Original Article

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[1], Mehdi Rahnema[1*]

[1]*Department of Physiology, Biology Research Center, Zanjan Branch, Islamic Azad University, Zanjan, Iran.*

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 9:49 IRDT on Friday June 22nd 2018

[*]***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

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.*

مجله دانشگاه علوم پزشکی قم
دوره یازدهم، شماره هفتم، مهر ۹۶
صفحه ۵۶ الی ۶۵

مقاله پژوهشی
(Original Article)

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

زهرا زلفخانی[1]، مهدی رهنما[1*]

[1]گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات بیولوژی، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران.

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 9:49 IRDT on Friday June 22nd 2018

چکیده

زمینه و هدف: سکته مغزی، سومین عامل مرگ و معلولیت در بسیاری از جوامع انسانی است. امروزه، داروهای گیاهی به‌عنوان 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 سکته مغزی بررسی گردید.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، حیوانات به‌طور تصادفی به سه گروه آزمایشی، شم و کنترل تقسیم شدند. گروه آزمایشی شامل: سه گروه دریافت‌کننده عصاره آبی کندر با دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن به مدت ۳۰ روز بود. به گروه کنترل آب مقطر داده شد؛ درحالی‌که برای گروه شم، تیمار و القای ایسکمی انجام نشد. ۲ساعت بعد از آخرین دوز خوراکی، گروه‌ها تحت جراحی مدل انسداد شریان میانی مغز (MCAO)، به‌منظور 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 میلی‌گرم برکیلوگرم) بر میزان ادم مغزی و نفوذپذیری سد خونی مغزی ناشی از سکته مغزی تأثیر معنی‌داری نداشت، ولی دوزهای ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم سبب کاهش معنی‌دار ادم مغزی و نفوذپذیری سد خونی مغزی نسبت به گروه کنترل در موش‌های صحرایی 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 صحرایی می‌شود.

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

*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 به‌صورت 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]

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 9:49 IRDT on Friday June 22nd 2018

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 به‌وجود 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 به‌علت ایست قلبی و یا قطع کانونی جریان خون مغز ناشی از انسداد عروق به‌وجود 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 وقایعی‌که درپی استرس اکسیداتیو رخ می‌دهد، افزایش تشکیل ROS در سلول به دلیل افزایش فعالیت‌های متابولیک در میتوکندری است (۷). ROS، آنتی‌اکسیدان‌ها (از قبیل گلوتاتیون) 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 افراها قرار دارد (۱۰). این گیاه شامل ۶۰۰ گونه است که ازجمله مهم‌ترین آنها *Cateri*، *Fererena*، *Serrata*، *Papyrifera* می‌باشند و کندر یا کندور یا لبان با نام‌های علمی *Fran kincense* *Gumolibanum* و *Sali guggal* (یک نوع رزین معطر)، از آنها به‌دست 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 قابل‌توجهی کاهش یافته است. این مطالعه مشخص کرد عصاره آبی کندر در دوزهای بالا می‌تواند در درمان و پیشگیری بیماری آلزایمر مفید واقع شود (۱۶). باتوجه به مطالب گفته‌شده 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 ۳۰۰-۲۰۰ گرم) خریداری‌شده از انستیتو پاستور ایران استفاده شد. موش‌ها در شرایط استاندارد (۱۲ ساعت تاریکی – روشنایی، دمای ۲۲ درجه سانتیگراد)، با غذای استاندارد

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 9:49 IRDT on Friday June 22nd 2018

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 به‌صورت خوراکی و از طریق گاواژ، با دوزهای۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم در ساعت ۱۱-۱۰ صبح دریافت کردند. به گروه کنترل، آب مقطر داده شد و در گروه شم، 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 اوانس‌بلو 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 به‌صورت پودر درآمدند. ۲۰۰ گرم از پودر حاصل در ۲۰۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر، حل و به‌مدت ۲۴ ساعت در یخچال نگهداری شد تا به‌خوبی خیسانده شود. پس از آن کندر خیسانده‌شده در بن ماری ۶۰ درجه سانتیگراد تا زمان حل‌شدن 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 میزان۴۰۰ 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 پتریگوپالاتین، بسته به نخ به سمت جلو ادامه داده شد.

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 به‌وسیله اندازه‌گیری میزان خروج اوانس‌بلو (EB)، ارزیابی شد. نخست موش‌های صحرایی از طریق ورید دم، محلول اوانس‌بلو 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 اوانس‌بلو داخل رگی پاک شدند (تا زمانی‌که 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 هموژن 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 اوانس‌بلو در بخش رویی به‌وسیله 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:

$$([WW-DW)/WW]\times100)$$

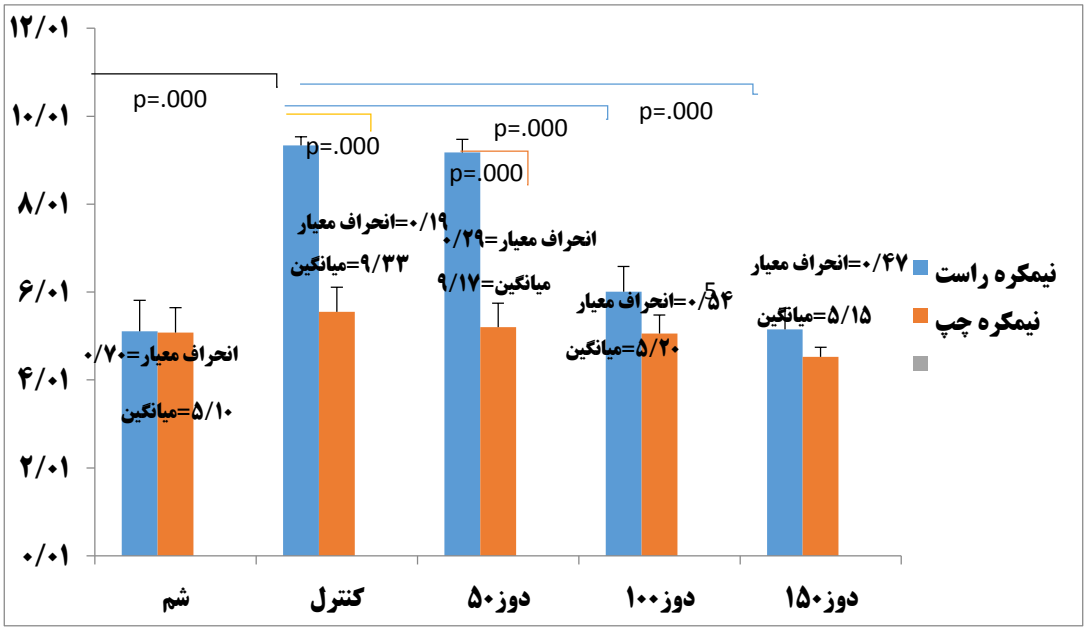
اندازه‌گیری شد (۲۰).

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.

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 9:49 IRDT on Friday June 22nd 2018

یافته‌ها

در این مطالعه، عصاره کندر سبب کاهش نفوذپذیری سد خونی - مغزی و در نتیجه کاهش محتوای آب مغز شد. غلظت اوانس‌بلو در نیمکره آسیب‌دیده (نیمکره راست) در گروه‌های تیمارشده با عصاره کندر، در مقایسه با گروه شاهد کاهش یافت و این کاهش در دوزهای ۱۰۰و ۱۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم در برابر گروه شاهد، از نظر آماری معنی‌دار بود (در هر دو مورد، p<۰/۰۵). در ضمن، بین نیمکره‌های راست و چپ در گروه‌های شاهد و گروه دوز ۵۰، اختلاف معنی‌داری وجود داشت (p<۰/۰۵)، اما بین نیمکره‌های راست و چپ در گروه‌های تیمارشده با دوزهای ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم، اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد (p>۰/۰۵) (نمودار شماره ۱، شکل شماره ۱) .

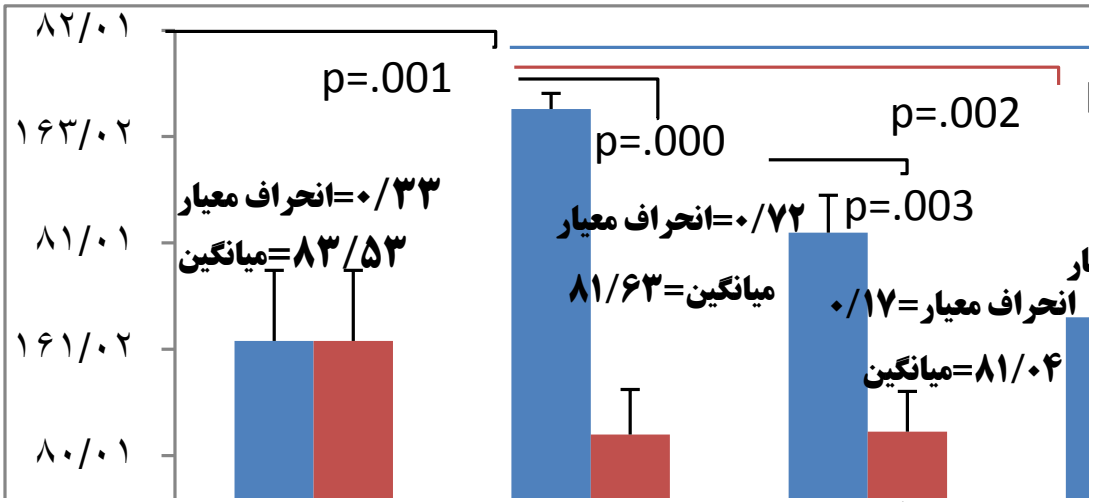


نمودار شماره ۱: تأثیر دوزهای مختلف عصاره کندر بر سد خونی - مغزی در گروه‌های آزمایشی در نیمکره راست و چپ مغز.
p<۰/۰۵ معنی‌دار درنظر گرفته شده است (N=۷ رت در هرگروه آزمایشی).

شکل شماره ۱: مغز حیوانات مورد مطالعه ۲٤ ساعت پس از اتمام جراحی.
در ناحیه ایسکمیک، اوانس‌بلوی خارج‌شده از عروق به رنگ آبی تیره مشخص شده است.
الف) گروه شم، ب) گروه کنترل، ج) گروه دوز ۵۰، د) گروه دوز ۱۰۰ ، ه) گروه دوز ۱۵۰.

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 9:49 IRDT on Friday June 22nd 2018

ایسکمی مغزی سبب افزایش معنی‌دار آب مغزی در نیمکره آسیب‌دیده (نیمکره راست) در مقابل نیمکره سالم در گروه کنترل شد. عصاره کندر (با دوزهای ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن) محتوی آب مغز را در نیمکره آسیب‌دیده کاهش داد و کاهش ادم مغزی در این دو گروه مشاهده گردید که از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($p<۰/۰۵$)؛ درحالی‌که در دوز ۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن، این کاهش معنی‌دار نبود. همچنین میزان محتوی آب مغزی بین نیمکره راست و چپ در گروه عصاره کندر (با دوز ۵۰ میلی‌گرم) معنی‌دار بود؛ ولی در دوز ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم، اختلافی در میزان آسیب مغزی بین دو نیمکره وجود نداشت (نمودار شماره ۲، شکل شماره ۱).



نمودار شماره ۲: تأثیر دوزهای مختلف عصاره کندر بر میزان ادم مغزی در گروه‌های آزمایشی در نیمکره راست و چپ مغز.
$p<۰/۰۵$ معنی‌دار درنظر گرفته شده است (N=۷ رت در هرگروه آزمایشی).

در جهت تأیید سکته 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 ۵ تری فنیل تترازولیوم کلراید رنگ‌آمیزی شدند. ناحیه دچار ایسکمی، رنگ را به خود نگرفت و به‌صورت بی‌رنگ مشاهده گردید (شکل شماره ۲).

شکل شماره ۲: برش‌های مغزی از ۵ گروه مورد مطالعه.
نواحی بی‌رنگ، نشان‌دهنده وقوع سکته بوده و حجم آن را مشخص می‌کند.

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

گروه‌ها	دوزها	میزان سد خونی - مغزی در نیمکره آسیب‌دیده	میزان ادم مغزی در نیمکره آسیب‌دیده
		میانگین±انحراف معیار	میانگین±انحراف معیار
۱	گروه کنترل	۹/۳۳±۰/۴۷	۸۱/۶۳±۰/۱۷
۲	۵۰	۹/۱۷±۰/۷۲	۸۱/۰۴±۰/۴۲
۳	۱۰۰	۶±۱/۴*	۸۰/۶۵±۰/۲۹*
٤	۱۵۰	۵/۱۵±۱/۱۶*	*۸۰/۵۵±۰/۴۳

***نمایانگر، $p<۰/۰۵$ در مقایسه با گروه کنترل و دوز ۵۰ از عصاره می‌باشد.**

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 9:49 IRDT on Friday June 22nd 2018

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد تیمار با عصاره آبی کندر باعث کاهش معنی‌دار ادم مغزی، همچنین کاهش میزان نفوذپذیری سد خونی - مغزی در دوزهای ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن می‌شود. هرچند این اثر در پایین‌ترین دوز عصاره؛ یعنی دوز ۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم دیده نشد. همچنین در توضیح جدول مربوط به شاخص‌های آماری دوزهای ۱۰۰ و ۱۵۰ عصاره نسبت به گروه کنترل، میانگین و انحراف معیار معنی‌داری داشتند.

آسیب ایسکمی با دو واقعه جداگانه شناخته می‌شود: مرگ غیرقابل اجتناب در طی چند دقیقه اول سکته و در ناحیه‌ای‌که هیچ‌گونه جریان خون و در نتیجه هیچ ATP وجود ندارد که این ناحیه به‌نام کانون ایسکمی شناخته شده است، همچنین در اطراف این ناحیه دچار نکروزشده، منطقه‌ای وجود دارد که در آن جریان خون هنوز به مقدار کمی وجود دارد و از لحاظ الکتریکی خاموش است و به‌سختی میزان کمی خون، به‌منظور زنده ماندن می‌گیرد که به آن پنومبرای ایسکمی می‌گویند. در مدل ایسکمی (Middle Cerebral Artery Occlusion, MCAO)، کانون معادل ناحیه زیرقشری و پنومبرا معادل ناحیه قشری مغز می‌باشد (۲۱). ادم مغزی در ابتدا در نواحی پنومبرا که هنوز مقداری خون‌رسانی می‌شود، اتفاق می‌افتد. 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 می‌شود (۹). تصاویر MRI نیز تأیید می‌کنند ادم مغزی ابتدا در نواحی پنومبرا رخ می‌دهد (۲۲). ادم مغزی به‌وسیله نیروهای جلوبرنده (مثل جریان یون‌های سدیم و پتاسیم و جریان آب) به سمت ناحیه‌ای که اصلاً خون‌رسانی ندارد، جریان می‌یابد؛ به‌طوری‌که قبل از برقراری تعادل نواحی کانون؛ آب و الکترولیت‌های کمتری نسبت به ناحیه پنومبرا دارند. بنابراین، می‌توان از سرعت و نرخ جمع‌شدن سدیم در ناحیه کانون سکته، به‌عنوان معیاری برای تخمین سن منطقه دچار سکته استفاده کرد (۲۳). البته باید توجه داشت احتمال ایجاد فاز سوم ادم مغزی؛ یعنی هموراژی هنگام خون‌رسانی مجدد، در ناحیه کانون سکته بیشتر است؛ چون قبلاًدر شرایط ایسکمی کامل بوده است (۹). با قطع کامل جریان خون، فعالیت الکتریکی نورون‌ها، متوقف و در عرض چند دقیقه سطح انرژی و هموستازی یونی رو به زوال می‌رود. هرچند در این زمان، متابولیسم‌های بی‌هوازی صورت می‌گیرد، اما برای تولید ATP در حدی که سبب حفظ جامعیت غشای نورونی شود، کافی نیست. در نتیجه خالی‌شدن سلول‌ها از فسفات‌های پرانرژی، به سرعت سبب تخریب عملکرد پمپ‌های غشایی، ورود یون‌های سدیم و کلر به درون سلول‌ها و در نهایت، ادم درون سلولی می‌شود (۲۴). آسیب‌های اکسیداتیو به شرایطی گفته می‌شود که تعادل فیزیولوژیکی بین اکسیدان‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها به‌هم خورده و در جهت اکسیدان‌ها پیش می‌رود و در نتیجه، آسیب جدی به بافت‌ها وارد می‌شود. استرس اکسیداتیو سبب تشکیل ROS و گونه‌های واکنشی نیتروژن (Reactive Nitrogen Species, RNS) شده و مکانیسم‌های متعدد مخربی چون مهار عملکرد میتوکندری، افزایش سطح کلسیم، آسیب خون‌رسانی مجدد و التهاب را به‌وجود می‌آورد (۲۵). مغز به‌طور منحصر به‌فردی به اثرات سیتوتوکسیک رادیکال‌های آزاد اکسیژن حساس بوده و تولید مقادیر زیاد محصولات فعال اکسیژن، به‌ویژه بعد از برقراری مجدد جریان خون در ناحیه ایسکمیک مغز به غشاهای سلولی آسیب می‌زند (۲۶).گزارش شده است تجویز عوامل آنتی‌اکسیدان قبل از ایجاد ایسکمی موضعی مغز در مطالعات آزمایشگاهی، اثر محافظتی در برابر آسیب ایسکمیک مغز ایجاد می‌کند (۲۷).

از آنجایی که آنتی‌اکسیدان‌ها باعث کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی و سکته می‌شوند (۲۸)، بنابراین، نیاز به آنتی‌اکسیدان‌های قوی با سمّیت کمتر و اثربخشی بیشتر، یک ضرورت اجتناب‌ناپذیر است. امروزه، بسیاری از متخصصین تغذیه برای تأمین آنتی‌اکسیدان‌های مورد نیاز بدن؛ مصرف گیاهان، میوه‌ها و سبزیها را توصیه می‌کنند؛ زیرا معمولاً مصرف آنتی‌اکسیدان‌های گیاهی، دارای عوارض جانبی کمتر و خواص درمانی بهتری می‌باشند (۲۹). نظر به اینکه این گیاهان یکی از منابع مهم آنتی‌اکسیدانی هستند، تحقیق در این زمینه رو به افزایش است. گیاهان غنی از ترکیبات آنتی‌اکسیدانی باعث حفاظت سلول‌ها از آسیب‌های اکسیداتیو می‌شوند (۳۰). همچنین آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی موجب افزایش قدرت آنتی‌اکسیدان‌های پلاسما و در نتیجه کاهش ابتلا به بعضی بیماری‌ها مانند سرطان، بیماری‌های قلبی و سکته مغزی می‌شوند (۳۱).

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 9:49 IRDT on Friday June 22nd 2018

گیاه کندر با نام علمی *Boswellia serrata*، تاریخچه غنی طبی دارد. در مطالعات پیشین، اثرات فارماکولوژیک متعددی چون کاهش قند خون (۱۷)، کاهش تنگی‌نفس 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 ازجمله سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز می‌شود (۳۴). در مطالعه دیگری Arieh و همکاران نشان دادند ترکیبات فنلی مشتق‌شده 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-α)، همچنین بسیاری از گونه‌های واکنشی اکسیژن را به‌طور قابل‌توجهی 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 تری‌ترپنوئید از عصاره کندر)، در مدل سکته مغزی موش صحرایی نشان دادند در موش‌های دریافت‌کننده عصاره (با دوز ۲۵ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن)؛ سطح مالون دی‌آلدهید (MDA)، کاهش و فعالیت سوپراکسید دیسموتاز (SOD) در بافت مغز به‌طور قابل‌توجهی افزایش می‌یابد. همچنین آنها بیان کردند ۱۱-کتوبوسولیک اسید می‌تواند نقش محافظت عصبی داشته و میزان آسیب ایسکمیک مغزی را در مدل سکته مغزی موش صحرایی کاهش دهد (۳۸). رادیکال‌های آزاد به‌عنوان هدف دارویی مهم برای ایسکمی شناخته شده‌اند و مشخص شده ترکیبات متعددی با خواص آنتی‌اکسیدانی ازجمله 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 موادی‌که 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. بدین‌وسیله 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.

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 9:49 IRDT on Friday June 22nd 2018

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, Zlatanos 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]

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 9:49 IRDT on Friday June 22nd 2018

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, Rasoulian 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 multimodel 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 α- 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 serrate 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. Arieh 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.