

## Effect of Treatment with Aqueous Extracts of *Boswellia serrata* on Blood-Brain Barrier Permeability and Brain Edema in Experimental Model of Stroke in Rats

Zahra Zolfkhani<sup>1</sup>, Mehdi Rahnema<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Physiology,  
Biology Research Center,  
Zanjan Branch, Islamic Azad  
University, Zanjan, Iran.

### Abstract

**Background and Objectives:** Stroke is the third cause of death and disability in most human communities. Today, herbal medicines are used as alternative therapy with fewer side-effects. Frankincense (*Boswellia serrata*) has a rich medical history. In this study, the effect of administration of *Boswellia serrata* extract, was investigated on the level of blood-brain barrier (BBB) permeability and stroke-induced brain edema.

**Methods:** In this experimental study, animals were randomly divided into 3 groups of experimental, sham, and control. The experimental group comprised 3 groups receiving aqueous extract of *Boswellia serrata* at doses of 50,100, and 150mg/kg bw for 30 days. The control group received distilled water, while therapy and ischemia induction, were not performed for sham group. Two hours after the last oral dose, middle cerebral artery occlusion model (MCAO) surgery was conducted on the groups to induce ischemia and assess the level of BBB permeability and brain edema. The data were analyzed using ANOVA test.

**Results:** In this study, the *Boswellia serrata* (dose, 50mg/kg) had no significant effect on the BBB permeability and brain edema induced by stroke, but doses 100 and 150 mg/kg significantly reduced the permeability of BBB and brain edema compared to the control group in rats.

**Conclusion:** According to the results of this study, pre-treatment with aqueous extract of *Boswellia serrata* reduces BBB permeability and brain edema in the model of ischemia-reperfusion in rats.

**Keywords:** Brain Edema; Blood-Brain Barrier; Rat; Stroke; Aqueous Extract of *Boswellia serrata*.

### \*Corresponding Author:

**Mehdi Rahnema,**  
Department of Physiology,  
Biology Research Center,  
Zanjan Branch, Islamic Azad  
University, Zanjan, Iran.

Email:  
mehdi\_Rahnema@yahoo.com

Received: 2 Mar, 2016

Accepted: 18 Aug, 2016

## تأثیر درمانی عصاره آبی کندر بر میزان نفوذپذیری سد خونی - مغزی و ادم مغزی ناشی از سکنه مغزی، در مدل آزمایشگاهی موش صحرائی نر

زهرا زلفخانی<sup>۱</sup>، مهدی رهنما<sup>\*</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** سکنه مغزی، سومین عامل مرگ و معلولیت در بسیاری از جوامع انسانی است. امروزه، داروهای گیاهی به عنوان درمان جایگزین با عوارض کمتر یا مکمل درمان مورد استفاده قرار می‌گیرند. گیاه کندر با نام علمی *Boswellia serrata*، تاریخچه غنی طبی دارد. در این مطالعه تأثیر تجویز عصاره کندر بر میزان نفوذپذیری سد خونی مغزی و ادم مغزی ناشی از سکنه مغزی بررسی گردید.

**روش بررسی:** در این مطالعه تجربی، حیوانات به طور تصادفی به سه گروه آزمایشی، شم و کنترل تقسیم شدند. گروه آزمایشی شامل: سه گروه دریافت کننده عصاره آبی کندر با دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۳۰ روز بود. به گروه کنترل آب مقطر داده شد؛ درحالی که برای گروه شم، تیمار و القای ایسکمی انجام نشد. ۲ ساعت بعد از آخرین دوز خوراکی، گروه‌ها تحت جراحی مدل انسداد شریان میانی مغز (MCAO)، به منظور القای ایسکمی و بررسی میزان نفوذپذیری سد خونی مغزی و ادم مغزی قرار گرفتند. داده‌ها با استفاده از آزمون واریانس تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** در این مطالعه، عصاره کندر (با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) بر میزان ادم مغزی و نفوذپذیری سد خونی مغزی ناشی از سکنه مغزی تأثیر معنی‌داری نداشت، ولی دوزهای ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم سبب کاهش معنی‌دار ادم مغزی و نفوذپذیری سد خونی مغزی نسبت به گروه کنترل در موش‌های صحرائی شد.

**نتیجه‌گیری:** طبق یافته‌های این تحقیق، پیش‌تیمار با عصاره آبی کندر باعث کاهش نفوذپذیری سد خونی مغزی و ادم مغزی در مدل ایسکمی خون‌رسانی مجدد در موش‌های صحرائی می‌شود.

**کلید واژه‌ها:** ادم مغزی؛ سد خونی - مغزی؛ موش؛ سکنه مغزی؛ گیاه کندر.

<sup>۱</sup>گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات بیولوژی، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران.

\*نویسنده مسئول مکاتبات:

**مهدی رهنما**، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات بیولوژی، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:

meh\_rahnema@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۴/۱۲/۱۱

تاریخ پذیرش: ۹۵/۵/۲۷

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Zolfkhani Z, Rahnema M. Effect of treatment with aqueous extracts of *Boswellia serrata* on Blood-brain barrier permeability and brain edema in experimental model of stroke in rats. Qom Univ Med Sci J 2017;11(7):56-65.  
[Full Text in Persian]

## مقدمه

سکته مغزی، سومین عامل مرگ و معلولیت در بسیاری از جوامع انسانی است (۱). هرساله میلیون‌ها انسان از این بیماری رنج می‌برند. سکته مغزی ایسکمیک، ۸۳٪ کل موارد سکته‌های مغزی را شامل می‌شود (۲). ایسکمی در اثر عواملی چون ترومبوز، آمبولی و کاهش خون‌رسانی سیستمیک به وجود می‌آید (۳). ایسکمی کانونی (ناشی از آمبولی و ترومبوز) و گلوبال مغزی (ناشی از ایست قلبی)، از بیماری‌های شایع جوامع بشری هستند. بافت مغزی به دلیل متابولیسم بالا و ذخایر اکسیژن کم، حساسیت زیادی به آسیب ایسکمی دارد (۴). در ایسکمی مغزی کانونی و یا گلوبال، جریان خون مغزی (Cerebral Blood Flow, CBF) در مناطقی از مغز کاهش می‌یابد که قبلاً با اکسیژن موجود در رگهایی که بسته بوده، تغذیه شده است. این امر به علت ایست قلبی و یا قطع کانونی جریان خون مغز ناشی از انسداد عروق به وجود می‌آید (۵).

ایسکمی مغزی، برقراری مجدد جریان خون با القای تولید گونه‌های اکسیژن فعال (Reactive Oxygen Species, ROS) شناخته شده که منجر به آسیب اکسیداتیو لیپیدهای غشای پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک می‌شود. کاهش آنتی‌اکسیدان‌های بافت، افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و عمل محافظتی برای پاکسازی رادیکال‌های آزاد و مهار پراکسیداسیون لیپیدی در مدل‌های مختلف ایسکمی مغزی نشان داده شده است (۶). اکسیدان‌ها، آغازکننده‌های مسیرهای سیگنالینگ مرگ سلولی هستند که ممکن است منجر به آپوپتوز شود. یکی از وقایعی که در پی استرس اکسیداتیو رخ می‌دهد، افزایش تشکیل ROS در سلول به دلیل افزایش فعالیت‌های متابولیک در میتوکندری است (۷). ROS، آنتی‌اکسیدان‌ها (از قبیل گلوکاتیون) را مصرف می‌کند و می‌تواند فعالیت آنزیمی آنتی‌اکسیدان را نیز تغییر دهد (۸). همچنین کاهش میزان ROS می‌تواند به دلیل کاهش تولید آن و یا افزایش حذف‌کننده‌های رادیکال آزاد باشد. طی ایسکمی و خون‌رسانی مجدد پس از آن، مویرگ‌های مغزی دچار اختلال عملکرد می‌شوند که این اختلالات سبب بروز ادم مغزی در ۳ مرحله (ادم یونی، ادم وازوژنیک و هموراژی) می‌شود (۹).

کندر، گیاهی از خانواده *Burseraceae* بوده و در راسته افراشه قرار دارد (۱۰). این گیاه شامل ۶۰۰ گونه است که از جمله مهم‌ترین آنها *Serrata*، *Ferferena*، *Cateri*، *Papyrifera* می‌باشند و کندر یا کندور یا لبان با نام‌های علمی *Fran kincense* و *Gumolibanum* (یک نوع رزین معطر)، از آنها به دست می‌آید (۱۱). هیچ‌یک از گونه‌های نام‌برده که تولید کندر می‌کنند در ایران موجود نیست. گونه *B. serrata* در هندوستان می‌روید (۱۲). اصلی‌ترین ماده تشکیل‌دهنده رزین کندر، بوسولیک اسیدها هستند که به گروهی از ترپنوئیدهای پنتاسیکلیک تعلق دارند (۱۳). از مشتقات مهم بوسولیک‌اسیدها می‌توان به بتا بوسولیک اسید، ۳- استیل بتا بوسولیک اسید و ۳- استیل ۱۱- کتو بتا بوسولیک اسید اشاره کرد (۱۴). عوارض جانبی آن در انسان بسیار کم بوده و فقط در مواردی، تهوع و رفلاکس مشاهده شده و هیچ گزارشی در مورد تداخل دارویی آن با داروهای دیگر داده نشده است (۱۵). Yassin و همکاران با بررسی اثرات پیشگیری‌کننده عصاره آبی کندر در درمان بیماری آلزایمر در موش‌های صحرایی بیان کردند موش‌هایی که عصاره کندر را با دوزهای بالا دریافت کرده‌اند، بعد از انجام تست استرس‌های رفتاری و آزمون T ماز (زمان رسیدن موش‌ها به غذا در قفس)، فعالیتشان در قفس، افزایش و زمان رسیدن آنها به غذا در آزمون T ماز، به میزان قابل توجهی کاهش یافته است. این مطالعه مشخص کرد عصاره آبی کندر در دوزهای بالا می‌تواند در درمان و پیشگیری بیماری آلزایمر مفید واقع شود (۱۶). با توجه به مطالب گفته شده و نبود بررسی در زمینه اثرات محافظت عصبی کندر در درمان سکته مغزی، این مطالعه با هدف تعیین عصاره آبی کندر بر میزان نفوذپذیری سد خونی - مغزی و ادم مغزی ناشی از سکته مغزی در مدل آزمایشگاهی موش صحرایی انجام شد.

## روش بررسی

در این مطالعه تجربی از موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار (در محدوده وزنی ۲۰۰-۳۰۰ گرم) خریداری شده از انستیتو پاستور ایران استفاده شد. موش‌ها در شرایط استاندارد (۱۲ ساعت تاریکی - روشنایی، دمای ۲۲ درجه سانتیگراد)، با غذای استاندارد

در اثر تماس نخ بخیه و ACA، جریان خون از هر طرف به MCA (شریان میانی مغز) بسته می‌شد. این بسته شدن از طریق احساس مقاومت در پیشروی نخ و ورود حدود ۲۰ میلی‌متر از طول نخ از تنه ECA مشخص گردید. بعد از ۶۰ دقیقه ایسکمی، برقراری مجدد جریان خون صورت گرفت.

استحکام سد خونی - مغزی به وسیله اندازه‌گیری میزان خروج اوانس بلو (EB)، ارزیابی شد. نخست موش‌های صحرایی از طریق ورید دم، محلول اوانس بلو ۲٪ را به اندازه ۴ میلی‌گرم برکیلوگرم بعد از ۳۰ دقیقه ایسکمی دریافت کردند و ۲۴ ساعت بعد از جریان مجدد خون، موش‌های صحرایی تحت بیهوشی، از ناحیه قفسه سینه باز شده و با ۲۵۰ میلی‌لیتر سالین از طریق بطن چپ از وجود اوانس بلو داخل رگی پاک شدند (تا زمانی که مایع پرفیوز بی‌رنگی از دهلیز راست خارج شود)، سپس مغز خارج گردید. برای اندازه‌گیری میزان خروج EB، بافت مغز در ۲/۵ میلی‌لیتر بافر فسفات هموزن شده و برای رسوب پروتئین، ۲/۵ میلی‌لیتر اسید تری کلرو استیک ۶۰٪ به آن اضافه شد. در ادامه، ۳ دقیقه با ورتکس هم زده شد و ۳۰ دقیقه در ۴ درجه سانتیگراد خنک گردید. آنگاه به مدت ۳۰ دقیقه با سرعت ۱۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شد. در نهایت، جذب نوری اوانس بلو در بخش رویی به وسیله اسپکتروفتومتر (UV-Visible America) در جذب ۶۱۰ نانومتر اندازه‌گیری و مطابق منحنی استاندارد، غلظت آن محاسبه گردید (۲۰).

۲۴ ساعت پس از القای ایسکمی - خون‌رسانی مجدد، مغز حیوان خارج و مخچه، پل مغزی و پیاز بویایی جدا شده و وزن خالص نیمکره‌های مغز (WW) اندازه‌گیری شد. سپس وزن خشک (DW) بعد از قرار گرفتن ۲۴ ساعت در آون با دمای ۱۲۰ درجه سانتیگراد، اندازه‌گیری شد. در نهایت، محتوی آب مغز براساس فرمول:

$$[(WW-DW)/WW] \times 100$$

اندازه‌گیری شد (۲۰).

تمام آنالیزها با کمک نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۸ و تست واریانس یک‌طرفه آنالیز شدند (روش مقایسه میانگین‌ها LSD)، سطح معنی‌داری،  $p < 0.05$  در نظر گرفته شد.

در اتاق حیوانات مرکز تحقیقات بیولوژی دانشگاه آزاد اسلامی زنجان نگهداری شدند. در این مطالعه موارد مربوط به راهنمای اخلاقی پژوهشی در حیوانات (تدوین‌شده توسط شورای سیاستگذاری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی) رعایت گردید.

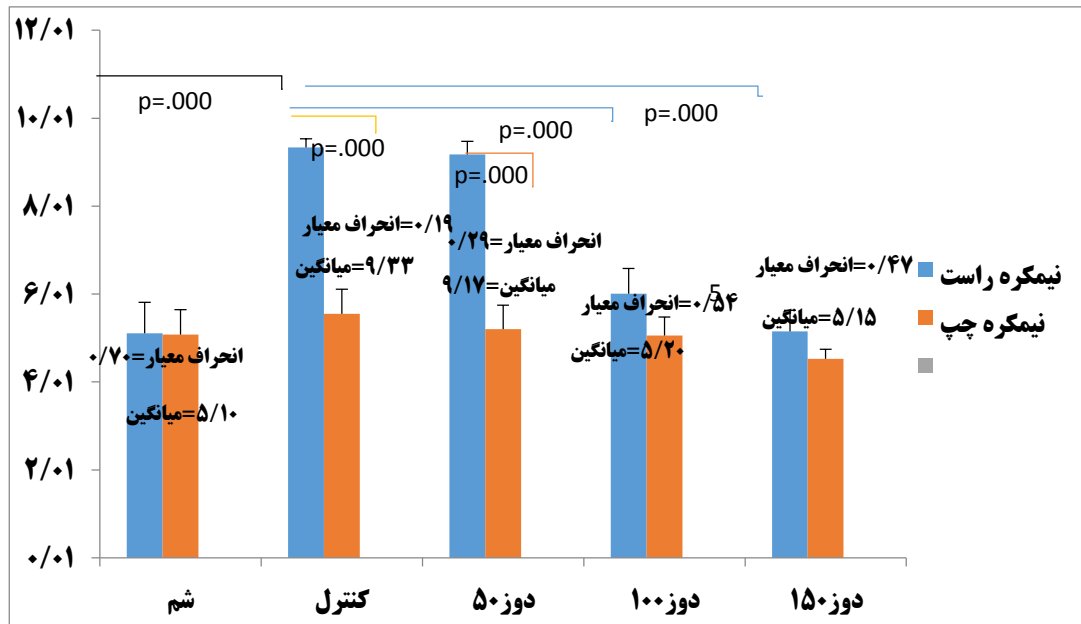
موش‌های صحرایی به ۱۰ گروه اصلی (هرگروه شامل ۷ موش صحرایی نر) تقسیم شدند. سه گروه آزمایشی به مدت ۳۰ روز عصاره آبی کندر را به صورت خوراکی و از طریق گاواژ، با دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم در ساعت ۱۱-۱۰ صبح دریافت کردند. به گروه کنترل، آب مقطر داده شد و در گروه شام، تیمار و القای ایسکمی صورت نگرفت. ۲ ساعت بعد از آخرین تیمار، هرگروه اصلی، تحت جراحی مدل (MCAO) انسداد شریان میانی مغز قرار گرفت. میزان ادم مغزی و نفوذپذیری سد خونی - مغزی از طریق اندازه‌گیری جذب نوری اوانس بلو در موش‌های صحرایی به دست آمد. دوزهای انتخابی براساس مطالعات انجام‌شده قبلی بود (۱۷).

گیاه کندر، خریداری و توسط متخصص گیاه‌شناسی دانشگاه آزاد زنجان مورد تأیید قرار گرفت. برای تهیه عصاره آبی کندر، قطعات کندر تا حد ممکن ساییده شده و به صورت پودر درآمدند. ۲۰۰ گرم از پودر حاصل در ۲۰۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر، حل و به مدت ۲۴ ساعت در یخچال نگهداری شد تا به خوبی خیسانده شود. پس از آن کندر خیسانده‌شده در بن ماری ۶۰ درجه سانتیگراد تا زمان حل شدن بخش محلول کندر حرارت داده شد. سپس محلول حاصل از کاغذ صافی عبور داده شد و با آب مقطر به حجم یک لیتر رسید. عصاره در ظرف شیشه‌ای تیره با درپوش ریخته شد و تا زمان استفاده در یخچال قرار گرفت (۱۸). موش‌های صحرایی بعد از توزین با داروی کلرال هیدرات (مرک، آلمان) به میزان ۴۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم بیهوش شدند. جراحی مدل‌سازی انسداد شریان میانی مغز، مطابق دستورالعمل Longa و همکاران انجام شد (۱۹). برای انجام جراحی میکروسکوپی؛ یک نخ بخیه نایلون ۰-۳ از طریق تنه شریان کاروتیدی خارجی (ECA) وارد رگ شریانی راست شد و تا رسیدن به شریان مغزی قدامی (ACA)، از میان شریان کاروتیدی داخلی (ICA) با پتریگولالاتین، بسته به نخ به سمت جلو ادامه داده شد.

**یافته‌ها**

در این مطالعه، عصاره کندر سبب کاهش نفوذپذیری سد خونی - مغزی و در نتیجه کاهش محتوای آب مغز شد. غلظت اوانس بلو در نیمکره آسیب‌دیده (نیمکره راست) در گروه‌های تیمار شده با عصاره کندر، در مقایسه با گروه شاهد کاهش یافت و این کاهش در دوزهای ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم در برابر

گروه شاهد، از نظر آماری معنی‌دار بود (در هر دو مورد،  $p < 0.05$ ). در ضمن، بین نیمکره‌های راست و چپ در گروه‌های شاهد و گروه دوز ۵۰، اختلاف معنی‌داری وجود داشت ( $p < 0.05$ )، اما بین نیمکره‌های راست و چپ در گروه‌های تیمار شده با دوزهای ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم، اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد ( $p > 0.05$ ) (نمودار شماره ۱، شکل شماره ۱).



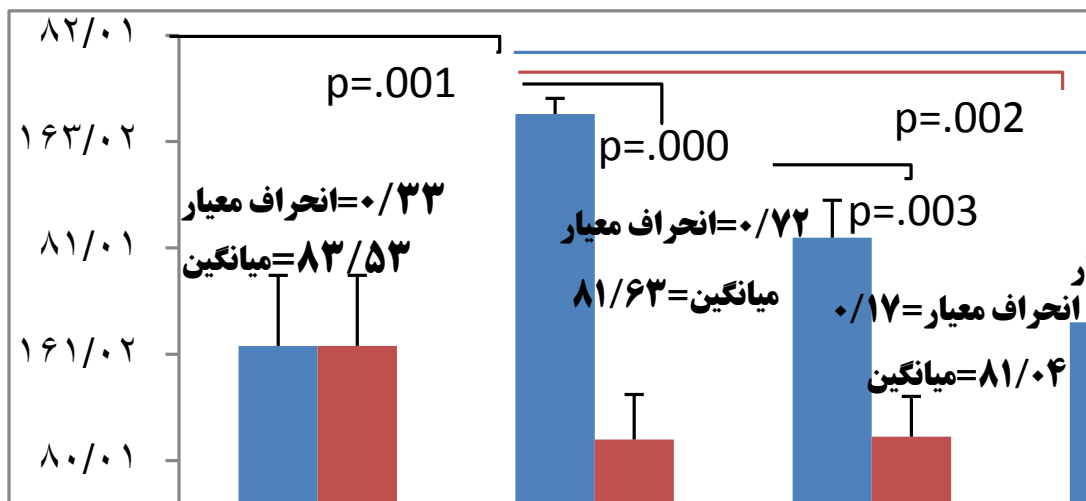
نمودار شماره ۱: تأثیر دوزهای مختلف عصاره کندر بر سد خونی - مغزی در گروه‌های آزمایشی در نیمکره راست و چپ مغز.  $p < 0.05$  معنی‌دار در نظر گرفته شده است (N=7 رت در هر گروه آزمایشی).



شکل شماره ۱: مغز حیوانات مورد مطالعه ۲۴ ساعت پس از اتمام جراحی. در ناحیه ایسکمیک، اوانس بلوی خارج شده از عروق به رنگ آبی تیره مشخص شده است. (الف) گروه شام، (ب) گروه کنترل، (ج) گروه دوز ۵۰، (د) گروه دوز ۱۰۰، (ه) گروه دوز ۱۵۰.

۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن، این کاهش معنی دار نبود. همچنین میزان محتوی آب مغزی بین نیمکره راست و چپ در گروه عصاره کندر (با دوز ۵۰ میلی گرم) معنی دار بود؛ ولی در دوز ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی گرم، اختلافی در میزان آسیب مغزی بین دو نیمکره وجود نداشت (نمودار شماره ۲، شکل شماره ۱).

ایسکمی مغزی سبب افزایش معنی دار آب مغزی در نیمکره آسیب دیده (نیمکره راست) در مقابل نیمکره سالم در گروه کنترل شد. عصاره کندر (با دوزهای ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) محتوی آب مغز را در نیمکره آسیب دیده کاهش داد و کاهش ادم مغزی در این دو گروه مشاهده گردید که از لحاظ آماری معنی دار بود ( $p < 0.05$ )؛ در حالی که در دوز



نمودار شماره ۲: تأثیر دوزهای مختلف عصاره کندر بر میزان ادم مغزی در گروه‌های آزمایشی در نیمکره راست و چپ مغز.  $p < 0.05$  معنی دار در نظر گرفته شده است (N=7 رت در هر گروه آزمایشی).

۵ تری فیل تترازولیوم کلراید رنگ آمیزی شدند. ناحیه دچار ایسکمی، رنگ را به خود نگرفت و به صورت بی رنگ مشاهده گردید (شکل شماره ۲).

در جهت تأیید سکنه مغزی، پس از ۲۴ ساعت از ایسکمی - خون‌رسانی مجدد، حیوان تحت بیهوشی عمیق کشته شده و مغز به سرعت خارج گردید و برش‌های مغزی، تهیه و با ۲، ۳ و



شکل شماره ۲: برش‌های مغزی از ۵ گروه مورد مطالعه. نواحی بی رنگ، نشان دهنده وقوع سکنه بوده و حجم آن را مشخص می کند.

جدول: شاخص‌های آماری مربوط به میزان سد خونی - مغزی و ادم مغزی در نیمکره آسیب دیده

گروه‌ها	دوزها	میزان سد خونی - مغزی در نیمکره آسیب دیده	میزان ادم مغزی در نیمکره آسیب دیده
		میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانگین $\pm$ انحراف معیار
۱	گروه کنترل	۹/۳۳ $\pm$ ۰/۴۷	۸۱/۶۳ $\pm$ ۰/۱۷
۲	۵۰	۹/۱۷ $\pm$ ۰/۷۲	۸۱/۰۴ $\pm$ ۰/۴۲
۳	۱۰۰	۶ $\pm$ ۱/۴ *	۸۰/۶۵ $\pm$ ۰/۲۹ *
۴	۱۵۰	۵/۱۵ $\pm$ ۱/۱۶ *	۸۰/۵۵ $\pm$ ۰/۴۳ *

\* نمایانگر،  $p < 0.05$  در مقایسه با گروه کنترل و دوز ۵۰ از عصاره می باشد.

## بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد تیمار با عصاره آبی کندر باعث کاهش معنی دار ادم مغزی، همچنین کاهش میزان نفوذپذیری سد خونی - مغزی در دوزهای ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن می شود. هرچند این اثر در پایین ترین دوز عصاره؛ یعنی دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم دیده نشد. همچنین در توضیح جدول مربوط به شاخص های آماری دوزهای ۱۰۰ و ۱۵۰ عصاره نسبت به گروه کنترل، میانگین و انحراف معیار معنی داری داشتند.

آسیب ایسکمی با دو واقعه جداگانه شناخته می شود: مرگ غیرقابل اجتناب در طی چند دقیقه اول سکته و در ناحیه ای که هیچ گونه جریان خون و در نتیجه هیچ ATP وجود ندارد که این ناحیه به نام کانون ایسکمی شناخته شده است، همچنین در اطراف این ناحیه دچار نکروز شده، منطقه ای وجود دارد که در آن جریان خون هنوز به مقدار کمی وجود دارد و از لحاظ الکتریکی خاموش است و به سختی میزان کمی خون، به منظور زنده ماندن می گیرد که به آن پنومبرای ایسکمی می گویند. در مدل ایسکمی (Middle Cerebral Artery Occlusion, MCAO)، کانون معادل ناحیه زیرقشری و پنومبرا معادل ناحیه قشری مغز می باشد (۲۱). ادم مغزی در ابتدا در نواحی پنومبرا که هنوز مقداری خون رسانی می شود، اتفاق می افتد. در مدل ایجاد ادم مغزی در جوندگان؛ ۸ ساعت پس از بستن دائمی شریان میانی مغزی، ادم مغزی بیشتر در ناحیه مجاور کانون سکته دیده می شود (۹). تصاویر MRI نیز تأیید می کنند ادم مغزی ابتدا در نواحی پنومبرا رخ می دهد (۲۲). ادم مغزی به وسیله نیروهای جلورونده (مثل جریان یون های سدیم و پتاسیم و جریان آب) به سمت ناحیه ای که اصلاً خون رسانی ندارد، جریان می یابد؛ به طوری که قبل از برقراری تعادل نواحی کانون؛ آب و الکترولیت های کمتری نسبت به ناحیه پنومبرا دارند. بنابراین، می توان از سرعت و نرخ جمع شدن سدیم در ناحیه کانون سکته، به عنوان معیاری برای تخمین سن منطقه دچار سکته استفاده کرد (۲۳). البته باید توجه داشت احتمال ایجاد فاز سوم ادم مغزی؛ یعنی هموراژی هنگام خون رسانی مجدد، در ناحیه کانون سکته بیشتر است؛ چون قبلاً در شرایط ایسکمی کامل بوده است (۹). با قطع کامل جریان خون، فعالیت الکتریکی نورون ها، متوقف و در عرض چند دقیقه سطح انرژی و هموستازی یونی رو به زوال

می رود. هرچند در این زمان، متابولیسم های بی هوازی صورت می گیرد، اما برای تولید ATP در حدی که سبب حفظ جامعیت غشای نورونی شود، کافی نیست. در نتیجه خالی شدن سلول ها از فسفات های پرانرژی، به سرعت سبب تخریب عملکرد پمپ های غشایی، ورود یون های سدیم و کلر به درون سلول ها و در نهایت، ادم درون سلولی می شود (۲۴). آسیب های اکسیداتیو به شرایطی گفته می شود که تعادل فیزیولوژیکی بین اکسیدان ها و آنتی اکسیدان ها به هم خورده و در جهت اکسیدان ها پیش می رود و در نتیجه، آسیب جدی به بافت ها وارد می شود. استرس اکسیداتیو سبب تشکیل ROS و گونه های واکنشی نیتروژن (Reactive Nitrogen Species, RNS) شده و مکانیسم های متعدد مخربی چون مهار عملکرد میتوکندری، افزایش سطح کلسیم، آسیب خون رسانی مجدد و التهاب را به وجود می آورد (۲۵). مغز به طور منحصر به فردی به اثرات سیتوتوکسیک رادیکال های آزاد اکسیژن حساس بوده و تولید مقادیر زیاد محصولات فعال اکسیژن، به ویژه بعد از برقراری مجدد جریان خون در ناحیه ایسکمی مغز به غشاهای سلولی آسیب می زند (۲۶). گزارش شده است تجویز عوامل آنتی اکسیدان قبل از ایجاد ایسکمی موضعی مغز در مطالعات آزمایشگاهی، اثر محافظتی در برابر آسیب ایسکمی مغز ایجاد می کند (۲۷).

از آنجایی که آنتی اکسیدان ها باعث کاهش خطر ابتلا به بیماری های قلبی - عروقی و سکته می شوند (۲۸)، بنابراین، نیاز به آنتی اکسیدان های قوی با سمیت کمتر و اثربخشی بیشتر، یک ضرورت اجتناب ناپذیر است. امروزه، بسیاری از متخصصین تغذیه برای تأمین آنتی اکسیدان های مورد نیاز بدن؛ مصرف گیاهان، میوه ها و سبزیها را توصیه می کنند؛ زیرا معمولاً مصرف آنتی اکسیدان های گیاهی، دارای عوارض جانبی کمتر و خواص درمانی بهتری می باشند (۲۹). نظر به اینکه این گیاهان یکی از منابع مهم آنتی اکسیدانی هستند، تحقیق در این زمینه رو به افزایش است. گیاهان غنی از ترکیبات آنتی اکسیدانی باعث حفاظت سلول ها از آسیب های اکسیداتیو می شوند (۳۰). همچنین آنتی اکسیدان های طبیعی موجب افزایش قدرت آنتی اکسیدان های پلاسما و در نتیجه کاهش ابتلا به بعضی بیماری ها مانند سرطان، بیماری های قلبی و سکته مغزی می شوند (۳۱).

گیاه کندر با نام علمی *Boswellia serrata*، تاریخچه غنی طبی دارد. در مطالعات پیشین، اثرات فارماکولوژیک متعددی چون کاهش قند خون (۱۷)، کاهش تنگی نفس و آسم (۳۲) و مهار سلول‌های سرطانی (۳۳) برای این گیاه گزارش شده است.

Hartman و همکاران با بررسی اثرات آنتی‌اکسیدانی گیاه کندر بیان کردند عصاره کندر، میزان ادم را در مدل کولیت آزمایشگاهی کاهش داده و باعث افزایش فعالیت فاکتورهای آنتی‌اکسیدانی از جمله سوپراکسید دیسموتاز و گلوکاتینون پراکسیداز می‌شود (۳۴). در مطالعه دیگری Arieh و همکاران نشان دادند ترکیبات فنلی مشتق شده از گیاه کندر باعث کاهش اثرات التهابی روی مغز و حفاظت نورونی می‌شود (۳۵). Catanzaro و همکاران نیز در بررسی اثر عصاره آبی کندر بر روی سلول‌های اپی‌تلیالی روده در معرض آسیب‌های التهابی، عنوان کردند عصاره آبی کندر در دوزهای بالا می‌تواند بسیاری از آسیب‌های التهابی مانند فاکتور نکروز توموری آلفا ( $TNF-\alpha$ )، همچنین بسیاری از گونه‌های واکنشی اکسیژن را به‌طور قابل توجهی کاهش دهد. نتایج این مطالعه مشخص کرد عصاره کندر با فعالیت آنتی‌اکسیدانی خود باعث یک‌پارچگی عملکرد اپی‌تلیوم روده در مواجهه با آسیب‌های التهابی می‌شود (۳۶). Kirste و همکاران نشان دادند گیاه کندر به دلیل ترکیبات فنلی و آنتی‌اکسیدانی بالای خود، میزان ادم را در بیماران مبتلا به تومور مغزی کاهش داده و تا حدودی نیاز آنها را به مصرف داروهای شیمیایی برطرف می‌کند (۳۷).

Ding و همکاران در بررسی اثرات حفاظتی ۱۱-کتوبوسولیک اسید (یک ترکیب تری‌ترپنئید از عصاره کندر)، در مدل سکنه مغزی موش صحرایی نشان دادند در موش‌های دریافت‌کننده عصاره (با دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)؛ سطح مالون دی‌آلدهید (MDA)، کاهش و فعالیت سوپراکسید دیسموتاز (SOD) در بافت مغز به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد.

همچنین آنها بیان کردند ۱۱-کتوبوسولیک اسید می‌تواند نقش محافظت عصبی داشته و میزان آسیب ایسکمیک مغزی را در مدل سکنه مغزی موش صحرایی کاهش دهد (۳۸). رادیکال‌های آزاد به‌عنوان هدف دارویی مهم برای ایسکمی شناخته شده‌اند و مشخص شده ترکیبات متعددی با خواص آنتی‌اکسیدانی از جمله پلی‌فنول‌ها که در برخی منابع غذایی یافت می‌شوند سبب کاهش آسیب مغزی حاصل از ایسکمی در مدل‌های جانوری می‌شوند (۱۷). به‌نظر می‌رسد وجود ترکیبات فلاونوئیدی و آنتی‌اکسیدانی در گیاه کندر و موادی که از التهاب جلوگیری می‌کنند باعث شده تا این گیاه اثر حفاظتی خود را در کاهش نفوذپذیری سد خونی، مغزی و ادم مغزی اعمال کند.

با توجه به مطالب گفته‌شده، پیشنهاد می‌گردد جداسازی مواد مؤثر کندر و بررسی اثر آنها بر پارامترهایی چون بیان مارکرهای استرس اکسیداتیو، در تحقیقات آتی مورد بررسی قرار گیرد.

### نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد عصاره آبی کندر به دلیل داشتن خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ترکیبات فنلی می‌تواند به‌عنوان یک گیاه دارویی مناسب در پیشگیری از عوارض ناشی از ایسکمی و خون‌رسانی مجدد مفید باشد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه کارشناسی ارشد است. بدین وسیله از حمایت مسئولین مرکز تحقیقات بیولوژی دانشگاه آزاد اسلامی زنجان و جناب آقای دکتر ناصریان (عضو هیئت علمی دانشگاه با گرایش آمار زیستی) به جهت کمک‌های بی‌دریغ ایشان در انجام آنالیز آماری، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.



## References:

1. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischemic stroke. an integrated view. *Trends Neurosci* 1999;22(9):391-7.
2. Gillum RF. New considerations in analyzing stroke and heart disease mortality trends. *Stroke* 2002;33:1717-21.
3. Lakhan SE, Kirchgessner A, Hofer M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: Therapeutic approaches. *J Transl Med* 2009;7:97.
4. Warner DS, Sheng H, Batinic- Haberle I. Oxidants, antioxidants and ischemic brain. *J Exp Biol* 2004;207(pt18):3221-31.
5. Crack PJ, Taylor JM. Reactive oxygen species and the modulation of stroke. *Free Radic Biol Med* 2005;38(11):1433-44.
6. Chan PH. Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001;21(1):2-14.
7. Abramov AY, Scorziello A, Duchen MR. Three distinct mechanisms generate oxygen free radicals in neurons and contribute to cell death during anoxia and reoxygenation. *J Neurosci* 2007;27(5):1129-38.
8. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocr Rev* 2004;25(4):612-28.
9. Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov KV, Gerzanich V. Brain oedema in focal ischemia:molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol* 2007;6(3):258-68.
10. Kulkarni RR, Patki PS, Jog VP, Gandage S, Gand Patwadhan B. Treatment of osteoarthritis with a herbomineral formulation: a double-blind, placebo- controlled, crossover study. *J Ethnopharmacol* 1991;33(1-2):91-95.
11. Assimo Poulou AN, Zlatanov SN, Papageorgiou VP. Antioxidant activity of natural resins and bioactive triterpenes in oil substrate. *Food Chem* 2005;92(4):721-27.
12. Behnamrasuli M, Hoseinzadeh H, Ghafarimoghadam G. Empowering effect of frankincense extract on memory. *Tarbiat Moalem Univ J Sci* 2001;1-14. [Full Text in Persian]
13. Poeckel D, Werz O. Boswellic acids: Biological actions and molecular targets. *Curr Med Chem* 2006;13(28):3359-69.
14. Rall B, Ammon HP, Safayhi H. Boswellic acids and protease activities. *Phytomedicine* 1996;3(1):75-6.
15. Singh GB, Atal CK. Pharmacology of an extract of salai guggal ex-Boswellia serrata, a new nonsteroidal anti-inflammatory agent. *Agents Action* 1986;13(3-4):407-12.
16. Al-Awadi F, Fatania H, Shamate U. The effect of plants mixture extract on liver gluconeogenesis in streptozocin induced diabetic rats. *Diabetes Res* 1991;18(4):163-8.
17. Yassin NA, El-Shenawy SM, Mahdy KA, Gouda NA, Marrie AE, Farrag AR, et al. Effect of Boswellia serrata on Alzheimer's disease induced in rats. *J Arab Soc Med Res* 2013;8:1-11.
18. Kavitha JV, Rosario JF, Chandran J, Anbu Pand B. Hypoglycemic and other related effects of Boswellia glabra in alloxan induced diabetic rats. *Indian J Physiol Pharmacol* 2007;51(1):29-31.
19. Sadeghi F, Khalaj-Kondori M, Hosseinpour Feizi MA, Shaikhzadeh Hesari F. The effect of aqueous extract of Boswellia on learning and spatial memory in adult male rats. *J Zanjan Univ Med Sci Health Serv* 2014;22(95):122-131. [ Full Text in Persian]

20. Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke* 1989;20(1):84-91.
21. Bigdeli MR, Hajizadeh S, Frozandeh M, Heidarianpour A, Rasoulilian B, Asgari AR, et al. Normobaric hyperoxia induces ischemic tolerance and up regulation of glutamate transporters in the rat brain and serum TNF-Alpha level. *Exp Neurol* 2008;212(2):298-306.
22. Astrup J. Energy-requiring cell functions in the ischemic brain: their critical supply and possible inhibition in protective therapy. *J Neurosurg* 1982;56(4):482-97.
23. Quast MJ, Huang NC, Hillman GR, Kent TA. The evolution of acute stroke recorded by multimodal magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 1993;11(4):465-71.
24. Wang Y, Hu W, Perez-Trepichio AD, Ng TC, Furlan AJ, Majors AW, et al. Brain tissue sodium is a ticking clock telling time after arterial occlusion in rat focal cerebral ischemia. *Stroke* 2000;31(6):1386-91; discussion 1392.
25. Kumaran A, Karunakaran RJ. Antioxidant and free radical scavenging activity of an aqueous extract of *Coleus aromaticus*. *Food Chem* 2006;97(1):109-14.
26. Takada Y, Ichikawa H, Badmaev V, Aqqarwai BB. Acetyl-11-keto-beta-Boswellic acid potentiates apoptosis, inhibits invasion, and abolishes osteoclastogenesis by suppressing NF-Kappa B and NF- Kappa B- regulated gene expression. *J Immunol* 2006;176(5):3127-40.
27. Chaudhary G, Sinha K, Gupta YK. Protective effect of exogenous administration of  $\alpha$ - tocopherol in middle cerebral artery occlusion model of cerebral ischemia in rats. *Fundom Clin Pharmacol* 2003;17(6):703-7.
28. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Phsiol Rev* 1999;79(4):1431-568.
29. Noghuchi N, Niki E. Phenolic antioxidants: A rationale for design and evaluation of novel antioxidant drug for atherosclerosis. *Free Red Biol Med* 2000;28(10):1538-46.
30. Frankel EN. Review: Recent advances in lipid oxidation. *J Sci Food Agric* 1991;54(4):1027-38.
31. Coyle JT, Puttfarcken P. Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *Science* 1993;262(5134):689-95.
32. Rami A, Langhagen A, Steiger S. Focal cerebral ischemia induces upregulation of brain 1 and autophagy-like cell death. *Neurobiol Aging* 2008;29(1):132-41.
33. Gupta I, Parihar A, Malhotra P, Singh GB, Ludtke R, Safayhi H, et al. Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with ulcerative colitis. *Eur J Med Res* 1997;2(1):37-43.
34. Hrtmann RM, Morgan Martins MI, Tieppo J, Fillmann HS, Marroni NP. Effect of *Boswellia serrata* on antioxidant status in an experimental model of colitis rats induced by acetic acid. *Did Dis Sci* 2012;57(8):2038-44.
35. Arie M, Neta R, Tatiana B, Alex S, Christian CF, Shai S, et al. Incensole acetate, an incense component, elicits phychoactivity by activating TRPV3 channels in the brain. *FASEB J* 2008;22(8):3024-34.
36. Catanzaro D, Rancan S, Orso G, Dall Acqua S, Brun P, Giron MC, et al. *Boswellia serrata* preserves intestinal epithelial barrier from oxidative and inflammatory damage. *PLOS One* 2015;10(5):e0125375.
37. Kirste S, Treier M, Wehrle SJ, Becker G, Abdel- Tawab M, Gerbeth K, et al. *Boswellia serrata* acts on cerebral edema in patients irradiated for brain tumors: A prospective, randomized, placebo- controlled, double- blind pilot trial. *Cancer* 2011;117(16):3788-95.
38. Ding Y, Chen M, Wang M, Wang M, Zhang T, Park J, et al. Neuroprotection by Acetyl-11-Keto-b-Boswellic Acid, in Ischemic Brain Injury Involves the Nrf2/ HO-1 defense Pathway. *Sci Rep* 2014;4:7002.