



Effect of *Anethum graveolens* Hydroalcoholic Extract on Pentylentetrazole-induced Paroxysm

ARTICLE INFO

Article Type

Research Article

Authors

Roohbakhsh A.* *PhD*,
Esmaeili H.¹ *BSc*,
Asami Z.¹ *BSc*,
Arab Baniasad F.¹ *MSc*,
Shamsizadeh A.¹ *PhD*,
Rezvani M. E.² *PhD*

ABSTRACT

Aims Epilepsy is one of the common neurological disorders. Today, there are many drugs for treatment of this disease, which most of these chemical drugs have harmful effects on patients' health. The aim of the present study was to investigate the effect of hydroalcoholic extract of dill (*Anethum graveolens*) seeds on the pentylentetrazole-induced chemical kindling.

Methods This experimental study was conducted on 50 balb/c male mice weighting 25-35g. Mice were divided into five groups of 10. Three experimental groups received hydroalcoholic extract of dill seeds by three concentrations of 150, 300 and 600mg/kg of the animals' body weight. Positive control group received diazepam (3mg/kg) instead of the extract. Likewise, negative control groups received sterile normal saline (6mg/kg) instead of the extract. In order to exactly compare the different concentrations of the drug and extract on the times after injection on the paroxysm values, ANOVA and supplementary Tukey test as well as SPSS 18 software were used.

Results At doses of 150 and 300mg/kg, dill had desirable inhibitory effect on the epileptic behavior of animals at different days ($p < 0.01$). Moreover, at dose of 600mg/kg, it favorably inhibited the mice' epileptic movements ($p < 0.01$).

Conclusion The hydroalcoholic extract of dill seeds has antiepileptic (anti-seizure) effect at dose of 600mg/kg on mice.

Keywords *Anethum graveolens*; Ethanol; Kindling, Neurologic; Pentylentetrazole

*Physiology & Pharmacology Research Center, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran.

¹Physiology & Pharmacology Research Center, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran.

²Department of Physiology, Faculty of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

Correspondence

Address: Physiology and Pharmacology Research Center, Medical Faculty, Shari'ati Street, Rafsanjan, Iran.

Phone: +989122751029

Fax: +983915225209

aroohbakhsh@rums.ac.ir

Article History

Received: March 16, 2012

Accepted: March 4, 2013

ePublished: March 10, 2013

CITATION LINKS

[1] Harrison's internal medicine. [2] Antibacterial and phytochemical screening of *Anethum graveolens*, *Foeniculum vulgare* and *Trachyspermum ammi*. [3] Medicinal plants. [4] *Anethum graveolens*: An Indian traditional medicinal herb and ... [5] Antispasmodic effect of *Anethum graveolens* fruit extract on rat ileum. [6] Hypolipidemic activity of *Anethum graveolens* in ... [7] The effect of *Anethum graveolens* L. (dill) on corticosteroid induced diabetes mellitus: Involvement of ... [8] Effects of *Anethum graveolens* L. seed extracts on experimental gastric irritation models in ... [9] Evaluation of antioxidant ability of ethanolic extract from dill (*Anethum graveolens* L.) flower. [10] The ionic mechanism of the pentylentetrazol convulsions. [11] Anticonvulsant and antiepileptogenic effects of GABA_A receptor ligands in pentylentetrazole-kindled mice. [12] Pentylentetrazol kindling changes the ability to induced potentiation phenomena in the hippocampal ... [13] Effect of ultra low dose morphine on seizure induced by pentylentetrazol. [14] The effect of verapamil and naloxone on seizure attacks induced by chemical .. [15] Modulatory effect of aspirin on anxiety-like behavior induced by pentylentetrazole kindling. [16] Anticonvulsant activity of aqueous extract of ... [17] Animal models used in the screening of antiepileptic drugs. [18] Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of ... [19] Activity of essential oils and individual components against acetyl- and ... [20] Effects of the anticholinesterase drug tacrine on the development of PTZ kindling and on learning and memory processes in ...

اثر عصاره هیدروالکلی شوید بر تشنج ایجاد شده با

پنتیلن تترازول

علی روحبخش* PhD

مرکز تحقیقات فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

حسین اسماعیلی BSc

مرکز تحقیقات فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

زینب اصمی BSc

مرکز تحقیقات فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

فاطمه عرب بنی‌اسد MSc

مرکز تحقیقات فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

علی شمسی‌زاده PhD

مرکز تحقیقات فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

محمدابراهیم رضوانی PhD

گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

چکیده

اهداف: صرع یکی از اختلالات شایع عصبی است. امروزه داروهای زیادی برای درمان این بیماری استفاده می‌شود که بسیاری از این داروهای شیمیایی آثار زبان‌باری بر سلامت فرد برجای می‌گذارند. هدف از اجرای این مطالعه بررسی اثر عصاره آبی-الکلی میوه شوید بر کیندلینگ شیمیایی ناشی از پنتیلن تترازول بود.

روش‌ها: این مطالعه تجربی روی ۵۰ سر موش سوری نر balb/c با وزن ۲۵-۳۵ گرم انجام شد. موش‌ها به ۵ گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند. ۳ گروه آزمون، ۳ غلظت ۱۵۰، ۳۰۰ و ۶۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان عصاره هیدروالکلی میوه شوید دریافت کردند. گروه کنترل مثبت به جای عصاره داروی دیازپام با غلظت ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کردند. گروه کنترل منفی به جای عصاره، نرمال‌سالین استریل به‌میزان عمیلی‌لیتربرکیلوگرم دریافت کردند. برای مقایسه تاثیر غلظت‌های مختلف دارو و عصاره در زمان‌های پس از تزریق دارو بر کمیت‌های تشنج، از آزمون ANOVA و آزمون مکمل توکی و نرم‌افزار SPSS 18 استفاده شد.

یافته‌ها: شوید در دوزهای ۱۵۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اثر مهارتی خوبی بر رفتار تشنجی حیوانات در روزهای مختلف داشت ($p < 0.01$) و در دوز ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به خوبی حرکات تشنجی موش‌ها را مهار کرد ($p < 0.01$).

نتیجه‌گیری: عصاره هیدروالکلی دانه شوید در دوز ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دارای اثر ضد تشنج در موش است.

کلیدواژه‌ها: تشنج، گراوولنس، اتانول، کیندلینگ، پنتیلن تترازول

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۱۲/۲۶

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۱۲/۱۴

* نویسنده مسئول: aroohbakhsh@rums.ac.ir

مقدمه

صرع یکی از بیماری‌های عصبی شایع در جهان است و میزان شیوع آن بین ۵ تا ۱۰ نفر در هر هزار نفر تخمین زده می‌شود [۱]. اگر چه با درمان‌های موجود، در ۸۰٪ موارد می‌توان حملات تشنج را کنترل کرد، ولی میلیون‌ها نفر در دنیا صرع کنترل نشده دارند. مصرف داروهای ضدصرع همواره توأم با عوارض جانبی و تداخلات دارویی متعدد بوده و در برخی موارد مقاومت به دارو نیز دیده می‌شود. بنابراین یافتن داروهای جدید با محدودیت‌های کمتر می‌تواند از پیشرفت‌های با ارزش در درمان صرع به شمار رود. امروزه گیاهان دارویی به‌عنوان منبعی مناسب برای یافتن داروهای جدید مورد توجه محققان در دنیا قرار گرفته‌اند. استفاده از گیاهان دارویی طی ۲۵-۲۰ سال گذشته برای درمان بیماری‌ها و به‌عنوان طب مکمل به‌طور چشمگیری افزایش یافته است. براساس گزارش سازمان جهانی بهداشت، طب سنتی ۶۵ تا ۸۰٪ مراقبت‌های اولیه درمانی جامعه بشری را پوشش می‌دهد [۲].

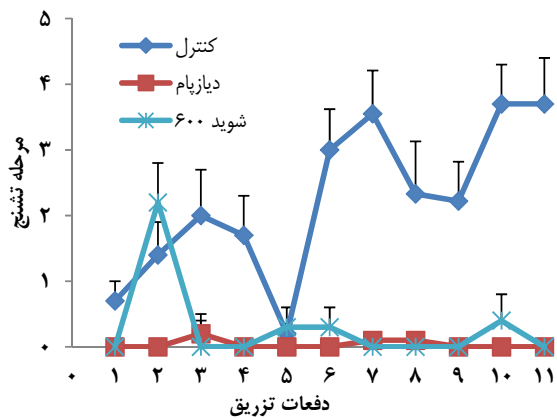
از گیاهان دارای اثر ضد تشنج در طب سنتی، می‌توان از *Anethum graveolens* یا شوید (سبث) نام برد که گیاهی از خانواده چتریان (*Umbelliferae*) است. شوید گیاهی یکساله به ارتفاع ۳۰ سانتیمتر تا یک متر است که در ایران به هر دو صورت وحشی و پرورشی می‌روید. میوه آن بیضوی، مسطح، به طول ۳ تا ۴ میلی‌متر، به عرض ۳ میلی‌متر و به رنگ قهوه‌ای شکلاتی روشن بوده و در سطح آن برجستگی‌هایی نخی شکل به رنگ مایل به زرد وجود دارد [۳]. بخش‌های مختلف گیاه سرشار از تانن‌ها، ترپنوئیدها، گلیکوزیدهای قلبی و فلاونوئیدها هستند [۴]. اسانس میوه شوید ۳ تا ۴٪ میوه شوید را تشکیل می‌دهد. ترکیبات موجود در میوه شامل D-دی‌هیدروکاروتول، L-دی‌هیدروکاروتول، لیموننه، ترانس- و سیس-کاروتول، ترانس- و سیس-دی‌هیدروکاروتول، D-کاروتول، α-فالاندرین و β-ترپینئول است [۵]. این گیاه پنج‌هزار سال قبل توسط پزشکان مصری استفاده می‌شده است. یونانیان برای بهتر خوابیدن، سر خود را با این گیاه می‌پوشاندند و در طب باستانی هند از آن برای کنترل دردهای چشم، شکم و رحم استفاده شده است [۴]. شوید دارای خواص ضد میکروبی، کاهنده چربی و کلسترول، کاهنده گلوکز و انسولین خون، محافظ موکوس معده و کاهنده اسید معده و ضد سرطان و آنتی‌اکسیدان قوی است [۲، ۶، ۷، ۹، ۱۰].

پنتیلن تترازول یکی از داروهای است که از آن به‌طور گسترده برای بررسی اثرات بالقوه ضد تشنجی داروها استفاده شده است. این دارو با بازکردن کانال‌های کلسیمی و تغییر در فعالیت کانال‌های یونی پتاسیم و سدیم و همچنین مهار گیرنده‌های GABA_A در سیستم عصبی باعث ایجاد تشنج در موش می‌شود [۱۰، ۱۱]. تجویز دوزهای مختلف پنتیلن تترازول باعث بروز الگوهای متفاوتی از حملات تشنجی در حیوانات می‌شود. تجویز دوزهای بالا باعث بروز

کیلوگرم وزن بدن حیوان عصاره هیدروالکلی میوه شوید دریافت کردند. گروه کنترل مثبت به جای عصاره داروی دیازپام با غلظت ۳ میلی گرم بر کیلوگرم دریافت کردند. گروه کنترل منفی به جای عصاره، نرمال سالین استریل به میزان ۶ میلی لیتر بر کیلوگرم دریافت کردند.

تمامی تزریق‌ها به صورت داخل صفاقی توسط پژوهشگران آموزش دیده انجام گرفت. ۳۰ دقیقه پس از تجویز غلظت‌های مختلف عصاره میوه شوید، دیازپام و نرمال سالین، پنتیلین تترازول با دوز ۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن به موش‌ها تزریق شد. بلافاصله پس از تزریق پنتیلین تترازول، موش‌ها به قفس‌های جداگانه منتقل شدند و طی ۳۰ دقیقه، مراحل تشنج مشاهده شده در هر حیوان و درصد مرگ و میر در هر گروه ثبت شد. مراحل مختلف تشنج و مشخصات رفتاری موش‌ها بر اساس تحقیقات قبلی [۱۵] به صورت مرحله صفر (بدون پاسخ)؛ مرحله یک (انقباض عضلات صورت و گوش‌ها)؛ مرحله دو (انتشار موج انقباضی به سراسر بدن)؛ مرحله سه (پرش‌های میکولونیک ایستادن روی دو پا)؛ مرحله چهار (افتادن به پهلو)؛ و مرحله پنج (افتادن به پشت و حملات عمومی تونیک و کلونیک) مشخص شد.

با توجه به نوع توزیع نتایج، برای مقایسه تاثیر غلظت‌های مختلف دارو و عصاره در زمان‌های پس از تزریق دارو بر کمیت‌های تشنج، از آزمون ANOVA و آزمون مکمل توکی و نرم افزار SPSS 18 استفاده شد.



نمودار ۱) میزان تشنج در گروه‌های کنترل منفی، کنترل مثبت و آزمون ۶۰۰ روزهای ۲، ۶، ۸، ۱۲، ۱۴، ۱۶، ۲۰ و ۲۲ در گروه آزمون ۶۰۰ نسبت به کنترل منفی اختلاف معنی دار بود ($p < 0.01$).

نتایج

تقریباً تمام موش‌هایی که سالین دریافت کرده بودند حرکات تشنجی را از روز دوم دوره کیندلینگ شیمیایی نشان دادند، درحالی که شدت این حرکات در گروه‌های درمان شده با دوزهای مختلف عصاره هیدروالکلی شوید از روز دوم تزریق به مراتب کمتر

حملات حد کلونیک می‌شود درحالی که تجویز دوزهای کم آن باعث ایجاد کیندلینگ می‌شود [۱۱]. کیندلینگ یکی از مهم‌ترین مدل‌های تجربی برای ایجاد حملات تشنجی به صورت مزمن در حیوانات است. صرع ناشی از کیندلینگ حالتی است که در آن تحریک‌پذیری سیستم عصبی مرکزی به تدریج افزایش یافته و مهارپذیری آن کم شود. در این روش، حیوان آزمایشگاهی توسط محرک‌های ضعیف شیمیایی یا الکتریکی که در ابتدا قادر به ایجاد تشنج نیستند، به صورت مکرر و در فواصل زمانی مشخص تحریک می‌شود و به تدریج و با گذشت زمان، همان محرک ضعیف باعث بروز رفتار تشنجی در حیوان می‌شود [۱۲]. کیندلینگ شیمیایی به وسیله پنتیلین تترازول از مدل‌های حیوانی است که الگوی آن منطبق بر صرع شبه‌پچیده در انسان‌هاست [۱۱].

از آنجا که در گزارشات، میوه شوید دارای اثر ضد تشنجی بوده [۳] بر این اساس و نیز به علت اینکه تاکنون در مورد اثر میوه شوید بر کنترل تشنج مطالعه تجربی صورت نگرفته است، هدف از اجرای این مطالعه بررسی اثر عصاره آبی-الکلی میوه شوید بر کیندلینگ شیمیایی ناشی از پنتیلین تترازول بود.

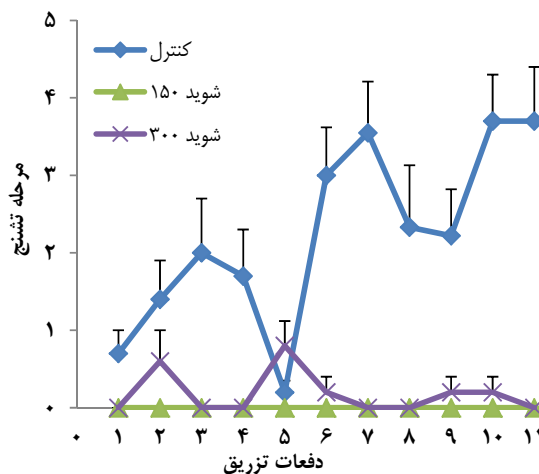
روش‌ها

این مطالعه تجربی روی ۵۰ سر موش سوری نر balb/c با وزن ۳۵-۲۵ گرم انجام شد. موش‌ها در ۵ گروه ۱۰ تایی در قفس‌های جداگانه در حیوان‌خانه دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان با درجه حرارت $22 \pm 1^\circ\text{C}$ و چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند و آب و غذا به صورت آزادانه به جز هنگام القای تشنج در اختیار موش‌ها قرار گرفت. آزمایشات در محل آزمایشگاه تحقیقاتی گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان انجام شد. برای تزریقات از سر سوزن شماره ۳۰ استفاده شد. در پایان، حیوانات به کمک CO_2 و با حداقل استرس از بین رفتند. ۵۰۰ گرم از پودر گیاه شوید در ۲۵۰ سی سی الکل ۸۰٪ مخلوط و به مدت ۷۲ ساعت در دستگاه انکوباتور با درجه حرارت 40°C قرار داده شد. طی این مدت، مخلوط هر چند ساعت همزده شد. پس از آن عصاره تام گیاه از کاغذ صافی عبور داده و حلال، روی حمام آب گرم 70°C حذف شد.

به منظور ایجاد کیندلینگ شیمیایی، پنتیلین تترازول (Sigma؛ ایالات متحده) به میزان ۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن حیوان به صورت داخل صفاقی، هر ۴۸ ساعت یک بار طی ۱۱ جلسه [۱۳] به موش‌ها تزریق شد. فاصله زمانی بین تزریق دوز دارو یا عصاره تا تزریق پنتیلین تترازول، ۳۰ دقیقه بود. حیوانات بعد از تزریق پنتیلین تترازول حداقل برای مدت ۳۰ دقیقه زیر نظر گرفته شدند [۱۴].

۳ گروه آزمون، ۳ غلظت ۱۵۰، ۳۰۰ و ۶۰۰ میلی گرم به ازای هر

بود و از این لحاظ بین گروه‌های آزمون با گروه کنترل منفی تفاوت معنی‌دار وجود داشت (نمودارهای ۱ و ۲).



نمودار ۲) میزان تشنج در گروه‌های کنترل منفی، آزمون ۱۵۰ و آزمون ۳۰۰. روزهای ۲، ۶، ۸، ۱۲، ۱۴، ۱۶، ۲۰ و ۲۲ در گروه آزمون ۶۰۰ نسبت به کنترل منفی اختلاف معنی‌دار بود ($p < 0.01$).

شوید در دوزهای ۱۵۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اثر مهارتی نسبتاً خوبی بر رفتارهای تشنجی حیوانات در روزهای مختلف داشت ($p < 0.01$) و در عین حال در دوز ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به خوبی توانست حرکات تشنجی موش‌ها را مهار کند ($p < 0.01$); به طوری که اثر آن قابل مقایسه با داروی استاندارد ضد تشنج دیازپام ($p < 0.001$) به عنوان کنترل مثبت بود. میزان مرگ‌ومیر در گروه کنترل منفی ۲۰٪ بود و در گروه‌های آزمون و کنترل مثبت صفر بود.

بحث

با توجه به نتایج مطالعه حاضر می‌توان گفت میوه شوید دارای اثر قابل توجهی بر جلوگیری از حملات تشنجی القاشده با پنتیلن‌تترازول در مدل کیندلینگ شیمیایی است. در عین حال، دیازپام به عنوان داروی کنترل در توافق با مطالعات قبلی به طور کامل از ایجاد تشنج به وسیله پنتیلن‌تترازول جلوگیری نمود [۱۶].

بررسی‌ها نشان می‌دهد که مهم‌ترین مکانیسم‌هایی که در بروز اثرات تحریکی پنتیلن‌تترازول بر سیستم عصبی دخالت دارند بازکردن کانال‌های کلسیمی، تغییر فعالیت کانال‌های پتاسیمی و مهار گیرنده‌های $GABA_A$ در مغز هستند [۱۰، ۱۱]. بررسی‌ها که باید در مطالعات آینده به آن پاسخ داده شود، مکانیسم عمل ضد تشنجی دانه شوید است. با توجه به مکانیسم‌های ذکر شده در ایجاد صرع ناشی از پنتیلن‌تترازول، ترکیبات موثره شوید ممکن است با یک یا مخلوطی از این مکانیسم‌ها در جلوگیری از صرع ناشی از پنتیلن‌تترازول موثر باشند. از جمله مطالعات انجام شده روی

این گیاه می‌توان به مطالعه غریب‌ناصری و حیدری اشاره کرد [۵]. ایشان گزارش می‌کنند که عصاره میوه شوید انقباضات ایلئوم ناشی از کلروپتاسیم و استیل‌کولین و کلروباربیم را کاهش می‌دهد و اثر مهارتی عصاره بر انقباض ناشی از کلروپتاسیم تحت تاثیر حضور آنتاگونیست گیرنده‌های آلفا-آدرنژیک (پروپرانولول) و آنتاگونیست گیرنده‌های اوبیوئیدی (نالوکسون) قرار نمی‌گیرد. از طرف دیگر، مهار آنزیم نیتریک‌اکسیداستتاز به کمک L-NAME مانع از بروز اثر مهارتی عصاره نمی‌شود. از آنجا که اثرات ضداسپاسم قوی گیاه شوید بر ایلئوم موش‌های صحرایی به مهار گیرنده‌های کلسیمی نوع L مربوط دانسته شده است [۵] و با توجه به گزارش اثرات ضد تشنجی داروهای مهارکننده کانال کلسیمی نوع L [۱۴]، این گونه می‌توان استنباط کرد که احتمالاً عصاره تام شوید با مهار کانال‌های کلسیمی نوع L اثرات ضد تشنجی دارد.

از آنجا که کیندلینگ شیمیایی القاشده به وسیله پنتیلن‌تترازول، به عنوان مدلی تجربی از صرع شبه‌پیچیده در انسان شناخته می‌شود [۱۷] و از ویژگی‌های این نوع صرع، آغاز تخلیه عصبی از مناطق خاصی از مغز و انتشار به نواحی دیگر و در مواردی تبدیل این صرع‌ها به صرع عمومی تونیک و کلونیک است [۱۸]، داروهای ضد صرعی که در جلوگیری از تشنج القاشده با پنتیلن‌تترازول موثرند، مانند والپروات، فنی‌توئین و توپیرامات، در درمان صرع شبه‌پیچیده در انسان نیز موثر هستند [۱۸]. بنابراین می‌توان پیشنهاد نمود که عصاره هیدروالکلی آویشن احتمالاً می‌تواند در کنترل این نوع از صرع‌ها در انسان موثر باشد که البته اثبات این نظریه به انجام مطالعات پیش‌بالینی و بالینی بیشتری نیاز دارد. در مطالعه دیگری اثرات آنتی‌کولین‌استراز گیاه شوید نیز گزارش شده است [۱۹]. از آنجا که داروهای آنتی‌کولین‌استراز، از جمله دونیزیل، نیز قادر به مهار اثرات نامطلوب کیندلینگ شیمیایی پنتیلن‌تترازول بر حافظه هستند [۲۰]، براساس این یافته‌ها، گیاه آویشن شیرازی علاوه بر کنترل تشنجات، احتمالاً با تحریک سیستم کولینرژیک مغز قابلیت کنترل اختلالات حافظه ناشی از بروز حملات تشنجی را نیز دارد.

نتیجه‌گیری

عصاره هیدروالکلی دانه شوید دارای اثر ضد تشنج است.

تشکر و قدردانی: بدین وسیله از همکاری مدیر پژوهشی و معاونت محترم آموزشی و پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

منابع

1- Fauci AS, Kasper DL, Hauser S. Harrison's internal

- Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2004;28(1):105-13.
- 12- Krug M, Koch M, Grecksch G, Schulzeck K. Pentylentetrazol kindling changes the ability to induced potentiation phenomena in the hippocampal CA1 region. *Physiol Behav.* 1997;62(4):721-7.
- 13- Shafaei A, Fereidoni M, Moghimi A, Behnamrasooli M. Effect of ultra low dose morphine on seizure induced by pentylentetrazol. *Physiol Pharmacol.* 2009;12(4):307-13. [Persian]
- 14- Palizvan MR, Ghaznavi Rad E, Amini Komijani A. The effect of verapamil and naloxone on seizure attacks induced by chemical kindling of the rats. *Zanjan Univ Med Sci J.* 2004;85:1-7. [Persian]
- 15- Nazifi M, Fathi Azarbayjani F, Ilkhanipur M, FarokhiIranian F. Modulatory effect of aspirin on anxiety-like behavior induced by pentylentetrazole kindling. *J Neurol.* 2009;8(25):427-35. [Persian]
- 16- Bienvenu E, Amabeoku GJ, Eagles PK, Scott G, Springfield EP. Anticonvulsant activity of aqueous extract of *Leonotis leonurus*. *Phytomedicine.* 2002;9(3):217-23.
- 17- Kupferberg H. Animal models used in the screening of antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2001;42(4):7-12.
- 18- Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. China: McGraw-Hill Company; 2011.
- 19- Orhan I, Kartal M, Kan Y, Sener B. Activity of essential oils and individual components against acetyl- and butyrylcholinesterase. *Z Naturforsch C.* 2008;63(7-8):547-53.
- 20- Getova DP, Dimitrova DS. Effects of the anticholinesterase drug tacrine on the development of PTZ kindling and on learning and memory processes in mice. *Folia Med.* 2000;42(4):5-9.
- medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill Publisher; 2008.
- 2- Kaur GJ, Arora DS. Antibacterial and phytochemical screening of *Anethum graveolens*, *Foeniculum vulgare* and *Trachyspermum ammi*. *BMC Complement Altern Med.* 2009;9:30.
- 3- Zargari A. Medicinal plants. Tehran: Tehran University Publications; 1991. [Persian]
- 4- Jana S, Shekhawat GS. *Anethum graveolens*: An Indian traditional medicinal herb and spice. *Pharmacogn Rev.* 2010;4(8):179-84.
- 5- Gharib Naseri MK, Heidari A. Antispasmodic effect of *Anethum graveolens* fruit extract on rat ileum. *Int J Pharmacol.* 2007;3:260-4.
- 6- Hajhashemi V, Abbasi N. Hypolipidemic activity of *Anethum graveolens* in rats. *Phytother Res.* 2008;22(3):372-5.
- 7- Panda S. The effect of *Anethum graveolens* L. (dill) on corticosteroid induced diabetes mellitus: Involvement of thyroid hormones. *Phytother Res.* 2008;22(12):1695-7.
- 8- Hosseinzadeh H, Karimi GR, Ameri M. Effects of *Anethum graveolens* L. seed extracts on experimental gastric irritation models in mice. *BMC Pharmacol.* 2002;19:21.
- 9- Yung-Shin S, Jau-Tien L, Yuan-Tsung C, Chia-Jung C, Deng-Jye Y. Evaluation of antioxidant ability of ethanolic extract from dill (*Anethum graveolens* L.) flower. *Food Chem.* 2009;115:515-21.
- 10- Papp AFO, Erdelyi L. The ionic mechanism of the pentylentetrazol convulsions. *Acta Biol Hung.* 1987;38(3-4):349-61.
- 11- Hansen SL, Sperling BB, Sanchez C. Anticonvulsant and antiepileptogenic effects of GABAA receptor ligands in pentylentetrazole-kindled mice. *Prog*

