مجله دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی
پاییز ۱۳۹۱؛۴(۳):۳۸۹-۳۸۱

Journal of North Khorasan University of Medical Sciences
Autumn 2012;4(3):381-389

مقاله پژوهشی

مقایسه تاثیر عصاره گل ساعتی و دیازپام در دوران بارداری بر تراکم نورونی نئوکورتکس مغز نوزادان موش صحرایی

بتول صناعی[۱] ، مرتضی بهنام رسولی[۲]، ناصرمهدوی شهری[۳]، حسن رخشنده[۴]، ساره عطایی نخعی[۵]*

[۱]کارشناس ارشد زیست شناسی جانوری – تکوینی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
[۲]استاد علوم اعصاب، عضو هیات علمی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
[۳]استاد هیستولوژی، عضو هیات علمی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
[۴]استادیار فارماکولوژی، عضو هیات علمی، مرکزتحقیقات فارماکولوژی گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[۵]کارشناس ارشد فیزیولوژی جانوری، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
***نویسنده مسئول**: تهران، پژوهشگاه رویان
پست الکترونیک: sanaeidorna@yahoo.com

وصول:۱۳۹۱/۳/۲۰ اصلاح:۱۳۹۱/۴/۲۱پذیرش:۱۳۹۱/۵/۲۵

چکیده

زمینه و هدف: *گل ساعتی با نام علمی Passiflora incarnata (تیره passifloraceae) در طب سنتی به عنوان داروی خواب آور و آرام بخش استفاده می شود. در مطالعه حاضر اثرات مصرف گل ساعتی با داروی دیازپام در دوران بارداری بر ساختار بطن های طرفی مغز نوزادان یک روزه موش صحرایی مقایسه شده است.*

مواد و روش کار: *پژوهش حاضر یک مطالعه تجربی بود. دراین مطالعه، موش های صحرایی باردار پس از آمیزش به ۳ گروه ۶ تایی: کنترل، تیمار ۱(۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم عصاره گل ساعتی)، تیمار ۲(دیازپام ۲ میلی گرم/کیلوگرم) تقسیم شدند. تیمار گروه های ۱ و ۲ از روز ۱۲ حاملگی تا زمان زایمان به صورت روزانه و تزریق زیرپوستی انجام شد. سپس از بین نوزادان متعلق به هر مادر ۲ نوزاد انتخاب، مغز آنها فیکس (فرمالین ۱۰٪) و پس از تهیه برشهای سریالی (۷ میکرون) و رنگ آمیزی (هماتوکسیلین-ائوزین) حجم بطنهای طرفی به روش کاوالیه و تراکم نورونی نئوکورتکس به روش دایسکتور محاسبه شد. در نهایت داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS19 وآزمون تی زوج و آنالیز واریانس یک طرفه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.*

یافته ها: *در مقایسه با گروه کنترل، تجویز مادری عصاره گل ساعتی باعث بروز اختلاف معناداری در حجم بطنهای طرفی و تراکم نورونی نئوکورتکس نشد. اما در گروه تیمار با دیازپام حجم بطنهای طرفی و تراکم نورونی به طور معناداری افزایش یافت ($p < ۰/۰۵$).*

نتیجه گیری: *تیمار با عصاره گل ساعتی با دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم دارای اثرات تراتوژنیک آشکاری بر مغز در حال تکوین جنین نیست. در عین حال اثرات احتمالی تراتوژنیک دوزهای بالاتر عصاره گل ساعتی را نمی توان رد کرد.*

واژه های کلیدی: *گل ساعتی، دیازپام، نئوکورتکس، جنین، موش صحرایی*

مقدمه

اندام های دستگاه عصبی به ویژه نیمکره های مغز از جمله تشکیلاتی هستند که تحت تاثیر عوامل تراتوژن ممکن است دچار اختلالات ساختاری و عملکردی شدیدی شوند [۱]. تکوین مغز نتیجه تعامل بین برنامه ریزی ژنتیکی، عملکرد سلولی و محیط است. فاکتورهای خطر مانند قرار گرفتن در معرض داروها، استرس، ایسکمی یا هیپوکسی و عفونت های ویروسی به صورت مستقیم یا غیر مستقیم بر مسیرهای تکوین مغز تاثیر می گذارند [۲]. حساسیت و به دنبال آن، آسیب پذیری مغز در حال تکوین نسبت به عواملی که در معرض آن قرار می گیرد وابسته به دو عامل است: ۱- آیا آن عامل یا متابولیت های فعال ناشی از آن به سیستم عصبی در حال تکوین می رسند؟ ۲- در چه زمانی سیستم عصبی در معرض آن عامل قرار می گیرد.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-19]

در صورتی که این زمان قبل یا بعد از تکوین یک اندام باشد، آسیب پذیری آن اندام نسبت به حالتی که طی تکوین آن اندام باشد کمتر خواهد بود [۳].

نورولاسیون و تشکیل لوله عصبی از مهم ترین رویدادهای اولیه تکوین سیستم عصبی است که با فرآیندهایی مانند تکثیر، مهاجرت، تمایز، سیناپتوژنز، آپوپتوز و میلینی شدنی همراه می باشد. اختلال در هریک از این فرآیندهای مهم تکوینی می تواند منجر به ناهنجاری های شدید مادرزادی دستگاه عصبی مانند آنسفالی و هیدروسفالی شود. در نئوکورتکس سیتوژنز وابسته به قابلیت تکثیری گروهی از سلول های واقع در ناحیه بطنی است و در مورد موش صحرایی این ناحیه بطنی حدود روز ۱۲ بارداری شروع به تمایز هیستولوژیک می کند. عوامل محیطی که تمایز عصبی را تحت تاثیر قرار می دهند بسیار متنوع اند و گسترده وسیعی از مواد شیمیایی مانند اتانول، نیکوتین، متیل مرکوری و سرب را شامل می شوند. نکته مهم این است که عوامل مختل کننده تکثیر و مهاجرت مانند اشعه ایکس اغلب بر تمایز نیز تاثیر می گذارند [۳].

برخلاف تصور عامه که گیاهان دارویی را فاقد هر گونه عوارض جانبی و اثرات سوء می دانند، تحقیقات جدید نشان می دهد که مصرف این مواد به ویژه اگر در دوران بارداری یا شیردهی باشد ممکن است سبب ایجاد ناهنجاری های جنینی شود.

گیاه گل ساعتی با نام علمی Passiflora incarnata معروف به Purple Passionflower متعلق به راسته Malpighiales خانواده Passifloraceae است. جنس پاسی فلورا در حدود ۵۰۰ گونه دارد که اغلب در نواحی گرمسیری و استوایی یافت می شود. یکی از گونه های جنس پاسی فلورا P. incarnata می‌باشد که نسبت به سایر گونه ها مشهورتر است و علاوه برآنکه اغلب در باغ ها به عنوان یک گیاه زینتی کشت می شود دارای کاربرد دارویی گسترده ای در سرتاسر جهان است [۷،۶،۵،۴]. ترکیبات موجود در عصاره بخش های هوایی این گیاه شامل آلکالوئیدها، فنول ها، فلاوونوئیدهای گلیکوزیل و ترکیبات سیانوژنیک است. در بعضی از آزمایشات اثرات بالقوه آن در درمان اختلالاتی مانند استرس، ترک مواد مخدر، بی خوابی، اختلال بیش فعالی با کمبود توجه و سرطان مورد بررسی و تایید قرار گرفته است [۹،۸]. مطالعات بالینی که درباره سمیت گل ساعتی انجام شده است بیانگر عوارض جانبی مصرف این گیاه شامل سرگیجه، حالت تهوع و تاکیکاردی می باشد [۱۰]. در مطالعه ی دیگر که توسط تاباچ[1] و همکاران در زمینه اثرات احتمالی تراتوژنیک این گیاه در ترکیب با گیاهان دارویی دیگر انجام شد، تجویز خوراکی مخلوط حاصل از عصاره سه گیاه گل ساعتی، سنبل الطیب و زالزالک وحشی در دوران بارداری اثرات منفی چشمگیری بر نوزادان موشهای صحرایی که در دوران بارداری با این ترکیب تیمار شده بودند نداشت [۱۱].

در عین حال گزارشاتی در دست است مبنی بر اینکه آلکالوئیدهای هارمان و هارمالین موجود در گیاه گل ساعتی دارای اثر تحریکی بر رحم حیوانات آزمایشگاهی است و از این رو از مصرف مقادیر زیاد آن در هنگام بارداری و شیردهی بایستی خودداری کرد [۶،۴].

علیرغم بررسی خواص فارماکولوژیکی و شیمیایی گل ساعتی، شواهد علمی کافی برای اثبات بی خطر بودن مصرف عصاره آن در طی دوره حاملگی در دسترس نیست [۶]. Pasipay فرآورده تجاری عصاره هیدروالکلی گیاه گل ساعتی است و به صورت قرص، قطره و همچنین شربت به عنوان یک فرآورده گیاهی خواب آور و آرام بخش به راحتی در دسترس عموم قرار دارد [۱۳،۱۲].

هدف از تحقیق حاضر پی بردن به ایمن بودن مصرف عصاره گل ساعتی در دوران بارداری است. گیاه گل ساعتی دارای خواص آرام بخش و ضد اضطرابی است که بر اساس مطالعات قبلی از این نظر با دیازپام عملکرد یکسانی دارد [۱۱]. با توجه به اینکه بنزودیازپین ها از جمله دیازپام تاثیر خود را بر دستگاه عصبی مرکزی اعمال می کنند در این پژوهش اثرات احتمالی تراتوژنیک عصاره گل ساعتی بر تکوین مغز در مقایسه با دیازپام مورد بررسی قرار گرفته است.

روش کار

در تحقیق حاضر در یک مطالعه تجربی و با استفاده از روش های استریولوژیک، تغییرات بطن های مغزی و تراکم نورونی نئوکورتکس مورد ارزیابی قرار گرفته است.

1-Tabach

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-19]

عصاره آبی الکلی گل ساعتی از شرکت اهورا دارو شیراز- ایران تهیه شد. پس از توزین مقادیر مورد نیاز از عصاره گل ساعتی برای حل کردن آن از مخلوط آب مقطر+ توئین- توئین جهت حل کردن فاز الکلی عصاره و آب مقطر جهت حل کردن فاز آبی- استفاده شد. عصاره آماده در دمای ۴-۳ درجه سانتی گراد نگهداری شد. در این بررسی از دوز ۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم عصاره گل ساعتی استفاده شد. برای تهیه دوز مورد نیاز دیازپام (۲میلی گرم/کیلوگرم) یک آمپول دیازپام ۲ میلی گرم در ۸ سی سی آب مقطر(حلال) حل شد.

در تحقیق حاضر از موش صحرایی ماده نژاد Wistar با وزن تقریبی ۲۲۰ گرم استفاده گردید. تمامی جانوران در شرایط استاندارد آزمایشگاهی، دمای حدود ۲±۲۲، دوره ی ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و در قفس های مخصوص از جنس plexy glass و با درنظر گرفتن شرایط اخلاقی نگهداری می شدند. پس از آمیزش و تعیین روز صفر حاملگی حیوانات به صورت زیر گروه بندی شدند: گروه کنترل، تیمار ۱و تیمار ۲.رت های گروه تیمار ۱ و ۲ از روز ۱۲ حاملگی تا روز زایمان به طور روزانه به ترتیب ۲۰۰ میلی گرم عصاره گل ساعتی و ۲ میلی گرم دیازپام را به ازای یک کیلوگرم وزن بدن و در حجمی معادل با۰/۲ میلی لیتر/۱۰۰ گرم وزن بدن دریافت کردند. در هر سه گروه تزریقات به صورت زیرجلدی در بین ساعت ۹ تا ۱۱ صبح انجام شد. تعداد نمونه ها در کلیه گروه ها برابر با ۶ بود (n=۶).

در روز اول پس از زایمان از بین نوزادان متعلق به هر مادر یک نوزاد به صورت تصادفی انتخاب شد و پس از بیهوش کردن نوزادان با قرار دادن در یخ، سر آنها جدا شد. برای کاهش درد ناشی از پایین آمدن دمای بدن، نوزادان ابتدا در یک پوشش لاتکس و سپس در ظرف محتوی یخ قرار گرفتند [۱۴]. سپس مغز از درون جمجمه خارج و در محلول فیکساتور(فرمالین ۱۰٪) قرار داده شد. پس از فیکساسیون، مغز جنین در مسیر آماده سازی بافتی قرار گرفت و در نهایت در پارافین قالب گیری شد. نحوه قرار گرفتن مغز در قالب ها طوری بود که در موقع برش گیری از مغز برش های کرونال (فرونتال) به دست آید. پس از آن از مغزهای قالب گیری شده با استفاده از میکروتوم (مدل Leitz1512) مقاطع سریال با ضخامت ۷ میکرون تهیه شد. شروع برش گیری به صورت تصادفی بود. برش های تهیه شده از لوب پیشانی به سمت لوب پس سری مغز پس از باز شدن در حمام آب گرم (بن ماری) و قرار گرفتن بر روی لام وارد مرحله رنگ آمیزی (هماتوکسیلین+ ائوزین) شده و سپس به کمک چسب انتلان لامل بر روی مقاطع چسبانده شد. سپس از مقاطع به کمک میکروسکوپ مجهز به دوربین دیجیتال (Olympus Dp71) عکس تهیه شد.

در تحقیق حاضر تکنیک کاوالیه [۱۷،۱۶،۱۵] و دایسکتور به ترتیب برای محاسبه حجم بطن های طرفی و تراکم نورونی نئوکورتکس مغز نوزاد یک روزه موش صحرایی مورد استفاده قرار گرفت. در تکنیک کاوالیه با استفاده از برش های تصادفی یکنواخت و موازی با فاصله مشخص، حجم نمونه را می توان با در دست داشتن مساحت برش ها و فاصله بین آنها محاسبه نمود. در این روش با قرار دادن یک برگ ترانس پرانسی بر روی تصویر ناحیه بطن های مغزی، نقاط موجود در محدوده مورد نظر شمارش می شود. سپس با در نظر گرفتن تعداد نقاط و حجم هر نقطه، حجم ناحیه مورد نظر محاسبه می شود. در روش دایسکتور، ذرات براساس قاعده نمونه برداری صفحه ای شمارش می شوند. به این ترتیب که با استفاده از دو چهارچوب به ابعاد مشخص، تعداد ذرات شمرده و سپس این تعداد به حجم کل نمونه نسبت داده می شود.

در این تحقیق میانگین حجم بطن های طرفی و میانگین تعداد نورون های ناحیه نئوکورتکس مغز در واحد حجم، همچنین میزان انحراف معیار داده ها محاسبه شد. نمودار ها با نرم افزار اکسل رسم شد و از نرم افزار آماری SPSS19، آزمون t و آنالیز واریانس یک طرفه برای مقایسه تفاوت میانگین میان گروه ها استفاده گردید.

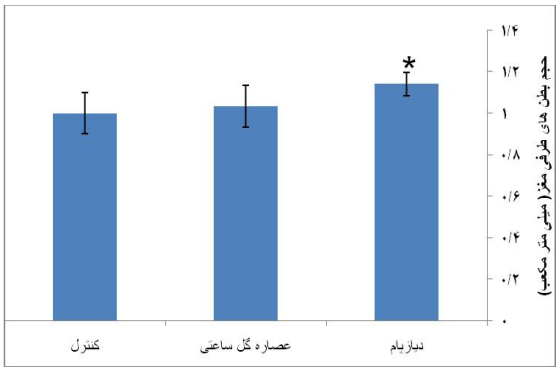
یافته ها

نتایج حاصل از تجویز عصاره گل ساعتی و دیازپام در دوران بارداری بر حجم بطن های طرفی مغز نوزاد یک روزه موش صحرایی در نمودار ۱ نشان داده شده است. این نمودار میانگین حجم بطن های طرفی و انحراف معیار داده ها را در هر یک از گروه های تیمار با عصاره و دیازپام با گروه کنترل مقایسه می کند. این پژوهش نشان داد که

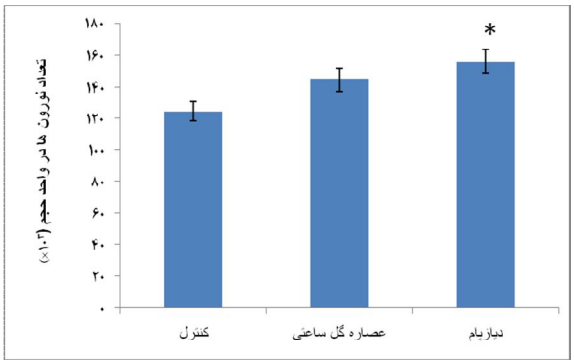
[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-19]

از نظر آماری اختلاف معناداری بین گروه تیمار با عصاره و کنترل مشاهده نشد. اما در گروه تیمار با دیازپام حجم بطن های طرفی در مقایسه با گروه کنترل به طور معناداری ($p < ۰/۰۵$) افزایش یافت.

نمودار ۲ تراکم نورونی نئوکورتکس مغز نوزادان یک روزه موش صحرایی را نشان می دهد که بر اساس میانگین تعداد نورون های شمارش شده در واحد حجم و انحراف معیار داده ها در هر گروه ترسیم شده است. شکل ۱ تصاویر میکروسکوپ نوری مقاطع ناحیه نئوکورتکس مغز نوزاد را در گروه های تیمار و کنترل نشان می دهد. نتایج حاصل از تاثیر عصاره گل ساعتی بر تراکم نورونی ناحیه نئوکورتکس مغز نوزاد یک روزه موش صحرایی نشان داد که از نظر آماری اختلاف معناداری بین گروه تیمار با عصاره گل ساعتی و کنترل مشاهده نشد. اما در گروه تیمار با دیازپام تراکم نورونی در مقایسه با گروه کنترل به طور معناداری افزایش یافت ($p <۰/۰۵$). مقایسه تعداد نوزادان زنده در گروه های تیمار نسبت به گروه کنترل، حاکی از آن است که در گروه تیمار با عصاره (دوز ۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم) تعداد نوزادان زنده در مقایسه با گروه کنترل به میزان ۲۶ درصد کاهش یافت. همچنین در گروه تیمار با دیازپام (۲ میلی گرم/کیلوگرم) تعداد نوزادان زنده در مقایسه با گروه کنترل به میزان ۲۵ درصدکاهش یافت.

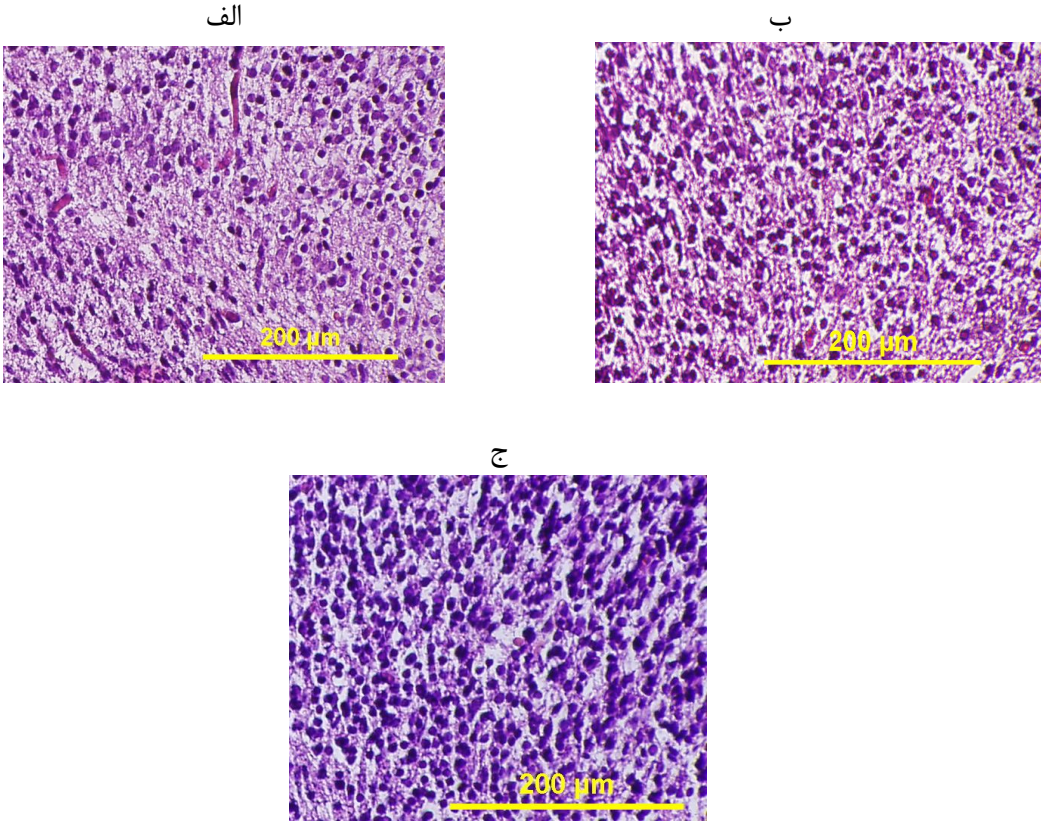


نمودار۱: مقایسه اثرات عصاره گل ساعتی و دیازپام در دوران جنینی بر حجم بطن های طرفی مغز نوزاد یک روزه موش صحرایی. نتایج به صورت میانگین ± SEM ارائه شده اند($p< ۰/۰۵$*)($n=۶$).



نمودار۲: مقایسه اثرات عصاره گل ساعتی ودیازپام دردوران جنینی برتراکم نورونی نئوکورتکس مغز نوزاد یک روزه موش صحرایی. نتایج به صورت میانگین ± SEM ارائه شده اند($p< ۰/۰۵$*)($n=۶$).

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-19]



شکل۱) تصاویر بدست آمده از ناحیه نئوکورتکس مغز نوزاد یک روزه موش صحرایی گروه های کنترل(الف)، تیمار با عصاره گل ساعتی ۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم(ب) و دیازپام ۲ میلی گرم/کیلوگرم (ج)

بحث

در تحقیق حاضر اثرات احتمالی ناهنجاری زایی عصاره آبی الکلی گل ساعتی بر تکوین بطن ها و تراکم نورونی نئوکورتکس مغز در مقایسه با دیازپام مورد بررسی قرار گرفت. تجویز عصاره گل ساعتی در دوز ۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم تاثیر چشمگیری بر حجم بطن های طرفی و تراکم نئوکورتکس مغز نوزاد یک روزه موش صحرایی نداشت.

در مورد گل ساعتی اگر چه مطالعات زیادی درباره اثرات ضد اضطرابی، آرام بخشی و ضد تشنجی عصاره آبی، آبی الکلی یا الکلی آن انجام شده است [۱۳،۱۲،۵،۱۸،۱۹،۲۰] اما شواهد علمی کافی برای اثبات ایمن بودن مصرف عصاره این گیاه در دوران بارداری در دسترس نیست [۶].

در عین حال درباره سمیت گل ساعتی گزارشاتی منتشر شده است که در آنها به بعضی از اثرات جانبی مصرف گل ساعتی مانند اختلال در عملکرد کبد، سردرد، بی خوابی و تپش قلب [۲۱] و تهوع شدید، استفراغ، و تاکیکاردی اشاره شده است [۱۰].

یکی از ترکیبات گیاهی عمده که اثرات ناهنجاری زایی آن مورد آزمایش قرار گرفته است آلکالوئیدها هستند [۲۲]. گیاه گل ساعتی نیز دارای ترکیبات آلکالوئیدی مانند هارمان و هارمالین است. این ترکیبات به دلیل اثر تحریک کنندگی بر رحم می‌تواند منجر به سقط جنین شود [۴]. در پژوهش حاضر با توجه به تمایز هیستولوژیک نواحی بطنی مغز موش صحرایی که از روز ۱۲ بارداری آغاز می شود تجویز عصاره گل ساعتی و دیازپام از روز ۱۲ بارداری

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-19]

به صورت زیرجلدی انجام شد. بنابراین اثرات احتمالی حاصل را نمی توان به تحریک رحم حیوانات و در نتیجه اختلال در فرآیند امبریوژنز نسبت داد. از این رو کاهش تعداد نوزادان به میزان ۲۶٪ و ۲۵٪ به ترتیب در گروه‌های تیمار با عصاره گل ساعتی (۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم) و دیازپام (۲ میلی گرم/کیلوگرم) می تواند ناشی از اختلال در فرآیند ارگانوژنز، مرگ جنین، اتولیز و بازجذب جنین و یا مرده زایی باشد.

برخی از آلکالوئیدها با راه اندازی مسیرهای آپوپتوز در سلول سبب اختلال در فرآیند نوروژنز می شوند. به عنوان مثال آلکالوئید های استروئیدی مانند سولانین رابطه نزدیکی با وقوع نقایص لوله عصبی دارند. کاربرد این مواد در حیوانات آزمایشگاهی دارای اثرات نوروتراتوژن بوده و باعث بدشکلی های سری- صورتی شده است [۱۹]. به همین ترتیب اثرات تراتوژنیک آلکالوئید های cyclopamine و jervine در مدل های حیوانی به صورت ناهنجاری های اسکلتی، شکاف کام و نقایص عصبی دیده می شود [۲۳]. همچنین گیاهانی که دارای نسبت بالایی از آلکالوئیدهای pyrrolizidine اشباع نشده هستند اثرات سمی بر جنین باقی می گذارند [۲۴].

دیازپام از دسته بنزودیازپین‌ها ماده‌ای با قابلیت بالای حل شدن در چربی است و لذا به راحتی به جنین رسیده و متابولیت‌های فعال آن در مغز موشهای صحرایی که مادران آنها از روز ۱۳ تا ۲۰ بارداری در معرض این دارو قرار گرفته بودند قابل ردیابی است [۲۵]. بررسی مقایسه ای عصاره گل ساعتی و اگسازپام نشان می دهد که هر دو این مواد در درمان اختلالات اضطرابی کارایی یکسانی دارند [۲۶]. و عصاره الکلی گل ساعتی در دوز ۰/۳-۰/۱میلی گرم/کیلوگرم، عملکرد رسپتورهای بنزودیازپین را تقویت می‌کند [۲۷]. در عین حال درباره اثبات اثرات ناهنجاری زایی دیازپام از جمله بروز شکاف کام گزارشات ضد و نقیضی وجود دارد [۲۹،۲۸].

نتایج به دست آمده از تحقیق حاضر تفاوت معناداری را بین اندازه حجم بطن های طرفی و تراکم نورونی نئوکورتکس بین گروه تیمار شده با عصاره گل ساعتی و گروه کنترل نشان نداد. در یک تحلیل اولیه می‌توان چنین استنباط کرد که عصاره گل ساعتی به دلیل دارا بودن فلاوونوئیدها فاقد اثرات منفی چشمگیری بر روند تکوین مغز باشد. بررسی عملکرد فارماکولوژیک فلاوونوئید های آپی ژنین و کریزین موجود در عصاره گل ساعتی نشان می دهد که این ترکیبات دارای خواص ضد سرطانی بوده و می توانند از رشد سلول های کارسینومای پستان در موش صحرایی جلوگیری کنند [۳۰] از این رو یکی از دلایل تفاوت یافته‌های حاصل از گروه دیازپام و گروه عصاره، نه تنها مقادیر ناچیز آلکالوئیدهای موجود در عصاره گل ساعتی است بلکه وجود ترکیبات فلاوونوئیدی که احتمالا دارای اثرات محافظت کنندگی می‌باشند، می باشد.

بنابراین نتیجه این پژوهش نشان می‌دهد که مصرف عصاره آبی الکلی گل ساعتی در دوز ۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم در دوران بارداری احتمالا بی‌خطر است. در همین رابطه اگرچه برخی منابع دوز استاندارد گیاه گل ساعتی را ۲۰۰-۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم می‌دانند [۳۱] در عین حال این احتمال وجود دارد که افزایش دوز عصاره گیاه به مقادیری بالاتر از ۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم موجب بروز ناهنجاری زایی در تکوین بطن های مغز گردد.

از طرف دیگر برای اینکه یک ماده اثرات تراتوژن داشته باشد باید در زمان خاصی از دوره بارداری تجویز شود [۳۱]. در پژوهش حاضر زمان تجویز عصاره با زمان تمایز هیستولوژیک نواحی بطنی مغز که حدود روز ۱۲ بارداری می‌باشد در نظر گرفته شد. اما با توجه به اینکه دوره نورولاسیون در موش صحرایی از حدود روز ۸ بارداری شروع می‌شود این احتمال وجود دارد که چنانچه عصاره در زمانی زودتر از روز ۱۲ تجویز شود ممکن است اثرات آشکارتری بر تکوین سیستم عصبی داشته باشد. در عین حال افزایش تراکم نورونی ناحیه نئوکورتکس مغز نوزاد یک روزه موش صحرایی در گروه دیازپام با کاهش ضخامت نئوکورتکس و در نتیجه افزایش حجم بطن‌های مغزی همراه است. عدم تغییر معنی دار این پارامتر در گروه تیمار با عصاره گل ساعتی احتمالا به دلیل اثر حفاظتی فلاوونوئیدهای موجود در عصاره گل ساعتی که عمده آنها کریزین است، می باشد.

در این رابطه از کاهش تعداد نوزادان در گروه های تیمار با عصاره گل ساعتی (۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم) و دیازپام

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-19]

چنین بر می آید که عصاره گل ساعتی و دیازپام، احتمالا با اختلال در فرآیند اندام زایی- دوره رویانی- سبب مرگ، اتولیز و بازجذب جنین در رحم یا مرده زایی شده است. بنابراین در توافق با گزارشات قبلی که بیان کننده اثرات سقط زایی عصاره گل ساعتی است [۶،۴] نمی توان این یافته را از نظر دور داشت.

بیتی گائو[1] و همکارانش در ۲۰۰۲ نشان دادند که تجویز داخل صفاقی دیازپام در دوز ۳۰-۵ میلی گرم/کیلوگرم باعث دژنره شدن نورون ها در مغز نوزاد ۷ روزه موش صحرایی می شود [۳۲]. بنابراین دوز ۲ میلی گرم/کیلوگرم دیازپام ممکن است از طریق دژنراسیون نورون‌های نواحی بطنی مغز سبب افزایش حجم بطن‌ها، کاهش ضخامت نئوکورتکس و در نتیجه، افزایش تراکم نورونی این ناحیه مغز شده باشد. همچنین مطالعات آیکونومیدو[2] و ترسکی[3] در ۲۰۰۹ نشان داد که دیازپام از طریق فرآیند آپوپتوز باعث دژنره شدن نورون ها در مغز جنین موش صحرایی می شود. این مطالعه همچنین نشان داد که داروهای ضد صرع از جمله دیازپام سبب به تاخیر انداختن مهاجرت نورون ها می شود [۳۳] که با یافته های تحقیق حاضر همخوانی دارد. در واقع اختلال در روند مهاجرت نورون ها در ناحیه نئوکورتکس مغز در گروه تیمار شده با دیازپام، سبب افزایش تراکم نورونی در این ناحیه شده است.

تجویز عصاره گل ساعتی ممکن است در هر یک از روزهای بارداری تاثیرات متفاوتی بر روند رشد و تکوین جنین داشته باشد. مطالعات بعدی برای تایید ایمن بودن مصرف عصاره گل ساعتی در دوران بارداری لازم است که می تواند با تغییر در زمان شروع تجویز، روش تجویز و بالا بردن دوز عصاره تحقق یابد. همچنین می توان تاثیر عصاره گل ساعتی را بر سایر اندام های در حال تکوین جنین مورد بررسی قرار داد.

نتیجه‌گیری

چنین به نظر می‌رسد که بر خلاف دیازپام، مصرف عصاره گل ساعتی در دوز ۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم اثرات آشکار و منفی چشمگیری بر تکوین مغز ندارد. در عین حال اثرات دوزهای بالاتر عصاره این گیاه و نیز زمان تجویز آن در طول دوران بارداری ممکن است منجر به نتایج متفاوتی بشود که نیازمند تحقیق بیشتر است.

تشکر و قدرد انی

از شرکت اهورا دارو ایران – شیراز جهت همکاری در تهیه عصاره گل ساعتی ، دانشکده پزشکی دانشگاه فردوسی مشهد جهت فراهم نمودن مکان مناسب برای نگهداری حیوانات آزمایشگاهی و دانشکده علوم دانشگاه فردوسی مشهد که اعتبار پژوهشی برای این طرح در نظر گرفته اند کمال تشکر را دارم. این طرح با کد ۳/۱۷۳۸۱ به تصویب معاونت پژوهشی دانشگاه فردوسی رسیده است.

1-Bittigau
2-Ikonomidou
3 -Turski

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-19]

References

1. Rodier P M, Vulnerable Periods and Processes during Central Nervous System Development, Environ Health Perspect 1994;102(l2):121-124.
2. Andersen S, Trajectories of brain development: point of vulnerability or window of opportunity? Neuroscience and Biobehavioral Reviews 2003; (27): 3–18.
3. Rice D, Barone J S, Critical Periods of Vulnerability for the Developing Nervous System: Evidence from Humans and Animal Models, Perspect 2000; 108(3):511-533.
4. Anoja S A, Jing-Tian X, Chun-Su Y, Treatment of Insomnia: An Alternative Approach, Alternative Medicine Review 2000; 5(3): 249-259.
5. Lolli L F, Sato CM, Romanini CV, Villas-Boas LB, Santos AM, Oliveira MW, Possible involvement of GABAA- benzodiazepine receptor in the anxiolytic-like effect induced by Passiflora actinia extracts in mice, Journal of Ethnopharmacology 2007; 111: 308–314.
6. Ingale A G, Hivrale A U, Pharmacological studies of Passiflora sp and their bioactive compounds, African Journal of Plant Science 2010; 4(10) : 417-426.
7. Patel S S, Mohamed Saleem T S, Ravi V, Shrestha B, Verma N K, Gauthaman K, Passiflora incarnata Linn: A phytopharmacological review, IJGP 2009;3(4) : 277-280.
8. Asmatullah, Fatima Bashir, Chaman Ara, Toxic Potential of Rifadin in Developing Mice, J Anim Prod Adv 2012; 2(4): 189-198.
9. Patel S S, Verma N K, Gauthaman K, Passiflora Incarnata Linn : A Review on Morphology, Phytochemistry and Pharmacological Aspects, Pharmacognosy Rev 2009;3 (5): 186-192.
10. Fisher A A, Purcell P, Le Couteur D G, Toxicity of Passiflora incarnata L, J Toxicol Clin Toxicol 2000;38(1):63-6.
11.Tabach R, Rodrigues E, Carlini E A, Preclinical toxicological assessment of a phytotherapeutic product – CPV (based on dry extracts of Crataegus oxyacantha L, Passiflora incarnata L, and Valeriana officinalis L), phytother.Res 2009; 23: 33-40.
12.Nassiri-Asl M, Shariati-Rad S, Zamansoltani F, Anticonvulsant effects of aerial parts of Passiflora incarnata extract in mice: involvement of benzodiazepine and opioid receptors,BMC Complement Altern Med 2007; 7: 26[Persian]
13.Nassiri-Asl M, Shariati-Rad S, Zamansoltani F, Anticonvulsive effects of intracerebroventricular administration of rutin in rats, Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2008 ;32(4):989-93[Persian]
14.Danneman P J, Mandrell TD, Evaluation of five agents/methods for anesthesia of neonata rats, Lab Anim Sci 1997;47(4):386-95.
15.Gundersen H J, Bendtsen T F, Korbo1,“ et al”, Some new, simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis, APMIS 1988;96(5):379-94.
16.Mayhew TM, Olsen DR, Magnetic resonance imaging (MRI) and model-free estimates of brain volume determined using the Cavalieri principle, J Anat 1991; 178: 133–144.
17.Sahin B, Aslan H, Unal B, "et al", Brain Volumes of the Lamb, Rat and Bird Do Not Show Hemispheric Asymmetry: A Stereological Study, image anal stereo 2001; 20(1):9-13.
18.Shinomiya K, Inoue T, Utsu Y,"et al", Hypnotic Activities of Chamomile and Passiflora Extracts in Sleep-Disturbed Rats, Biol Pharm Bull 2005;28(5):808-10.
19.Elsasa SM, Rossib DJ, Raber J,“ et al”, Passiflora incarnata L. (Passionflower) extracts elicit GABA currents in hippocampal neurons in vitro, and show anxiogenic and anticonvulsant effects in vivo, varying with extraction method, Phytomedicine 2010 ; 17(12):940-949.
20.Dhawan K, Kumar S, Sharma A, Anti-anxiety studies on extracts of Passiflora incarnate Linneaus, Journal of Ethnophamacology 2001; 78(2): 165–170.
21.Elvin-Lewis M, Should we be concerned about herbal remedies, Journal of Ethnopharmacology 2001; 75(2): 141–164.
22.Knight AP, Walter RG, Plants Associated with Congenital Defects and Reproductive Failure, New York: 2004,1-13.
23.Lather A, Valecha R, Sharma K, World wide potential of plants causing teratogenicity an overview, Spatula DD 2011; 1(2):101-106.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-19]

24.Rodriguez-Fragoso L, Reyes-Esparza J, Burchiel S, Herrera-Ruiz D, Torres E, Risks and Benefits of Commonly used Herbal Medicines in México, Toxicol Appl Pharmacol 2008; 227(1): 125–135.
25.Costa LG, Steardo L, Cuomo V, Structural Effects and Neurofunctional Sequelae of Developmental Exposure to Psychotherapeutic Drugs:Experimental and Clinical Aspects, Pharmacol Rev 2004;56(1):103-147.
26.Akhondzadeh S, Naghavi HR, Vazirian M, "et al", Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam, J Clin Pharm Ther 2001;26:363-367[Persian]
27.Dhawan K, Kumar S, Sharma A, Suppression of alcohol-cessation-oriented hyper-anxiety by the benzoflavone moiety of Passiflora incarnata Linneaus in mice, J Ethnopharmacol 2002 ;81(2):239-44.
28.Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM,"et al", Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies, BMJ 1998 ; 317(7162): 839–843.
29.Koren G, Pastuszak A , Ito S, Drugs in Pregnancy, N Engl J Med 1998 ;338(16):1128-37.
30.Medina JH, Paladini AC, Wolfman C, Levi DS "et al", Chrysin (5, 7-di-OH-flavone) a naturally-occurring ligand for benzodiazepine receptors with anticonvulsant properties. Biochem, Pharmacol 1990؛ 40-10 : 2227-2231.
31.Cass H, Herbs for the Nervous System: Ginkgo, Kava, Valerian, Passionflower, Seminars in Integrative Medicine 2004; 2(2) : 82-8.
32.Bittigau P, Sifringer M, Genz K, "et al", Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain, PNAS 2002; 99(23):15089–15094.
33.Ikonomidou C, Turski L,Antiepileptic drugs and brain development, Epilepsy Research 2009; 4240 No. of Pages 12

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-19]

Original Article

Comparative study of the effects of passiflora and diazepam during pregnancy on the neocortical neuronal density in newborn Wistar rats

*Sanaei B[1 *], Behnam-Rasouli M [2], Mahdavi-Shahri N[3], Rakhshandeh H[4], Ataei-Nakhaei S[5]*

[1]M. Sc of developmental biology, Dept. of Biology, Faculty of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran
[2]Professor of Neuroscience, Dept. of Biology. Faculty of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran
[3]Professor of Histology, Dept. of Biology, Faculty of Sciences,Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran
[4]Assistant Professor of Pharmacology, Pharmacological Research Center of Medicinal Plants, Medical University of Mashhad, Mashhad, Iran
[5]M. Sc of Animal physiology, Dept. of Biology, Faculty of Sciences,Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

CorrespondingAuthor:
Royan Institute Researcher
Email:sanaeidorna@yahoo.com

Abstract

Background &Objectives*: Traditionally, passiflora (passifloraceae family) is used as sedative and hypnotic agent. In the present study the probable effects of maternal administration of passiflora on lateral ventricles and neuronal density of rat neocortex was compared with those of diazepam.*

Material & Methods*: After mating, the pregnant rats were divided as follows (n=6): control, treatment A (200mg/kg passiflora extract) and treatment B (2mg/kg diazepam). Daily subcutaneous injections were started from 12th day of gestation up to the last day of pregnancy. On delivery day, from each animal 2 newborn were randomly selected, their brain removed and fixed (formalin). After tissue processing, systematic random sections (7µ) were selected, stained (H&E) and then the lateral ventricles volumes (Cavalieri method) and neuronal density of neocortex (dissector technique) were estimated. The data were analyzed by SPSS and presented with t-test and ANOVA.*

Results*: lateral ventricular volume and neuronal density of neocortex treated group showed no significant level of difference with those of control group. Diazepam treated group lateral ventricles volume and neuronal density showed significant increase ($p<0.05$).*

Conclusion: *treatment with passiflora at dose of 200mg/kg has no significant teratogenic effect on developing embryos 'brain. Nevertheless the teratogenic effect of high doses of passiflora can be probable.*

Key words*: Passiflora incarnata, diazepam, neocortex , foetus, rat*

Submitted:*2012 Jun 9*
Revised:*2012 Jul 11*
Accepted:*2012 Aug 15*

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-19]