد و می تواند به عنوان یک کاندیدای احتمالی کمک درمانی به همراه داروهای مرسوم ضد تشنج مطرح گردد. اگرچه برای مشخص تر شدن سازوکارهای آثار احتمالی ضد تشنج برگ بید به مطالعات بیشتری نیاز است.

### تشکر و قدردانی

این تحقیق از محل اعتبارات طرح پژوهشی شماره ۱۲۱۸۹ دانشگاه علوم پزشکی گیلان انجام شده است. از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه و همکاران محترم آن حوزه تشکر و قدردانی می شود. هیچ کدام از نویسندگان تعارض منافی برای انتشار این مقاله ندارند.

### تعارض منافع

بین نویسندگان مطالعه حاضر، تعارض منافی وجود ندارد.

کد اخلاق: IR.GUMS.REC.1394.566

## References

- Xue-Ping W, Hai-Jiao W, Li-Na Z, Xu D, Ling L. Risk factors for drug-resistant epilepsy. A systematic review and metaanalysis. *Medicine* 2019; 98(30):e16402. doi: 10.1097/MD.00000000000016402.
- Tsuboyama M, Kaye HL, Rotenberg A. Review of Transcranial Magnetic Stimulation in Epilepsy. *Clin Ther* 2020; 42:1155-68. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.05.016.
- Rosenberg EC, Tsien RW, Whalley BJ, Devinsky O. Cannabinoids and Epilepsy. *Neurotherapeutics* 2015; 12: 747-68. doi: 10.1007/s13311-015-0375-5.
- Pawlik MJ, Barbara Miziak B, Aleksandra Walczak A, et al. Selected molecular targets for antiepileptogenesis. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 9737. doi: 10.3390/ijms22189737.
- Sugaya E, Sugaya A, Kajiwaru K, et al. Cellular physiology of epileptogenic phenomena and its application of therapy intractable epilepsy. *Comp Biochem Physiol* 1991; 98: 249-270.
- Quintans-Júnior LJ, Souza TT, Leite BS, Lessa NM, Bonjardim LR, Santos MR, et al. Phytochemical screening and anticonvulsant activity of *Cymbopogon winterianus* Jowitz (Poaceae) leaf essential oil in rodents. *Phytomedicine* 2008; 15: 619-624. doi: 10.1016/j.phymed.2007.09.018.
- Bienvenu E, Amabeoku GJ, Eagles PK, Scott G, Spring Field EP. Anticonvulsant activity of aqueous extract of *Leonotis Leonurus*. *Phytomedicine* 2002; 9: 217-23. doi: 10.1078/0944-7113-00103.
- Torkaman J, Porbabaee H. Measurement of salicin in bark and leaf of white willow (*Salix Alba L.*) with spectrophotometric method in Guilan Province. *Pajouhesh & Sazandegi* 2006; 72:97-102. (Persian)
- Hostanska K, Jurgenliemk G, Abel G, Nahrstedt A, Saller R. Willow bark extract (BNO1455) and its fractions suppress growth and induce apoptosis in human colon and lung cancer cells. *Cancer Detect Prev* 2007; 31: 129-39. doi: 10.1016/j.cdp.2007.03.001
- Hemmatkhan F. Herbal drugs. 4th ed, Asr Ketab Publications. 2008; P.29-30.
- Piatczak E, Dybowska M, Pluciennik EB, Kos'la K, Kolniak-Ostek J, Kalinowska-Lis U.

ترکیبات فلاونوئیدی موجود در برگ بید در بروز آثار ضد تشنجی آن مؤثرند؛ همچنین از آنجا که نشان داده شده است عوامل پلی فنلی نقش ضدالتهابی دارند (۲۵)؛ بنابراین، احتمال داده می شود که بخشی از آثار ضد تشنجی برگ بید به علت عوامل فنولی موجود در آن باشد.

مطالعات نشان داده اند که بعضی از عوارض تشنج ها ممکن است از آسیب های اکسیداتیو وارده به بافت مغزی باشد (۲۶). استرس اکسیداتیو نقش عمده ای در آسیب مغزی ناشی از صرع دارد. گزارش شده است که در تشنج های ناشی از پنتیلین تترازول، افزایش تولید گونه های اکسیژن واکنش پذیر وجود دارد (۲۷) که نقش مهمی را در سمیت عصبی این تشنج ها ایفا می کند (۲۸)؛ بنابراین، به نظر می رسد که بید به سبب آثار ضد استرس اکسیداتیو و فعالیت آنتی اکسیدانی (۲۹) با تشنج، سمیت عصبی و مرگ و میر ناشی از پنتیلین تترازول مقابله می نماید.

در عین حال، معلوم شده است که عصاره برگ و پوست بید فعالیت ضد توموری دارد. سازوکار عملکرد آن ممکن است با مهار تومور مرتبط باشد که به آپوپتوز، آسیب DNA، اثر بر اجزای سلولی و یا تجزیه پروتئین ها منجر می گردد (۳۰)؛ بنابراین، به نظر می رسد شاید یکی از علل کاهش مرگ و میر ناشی از دوزهای مختلف عصاره

- Identification and Accumulation of Phenolic Compounds in the Leaves and Bark of *Salix Alba* (L.) and Their Biological Potential. *Biomolecules* 2020;10:1391. doi: 10.3390/biom10101391
12. Shivatare RS, Kewatkar SM, Musale R, Lohakare P, Patil D, Choudhary D, et al. Invitro antioxidant and anti-inflammatory activity of *Salix Alba* L. along with simutanous HPLC analysis of salicin and ferulic acid. *IJPSR* 2021; 12: 3176-84. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.12(6).
  13. Rostampour M, Ghaffari A, Salehi P, Saadat F. Effects of Hydro-alcoholic Extract of *Anethum Graveolens* Seed on Pentylenetetrazol-induced Seizure in Adult Male Mice. *Basic Clin Neurosci* 2014; 5: 199-204.
  14. Arzi A, Zahedi Asl S, Falahzadeh D. Effect of hydro-alcoholic extract of *Thymus Vulgaris* in prevention of nicotine- induced seizure. *J Ahvaz Uni Med Sci* 2003; 37:61-72. (Persian)
  15. Jana S, Shekhawat GS. Phytochemical analysis and antibacterial screening of in vivo and in vitro extracts of Indian medicinal herb: *Anethum graveolens*. *Res J of Med Plant* 2010; 4: 206-12. doi: 10.3923/rjmp.2010.206.212
  16. Dhir A, Kulkarni SK. Rofecoxib, a selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor potentiates the anticonvulsant activity of tiagabine against pentylenetetrazol-induced convulsions in mice. *Inflammopharmacology* 2006; 14: 222- 5. doi: 10.1007/s10787-006-1535-3
  17. Mehri S, Meshki MA, Hosseinzadeh H. Linalool as a neuroprotective agent against acrylamide-induced neurotoxicity in wistar rats. *Drug Chem Toxicol* 2015; 38: 162-6. doi: 10.3109/01480545.2014.919585
  18. Elisabetsky E, Marschner J, Souza DO. Effects of linalool on glutamatergic system in the rat cerebral cortex. *Neurochem Res* 1995; 20: 461-5. doi: 10.1007/BF00973103
  19. Brum LF, Elisabetsky E, Souza D. Effects of linalool on [(3) H] MK801 and [(3)H] muscimol binding in mouse cortical membranes. *Phytother Res* 2001; 15: 422-5. doi: 10.1002/ptr.973
  20. Juliani H, Simon J. Antioxidant activity of basil. *Trends in new crops and new uses*. Alexandria, VA: ASHS press; 2002; 575-579.
  21. Uludag IF, Duksal T, Tiftikcioglu BI, et al. IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL1Ra levels in temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2015; 26: 22-5. doi: 10.1016/j.seizure.2015.01.009
  22. Vezzani A, Aronica E, Mazarati A, et al. Epilepsy and brain inflammation. *Exp Neurol* 2013;244:11-21. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.09.033
  23. Svenningsen AB, Madsen KD, Liljefors T, Stafford GI, Van SJ, Jager AK. Bioflavones from *Rhus* species with affinity for the GABA (A)/ benzodiazepine receptor. *J Ethnopharmacol* 2006; 103: 276-80. doi: 10.1016/j.jep.2005.08.012
  24. Abbasi E, Nassiri-Asl M, Shafeei M, Sheikhi M. Neuroprotective effects of vitexin, a flavonoid, on pentylenetetrazole-induced seizure in rats. *Chem Biol Drug De* 2012; 80: 274-8. doi: 10.1111/j.1747-0285.2012.01400.x
  25. Safian Isfahani Y, Aslani A, Memarzadeh MR, Aarabi MH. Preventive effect of novel nanomicelle of silymarin on liver injury induced by carbon tetrachloride in rat. *Scie J Kurdistan Uni Med Sci* 2021; 112: 1-11. (Persian)
  26. Mehla J, Reeta KH, Gupta P, Gupta YK. Protective effect of curcumin against seizures and cognitive impairment in a pentylenetetrazole-kindled epileptic rat model. *Life Sci* 2010; 87: 596-603. doi: 10.1016/j.lfs.2010.09.006
  27. Hosseini M, Harandizadeh F, Niazmand S, Soukhtanloo M, Mahmoudabady M. Antioxidant effect of achillea wilhelmsii extract on pentylenetetrazole (seizure model)-induced oxidative brain damage in wistar rats. *Indian J Physiol Pharmacol* 2013; 57: 418-424.
  28. Xie T, Wang WP, Mao ZF, Qu ZZ, Luan SQ, Jia LJ. Effects of epigallocatechin-3-gallate on pentylenetetrazole-induced kindling, cognitive impairment and oxidative stress in rats. *Neurosci Lett* 2012; 516: 237-41. doi: 10.1016/j.neulet.2012.04.001
  29. Amel Zabihi N, Mahmoudabady M, Soukhtanloo M, Hayatdavoudi P, Beheshti F, Niazmand S. *Salix Alba* attenuated oxidative stress in the heart and kidney of hypercholesterolemic rabbits. *Avicenna J Phytomed* 2018; 8: 63-72.
  30. El-Shemy HA, Aboul-Enein AM, Aboul-Enein KM, Fujita K. Willow leaves' extracts contain anti-tumor agents effective against three cell types. *PLoS ONE* 2007; 2: e178. doi: 10.1371/journal.pone.0000178