مجله دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد/ دوره ۱۷، ویژه نامه تکمیلی ۱۳۹۴/ ۹۷-۸۷

مقاله پژوهشی

اثر پیش تیمار عصاره آبی تمبر هندی (*Tamarindus indica*) بر میزان نفوذ پذیری سد خونی– مغزی و ادم مغزی در موش صحرایی

مرجان احسانی، مهدی رهنما*

گروه فیزیولوژی جانوری، مرکز تحقیقات بیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد زنجان، زنجان، ایران.

تاریخ دریافت: ۹٤/۱۰/۱ تاریخ پذیرش: ۹٤//۱۰/۱٦

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 0:27 +0330 on Monday March 19th 2018

چکیده:

زمینه و هدف: **مطالعات اخیر پیشنهاد می کنند که عصاره تمبر هندی باعث سرکوب التهاب و کاهش آسیب ناشی از استرس اکسیداتیو می شود. در این مطالعه ما تلاش کردیم، ارتباط بین اثر پیش تغذیه عصاره تمبرهندی بر میزان نفوذپذیری سد خونی- مغزی و میزان بروز ادم مغزی را در مدل سکته مغزی رت مشخص کنیم.**

روش بررسی: **در این مطالعه تجربی ۷۰ سر موش نر از نژاد ویستار به ۱۰ گروه تقسیم شدند. گروه کنترل آب مقطر دریافت می کردند، در حالی که در گروه شم تیمار و القای ایسکمی صورت نمی گرفت. ۳ گروه تیمار عصاره تمبر هندی را به صورت خوراکی از طریق گاواژ به مدت ۳۰ روز دریافت کردند (۵۰، ۷۵ و۱۰۰ میلی لیتر بر کیلوگرم وزن بدن). ۲ ساعت بعد از آخرین دوز هر گروه اصلی به زیر گروه های MCAO (انسداد شریان میانی مغز) برای اندازه گیری سد خونی- مغزی و زیر گروه برای سنجش ادم مغزی تقسیم می شوند. نتایج با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی LSD مورد قضاوت آماری قرار گرفت.**

یافته ها: **نتایج بررسی ها نشان داد عصاره آبی تمبر هندی در دوزهای ۷۵ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم سبب کاهش میزان ادم (به ترتیب ۰/۱٦±۷۹/٤۹، ۰/۱۹±۷٦/٦۱) نسبت به گروه کنترل (۰/۸۰±۸۰/٦۰) گردید؛ همچنین این عصاره سبب کاهش نفوذپذیری سد خونی- مغزی در دوزهای ۷۵ و ۱۰۰ میلی لیتر بر کیلوگرم به ترتیب (۰/۷۳±۹/٦۱، ۰/۷۹±۹/۰۵) نسبت به گروه کنترل (۰/۸۱±۱۲/۷۵) گردید.**

نتیجه گیری: **طبق یافته های این تحقیق پیش تیمار با عصاره آبی تمبر هندی باعث کاهش نفوذ پذیری سد خونی- مغزی در مدل ایسکمی- خون رسانی مجدد می شود، اما کارهای بیشتری نیاز است تا این مشاهدات را گسترش دهد.**

واژه های کلیدی: **عصاره آبی تمبر هندی، ادم مغزی، سد خونی- مغزی، موش صحرایی.**

مقدمه:

سکته مغزی که از توقف دائمی یا موقت جریان خون قسمتی از مغز ناشی می شود و سومین عامل مرگ و معلولیت در بسیاری از جوامع انسانی است (۱). در صورت زنده ماندن فرد بعد از سکته عوارضی چون فلج ناحیه ای از بدن، مشکلاتی در حافظه، فکر کردن، حرف زدن و حرکت کردن به وجود می آید (۲). ۱۵٪ سکته ها به علت هموراژی (خونریزی دهنده) و ۸۵٪ به علت ایسکمی است. ایسکمی در اثر عواملی چون ترومبوز و آمبولی و کاهش خون رسانی سیستمیک به وجود می آید (۲). واقعه اصلی در طی ایسکمی مغزی، تولید رادیکال های آزاد و گونه های واکنشی اکسیژن است که به خاطر واکنش پذیری بالایشان سبب آسیب به لیپیدها، پروتئین ها و اسید دزوکسی ریبونوکلئیک شده و مرگ نورونی را باعث می شوند. رادیکال های آزاد ضمن شکستن سد خونی- مغزی در ایجاد ادم مغزی نقش دارند (۳). بروز ادم مغزی سبب تشدید ضایعه ایسکمیک ابتدایی ایجاد شده در

***نویسنده مسئول:** زنجان- دانشگاه آزاد اسلامی واحد زنجان- مرکز تحقیقات بیولوژی- تلفن: ۰۹۱۲۱٤۱۳۹٦۹، E-mail: meh_rahnema@yahoo.com*

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 0:27 +0330 on Monday March 19th 2018

مغز می شود (۴)؛ بنابراین پیشگیری از توسعه ادم می تواند در کاهش ضایعه مغزی ایجاد شده و کاهش مرگ و میر ناشی از سکته مغزی نقش داشته باشد.

تمبر هندی با نام علمی *(Tamarindus indica)* از دسته گیاهان گلدار متعلق به زیر خانواده ارغوانیان، رده دو لپه ای ها می باشد که بومی منطقه هند و جنوب شرقی آسیا است (۵). تمبرهندی حاوی ۵۵٪ پالپ (قسمت گوشتی و خوراکی)، ۳۴٪ دانه با اشکال نامنظم و سخت و ۱۱٪ پوسته غلاف مانند و الیاف است (۶). درخت تمبر هندی از ۱۰ تا ۲۴ متر طول دارد. رشد این گیاه کند است، ولی عمر آن بسیار طولانی می باشد (۷). برگ های این درخت همیشه سبز و به رنگ سبز روشن هستند. برگ ها مرکب و گل های این درخت دارای ۵ گلبرگ به رنگ زرد کم رنگ یا نارنجی و یا مایل به صورتی هستند. میوه این درخت لوبیا مانند می باشد و هر میوه دارای ۱ تا ۱۲ هسته است که پالپ آن ترش مزه و خمیر مانند است و توسط رشته های فیبردار احاطه شده است، پوست میوه قهوه ای رنگ و سخت است و گاهی تا ۱۵ سانتی متر طول دارد (۸). بخش بزرگی از مزارع کشورهایی مانند آمریکای مرکزی و شمال برزیل زیر کشت این محصول می باشد و به دلیل این که جمعیت انسانی در کشورهای در حال توسعه از کمبود پروتئین در جیره غذایی روزانه رنج می برند، این گیاه به عنوان گیاه غنی از پروتئین و اسیدهای آمینه ضروری بدن، مخصوصاً غلات و همچنین کربوهیدرات برای انرژی و مواد معدنی نظیر پتاسیم، فسفر، کلسیم، ویتامین C، ویتامین A و آهن در صنعت دارویی و غذایی جایگاه ویژه ای پیدا کرده است (۸). در بررسی های فیتوشیمیایی نشان داده شده است که حضور بسیاری از ترکیبات فعال مانند ترکیبات فنلی همچنین اسیدهای چرب ضروری مانند آلفا لینولنیک اسید و لینولئیک اسید در دانه، ریشه و حتی برگ این درخت به دلیل خواص درمانی بالایی که دارد، مورد توجه می باشد (۸،۹). در مطالعه ای به بررسی اثرات ضد التهابی و ضد دردی برگ تمبر هندی در مدل ادم پنجه ناشی از کاراژینال در موش های صحرایی پرداختند. نتایج این مطالعه مشخص نمود، مصرف خوراکی عصاره برگ تمبر هندی به دلیل ترکیبات فنلی خاصیت ضد دردی و ضد التهابی قابل توجهی به صورت وابسته به دوز ایجاد نمود (۱۰). در مطالعه دیگری Ghoneim و همکاران به بررسی فعالیت ضد آپوپتوزی عصاره برگ تمبر هندی در آسیب القا شده توسط اتانول در کبد موش های صحرایی پرداختند. آن ها بیان نمودند، دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم اثرات محافظت کبدی و ضد آپوپتوزی بالایی دارد و می تواند به عنوان یک عامل پیشگیری کننده در نظر گرفته شود (۱۱). Gupta و همکاران به بررسی اثر حفاظتی عصاره پالپ تمبر هندی بر روی محتوای کلاژن و استرس اکسیداتیو در کبد و کلیه موش های صحرایی در معرض سدیم فلورایـد پرداختند. آن ها بیان کردند، موش هایی که عصاره ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره پالپ تمبر هندی را دریافت کرده بودند، بسیاری از اثرات نامطلوب سدیم فلورایـد نسبت به گروه کنترل کاهش یافت (۱۲). تاکنون مطالعات انجام شده در زمینه تأثیر ترکیبات آنتی اکسیدانی و فنلی موجود در عصاره آبی تمبر هندی بر نفوذ پذیری سد خونی- مغزی و ادم مغزی محدود بوده است، لذا هدف مطالعه حاضر، اثر پیش تغذیه عصاره آبی تمبر هندی بر نفوذپذیری سد خونی- مغزی و ادم مغزی در مدل سکته مغزی موش صحرایی می باشد.

روش بررسی:

این تحقیق به روش تجربی انجام شد. موش های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار در محدوده وزنی ۳۰۰-۲۰۰ گرم از انستیتو پاستور ایران خریداری شد و در شرایط ۱۲ ساعت تاریکی- روشنایی در دمای ۲۲ درجه سانتی گراد با غذای استاندارد موش های صحرایی نگهداری شدند. موش های صحرایی به ۱۰ گروه اصلی تقسیم شدند که هر کدام شامل ۷ حیوان بود. ۳ گروه آزمایشی به مدت ۳۰ روز عصاره آبی تمبر هندی را به صورت خوراکی و از طریق گاواژ، با دوزهای ۵۰، ۷۵ و ۱۰۰ میلی لیتر بر کیلوگرم دریافت کردند. گروه کنترل آب مقطر دریافت کرد و در گروه شم جراحی انجام شد،

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 0:27 +0330 on Monday March 19th 2018

ولی شریان کاروتیدی مشترک مسدود نگردید. همچنین این گروه با عصاره تمبر هندی تیمار نشد. ۲ ساعت بعد از آخرین تیمار، هر گروه اصلی تحت جراحی مدل (MCAO) انسداد شریان میانی مغز قرار گرفت. موش های صحرایی برای اندازه گیری میزان ادم مغزی و نفوذ پذیری سد خونی- مغزی از طریق اندازه گیری جذب نوری اوانس بلو به کار رفتند. دوزهای انتخابی بر اساس مطالعات انجام شده قبلی بود (۱۰).

ابتدا غلاف میوه های تازه تمبر هندی را شکسته و قسمت گوشتی قهوه ای رنگ آن را جدا کرده و هسته هایش را بیرون می آوریم. برای تهیه عصاره ۱۰٪ به ۱۰۰ گرم پالپ خالص (معادل تقریباً ۲۵ غلاف) و یک لیتر آب مقطر نیاز داریم. این ۲ را با میکسر کاملا مخلوط نموده، سپس مخلوط به دست آمده را یک بار با کاغذ صافی کاملاً فیلتر می کنیم و داخل بشر ریخته و در دستگاه تقطیر در خلا Heidolph Rotary Evaporator, Laborota ۴۰۰ در دمای ۶۰ درجه سانتی گراد قرار می دهیم تا هنگامی که عصاره غلیظ حاصل شود. آن گاه عصاره را در ظرف شیشه ای تیره با درپوش ریخته و تا زمان استفاده در یخچال قرار می دهیم (۱۳).

موش های صحرایی بعد از توزین با ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم داروی کلرال هیدرات (مرک، آلمان) بیهوش شدند. جراحی مدل سازی انسداد شریان میانی مغز مطابق دستورالعمل Longa و همکاران انجام شد (۱۴). به طور خلاصه، تحت جراحی میکروسکوپی یک نخ بخیه نایلون ۳-۰ 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 می شد. در اثر تماس نخ بخیه و ACA، جریان خون از هر طرف به MCA (شریان میانی مغز) بسته می شد. این بسته شدن از طریق احساس مقاومت در پیشروی نخ و ورود حدود ۲۰ میلی متر از طول نخ از تنه ECA مشخص می شد. بعد از ۶۰ دقیقه ایسکمی، برقراری مجدد جریان خون صورت گرفت.

استحکام سد خونی- مغزی توسط اندازه گیری میزان خروج اوانس بلو (EB) ارزیابی شد. نخست موش های صحرایی از طریق ورید دم، محلول اوانس بلو ۲٪ را به اندازه ۴ میلی گرم بر کیلوگرم بعد از ۳۰ دقیقه ایسکمی دریافت کردند. ۲۴ ساعت بعد از جریان مجدد خون، موش های صحرایی تحت بیهوشی از ناحیه قفسه سینه باز شدند و با ۲۵۰ میلی لیتر سالین از طریق بطن چپ از وجود اوانس بلو داخل رگی پاک شدند (تا زمانی که مایع پرفیوز بی رنگی از دهلیز راست خارج شود)، سپس مغز خارج شد و ۲ نیمکره از هم جدا شده و جداگانه بررسی شدند. برای اندازه گیری میزان خروج EB بافت مغز در ۲/۵ میلی لیتر بافر فسفات هموژن شده و برای رسوب پروتئین به آن ۲/۵ میلی لیتر اسید تری کلرواستیک ۶۰٪ اضافه شد، سپس ۳ دقیقه با ورتکس هم زده شد و ۳۰ دقیقه در ۴ درجه سانتی گراد خنک شد. آن گاه به مدت ۳۰ دقیقه با سرعت ۱۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ گردید. در نهایت جذب نوری اوانس بلو در بخش رویی توسط اسپکتروفتومتر (UV-Visible America) در جذب ۶۱۰ نانومتر اندازه گیری شد و مطابق منحنی استاندارد غلظت آن محاسبه گردید (۱۵).

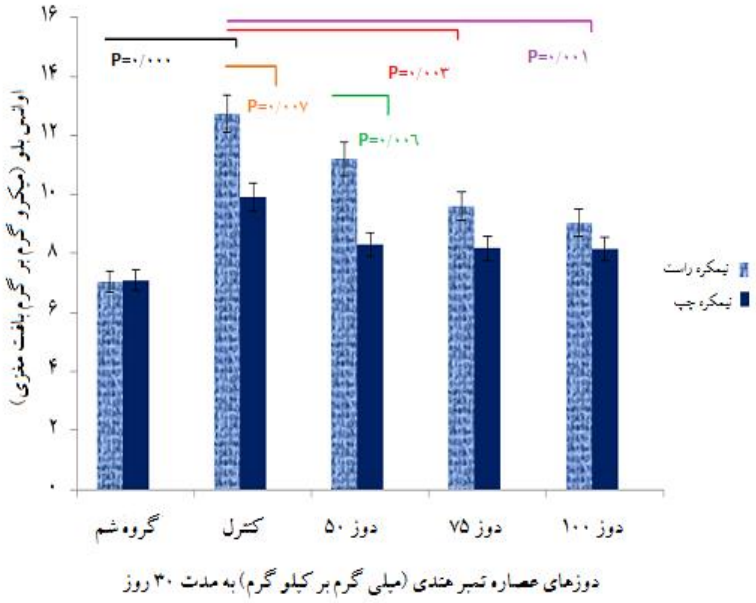
۲۴ ساعت پس از القای ایسکمی- خون رسانی مجدد، مغز حیوان خارج گردید. مخچه، پل مغزی و پیاز بویایی جدا شدند و وزن خالص نیمکره های مغز (WW) اندازه گیری شد، سپس وزن خشک (DW) بعد از قرار گرفتن ۲۴ ساعت در آون با دمای ۱۲۰ درجه سانتی گراد اندازه گیری شد. در نهایت محتوی آب مغز بر اساس فرمول ([WW-DW)/WW]×100) اندازه گیری شد (۱۵).

تمام آنالیزها با کمک نرم افزار SPSS و تست one-way ANOVA مورد آنالیز قرار گرفت (روش مقایسه میانگین ها LSD) P<۰/۵۰ از لحاظ آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

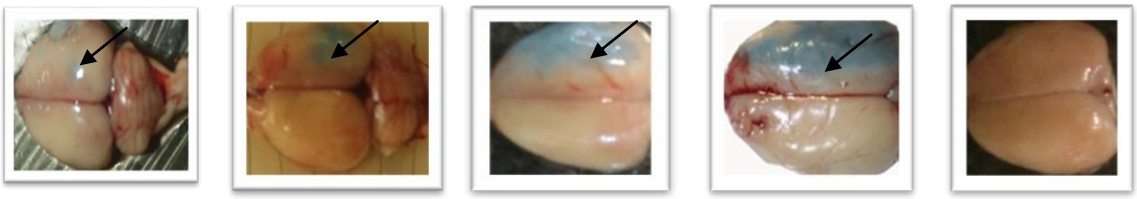
Downloaded from journal.skums.ac.ir at 0:27 +0330 on Monday March 19th 2018

یافته ها:

تأثیر دوزهای مختلف عصاره آبی تمبر هندی (*Tamarindus indica*) در گروه های آزمایشی بر نفوذ پذیری سد خونی- مغزی در نمودار شماره ۱ ارائه گردیده و نشان می دهد که عصاره تمبر هندی سبب کاهش نفوذ پذیری سد خونی- مغزی و در نتیجه کاهش محتوای آب مغز می گردد. غلظت اوانس بلو در نیمکره آسیب دیده (نیمکره راست) در گروه های تیمار شده با عصاره تمبر هندی، در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت و این کاهش در دوزهای ۷۵ و ۱۰۰ میلی لیتر بر کیلوگرم در برابر گروه کنترل از نظر آماری معنی دار بود (در هر ۲ مورد P<۰/۰۵). در ضمن بین نیمکره های راست و چپ در گروه کنترل و گروه دوز ۵۰ اختلاف معنی داری وجود داشت (P<۰/۰۵)، اما بین نیمکره های راست و چپ در گروه های تیمار شده با دوزهای ۷۵ و ۱۰۰ میلی لیتر بر کیلوگرم اختلاف آماری معنی داری وجود نداشت (P>۰/۰۵). (در تصویر شماره ۱ اوانس بلو خارج شده از عروق نشان داده شده است).



نمودار شماره ۱: نمایانگر آثار دوزهای مختلف بر سد خونی- مغزی در گروه های آزمایشی مختلف در نیمکره راست و چپ مغز P<۰/۰۵. N= ۷ رت در هر گروه آزمایشی



گروه شم | گروه کنترل | گروه دوز ۵۰ | گروه دوز ۷۵ | گروه دوز ۱۰۰

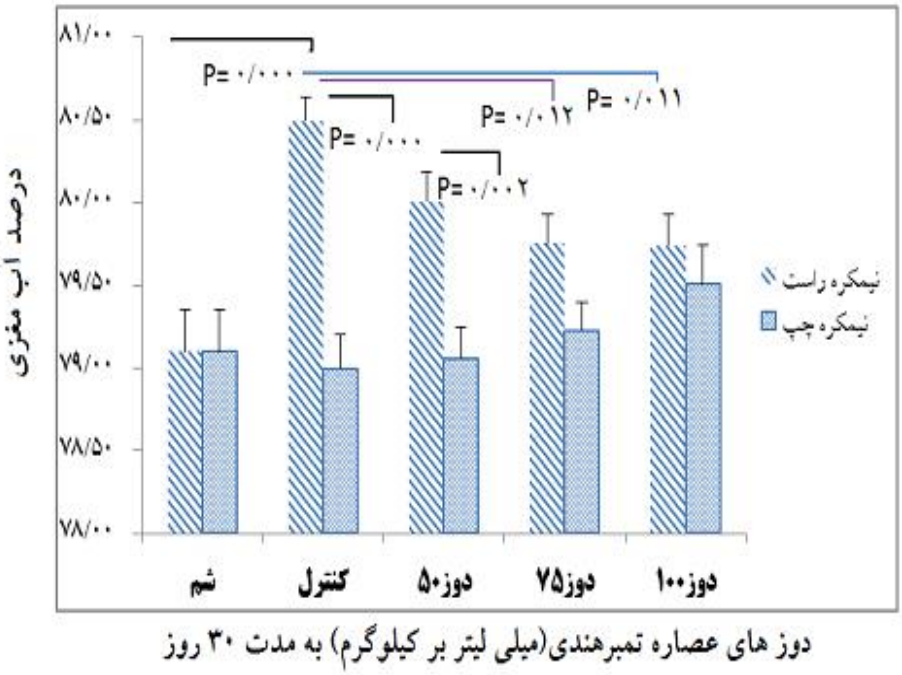
تصویر شماره ۱: نمونه ای از تصاویر تهیه شده از مغز حیوانات مورد مطالعه ۲٤ ساعت پس از اتمام جراحی

در ناحیه ایسکمیک اوانس بلو خارج شده از عروق به رنگ آبی تیره و با فلش مشخص شده است.

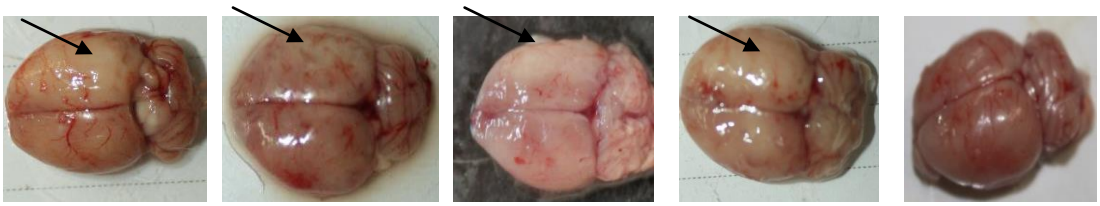
Downloaded from journal.skums.ac.ir at 0:27 +0330 on Monday March 19th 2018

ایسکمی مغزی سبب افزایش معنی دار آب مغزی در نیمکره آسیب دیده (نیمکره راست) در مقابل نیمکره ی سالم در گروه کنترل می شود. دوزهای ۷۵ و ۱۰۰ میلی لیتر بر کیلوگرم وزن بدن عصاره تمبر هندی محتوی آب مغز را در نیمکره آسیب دیده کاهش دادند و کاهش آدم مغزی در این ۲ گروه دیده شد که از لحاظ آماری معنی دار بود (P<۰/۰۵).

در حالی که در دوز ۵۰ میلی لیتر بر کیلوگرم وزن بدن این کاهش معنی دار نبود؛ همچنین میزان محتوی آب مغزی بین نیمکره راست و چپ در گروه عصاره تمبر هندی با دوز ۵۰ میلی لیتر معنی دار بود، در حالی که در دوز ۷۵ و ۱۰۰ میلی لیتر اختلافی در میزان آسیب مغزی بین ۲ نیمکره وجود نداشت (نمودار شماره ۲ و تصویر شماره ۲).



نمودار شماره ۲: نمایانگر آثار دوزهای مختلف بر میزان ادم مغزی در گروه های آزمایشی مختلف در نیمکره راست و چپ مغز۰/۰۵>P، ۷ =N رت در هر گروه آزمایشی



گروه شم | گروه کنترل | گروه دوز ۵۰ | گروه دوز ۷۵ | گروه دوز ۱۰۰

تصویر شماره ۲: نمونه ای از تصاویر تهیه شده از مغز حیوانات مورد مطالعه ۲٤ ساعت پس از اتمام جراحی

تصاویرکه با فلش نمایش داده شده است تاثیر دوزهای مختلف عصاره آبی تمبرهندی را بر میزان ادم مغزی نشان می دهد.

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 0:27 +0330 on Monday March 19th 2018

بحث:

نتایج این مطالعه نشان داد پیش تیمار توسط عصاره آبی تمبر هندی در گروه های آزمایشی سبب کاهش نفوذپذیری سد خونی- مغزی و ادم مغزی می شود. این اثر در پایین ترین دوز عصاره تمبر هندی یعنی دوز ۵۰ میلی لیتر بر کیلوگرم دیده نمی شود. مکانیسم هایی که در صدمه به بافت مغز دخالت دارند در ۲ مرحله، ایسکمی که به دلیل کاهش جریان خون در موضع مربوطه ایجاد می شود و در مرحله ریپرفیوژن که در اثر بازگشت جریان خون به بافت بعد از مدت زمانی که از ایسکمی می گذرد صدمه ایجاد می شود، متفاوت هستند. با وقوع ایسکمی و محرومیت بافت مغز از اکسیژن و گلوکز، سلول عصبی دچار کاهش ذخیره انرژی می شود و پروسه های وابسته به انرژی که برای بقا سلول لازم است دچار اختلال می گردد (۱۶،۱۷). در مراحل اولیه القای ایسکمی، افزایش تولید رادیکال های آزاد به طور انکار ناپذیری در تشکیل و پیشرفت ضایعه مغزی ناشی از ایسکمی نقش عمده ای دارند(۱۸). هم چنین آسیب هایی که در اثر خون رسانی مجدد ایجاد می شوند، در نتیجه آزاد سازی فاکتور های التهابی و رادیکال های آزاد در بافت ضایعه دیده مغزی می باشد(۱۹). متالوپروتئیناز های ماتریکسی (MMP9) یک خانواده از آنزیم های پروتئولیتیک دارای اتصالات عنصر روی (Zn) بوده که قادر به تجزیه اجزای ماتریکس خارج سلولی در شرایط گوناگون فیزیولوژیکو پاتوبیولوژیک هستند. لایه بازال نقش عمده ای در حفظ نفوذپذیری سد خونی- مغزی (BBB) ایفا می کند و در میان MMP ها، ۲تای آن ها از جمله MMP-2 و MMP-9 قادر به تجزیه غشای پایه اندوتلیال هستند و منجر به باز شدن سد خونی- مغزی می شوند. در شرایط پاتولوژی ایسکمی- خون رسانی مجدد، هضم لایه بازال اندوتلیال ۲ ساعت بعد از ایسکمی شروع می شود که ممکن است باعث نفوذپذیری سد خونی- مغزی چند ساعت پس از شروع ایسکمی شود (۲۰). یکی از محصولات جانبی تولید ترکیبات پر انرژی در بدن، رادیکال های اکسیژن است (۲۱). حضور فراوان اکسیژن در بافت های هوازی مثل مغز می تواند این مولکول های حیاتی را به گونه های واکنشی اکسیژن که بسیار مهلک هستند تبدیل کند (۲۲). افزایش گونه های واکنشی اکسیژن در مغز سبب آسیب اکسیداتیو به همه اجزای سلولی توسط تغییر در بازهای اسیدهای نوکلئیک، شکستن اسکلت DNA در ۲ فرم تک و دو رشته ای و شکستن بازهای گلیکوزیلی بین ریبوز و بازها می شود. ایسکمی مغزی توسط تولید آبشاری از وقایع متابولیکی، با تولید رادیکال های آزاد اکسیژن و نیتروژن، سبب تشدید آسیب سلولی می گردد (۲۳). آسیب ناشی از رادیکال های آزاد مکانیسمی است که در فازهای اولیه ایسکمی شروع می شود و یکی از وقایع اصلی در این زمان وقوع پراکسیداسیون لیپید است (۲۴). استرس اکسیداتیو می تواند به صورت مستقیم توسط آسیب به فسفولیپیدهای غشایی و نوکلئوتیدها به صورت غیر مستقیم از طریق میانجی گری در آبشارهای سلولی سبب آسیب مغزی شود (۲۵). مولکول های التهابی NF-KB (Nuclearfactor KB) یکی از اصلی ترین اهداف داخل سلولی استرس های اکسیداتیو می باشد. این مولکول ها به وسیله تعداد زیادی از فاکتورها از جمله هیپرگلیسمی، اسیدهای چرب آزاد و سیتوکین های التهابی فعال می گردد. بیان بیش از حد NF-KB در بعضی از بیماری های مزمن مانند دیابت و تصلب شرایین (Atherosclerosis) مشاهده می شود. یافته های اخیر در مورد شناسایی و بررسی مولکول های هدف جدید برای عمل آنتی اکسیدان ها نشان داده است که آنتی اکسیدان ها قادر هستند مسیر NF-KB را مهار کنند. مولکول NF-KB علاوه بر تأثیر بر سایر فاکتورهای التهابی، قادر است باعث افزایش MMP9 شود (۲۶). آنتی اکسیدان ها همچون ویتامین C با مهار این مسیر، از تولید بیشتر MMP9

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 0:27 +0330 on Monday March 19th 2018

جلوگیری می کنند. Ranjan و همکاران نشان دادند که تجویز روزانه ویتامین C در پریمات ها منجر به کاهش ۵۰ درصدی حجم انفارکتوس در مقایسه با گروه شاهد می گردد (۲۷). مطالعات متعددی بر تأثیر ویتامین C (اسید آسکوربیک) بر افزایش مهار کننده (Tissue- Type Plasminogen activator= TPA) با نام کامل Activator-1Plasminogen یا PAI-1 تأکید کرده اند که بیشتر آن ها در مدل های سکته خوکچه هندی انجام شده است و نشان می دهد که TPA درونی ترشح شده پس از سکته، در شرایط مختلف باعث افزایش MMP9 می شود. ویتامین های آنتی اکسیدان مانند ویتامینC با فعال کردن PAI-1 باعث مهار TPA می شوند و در نتیجه از افزایش MMP9 جلوگیری می کنند (۲۹،۲۸). با توجه به این که میزان رادیکال های آزاد (۳۰) و مقدار آنزیم MMP9 درسکته مغزی افزایش می یابد و این امر باعث افزایش نفوذپذیری سد خونی- مغزی می گردد (۳۱). آنتی اکسیدان ها از جمله ویتامین C می توانند با خنثی کردن رادیکال های آزاد و به دام انداختن آن ها و مهار فعالیت آنزیم MMP9، به صورت غیر مستقیم سبب کاهش نفوذپذیری سد خونی- مغزی شوند. از طرف دیگر، این آنتی اکسیدان ها با مهار رادیکال های آزاد از آسیب مستقیم به سد خونی- مغزی و افزایش نفوذپذیری آن جلوگیری می کنند. در مطالعات اخیر که به بررسی پاتوفیزیولوژی این واقعه پرداخته اند، نقش استرس اکسیداتیو و التهاب در گسترش آسیب ناشی از ایسکمی مغزی و خون رسانی مجدد به وضوح مشخص شده است (۳۳،۳۲). بر این اساس به نظر می رسد که در مطالعه حاضر نیز کاهش میزان نفوذپذیری سد خونی- مغزی و محتوی آب مغزی به دلیل استفاده از عصاره آبی تمبر هندی بوده که آن هم به علت اثرات آنتی اکسیدانی این ترکیب گیاهی است. نتایج به دست آمده از این تحقیق با برخی از مطالعات انجام شده همخوانی دارد، برای مثال Bhautkar و همکاران به بررسی اثر آنتی اکسیدانی تمبر هندی در موش های دیابتی ناشی از آلوکسان پرداختند. موش ها عصاره تمبر هندی را با دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۴۵ روز دریافت نمودند. آن ها بیان کردند موش هایی که عصاره ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم تمبر هندی را دریافت کرده بودند، کاهش قابل توجهی در محصولات پراکسیداسیون شامل گلوتاتیون و همچنین محتوای گلیکوژن بعد از القای دیابت نشان دادند (۳۴). Sandaram و همکاران به بررسی اثر ضد درد و ضد التهابی تمبر هندی بر روی مفاصل پرداختند. نتایج این مطالعه نشان داد بسیاری از فاکتورهای التهابی مانند اینترلوکین IL-6، IL-23 و سیکلواکسیژناز ۲ کاهش می یابد. آن ها بیان کردند عصاره تمبر هندی می تواند به عنوان یک عامل قوی برای پیشگیری از عوامل التهابی موثر واقع شود (۳۵). در مطالعه دیگری Adedayo و همکاران به بررسی اثر حفاظتی تمبر هندی در کاهش میزان استرس اکسیداتیو در موش های دیابتی پرداختند. نتایج این مطالعه مشخص نمود، تمبر هندی به دلیل محتوای بالای پروتئین، ویتامین C و ظرفیت آنتی اکسیدانی باعث حفاظت و جلوگیری از آسیب بافت کبدی و کاهش استرس اکسیداتیو شده و یک کاهنده مناسب برای قند خون است (۳۶). Martinello و همکاران دریافتند که تمبر هندی با توجه به داشتن فعالیت های آنتی اکسیدانی از طریق افزایش فعالیت آنزیم های سوپر اکسید دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و کاتالاز در بهبود تصلب شرایین و ضایعات حاصل از آن نقش دارد (۹). در مطالعه حاضر میزان نفوذپذیری سد خونی- مغزی همچنین محتوی آب مغزی در گروه دریافت کننده عصاره تمبر هندی در دوزهای ۷۵ و ۱۰۰ میلی لیتر بر کیلوگرم وزن بدن نسبت به گروه شاهد کم تر بود که احتمالاً به علت اثرات آنتی اکسیدانی و فنلی موجود در تمبر هندی می باشد. این ترکیبات بعد از جذب از دستگاه گوارش وارد جریان خون می شوند و بخشی از آن ها پس از انتقال به مغز به علت خاصیت محلول بودن در چربی، از سد خونی- مغزی گذشته و وارد قسمت های مختلف مغز می گردد. در این محل

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 0:27 +0330 on Monday March 19th 2018

پلی فنل ها و اثرات هم افزایی این ترکیبات باعث اثرات قوی آنتی اکسیدانی روی رادیکال های آزاد و اسیدهایی می شوند که به دنبال کاهش خون رسانی، در این محل تجمع پیدا کرده اند و با آن ها واکنش داده و آن ها را خنثی می کنند. به این ترتیب از واکنش این رادیکال ها با لیپیدهای موجود در غشای نورون ها جلوگیری می شود (۳۷). احتمالاً محتوای بالای مواد آنتی اکسیدانی و فنلی تمبر هندی می تواند دلیلی بر کاهش میزان نفوذپذیری سد خونی- مغزی و ادم مغزی باشد هر چند مطالعات زیادی برای مشخص کردن اثر عصاره آبی تمبرهندی برای کاهش آسیب های ناشی از سکته مغزی مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی:

نویسندگان مقاله بر خود واجب می دانند تا از کارکنان مرکز تحقیقات بیولوژی دانشگاه آزاد اسلامی زنجان و جناب آقای دکتر ناصریان عضو هیئت علمی دانشگاه با گرایش آمار زیستی به دلیل کمک های بی دریغشان در انجام کارهای آماری تشکر و قدردانی نمایند.

منابع:

1. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischemic stroke: an integrated view. Trends Neurosci. 1999; 22(9): 391-7.
2. Lakhan SE, Kirchgessner A, Hofer M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches. J Transl Med. 2009; 7: 97.
3. White BC, Sullivan JM, DeGracia DJ, O'Neil BJ, Neumar RW, Grossman LI, et al. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury. J Neurol Sci. 2000; 179(S 1-2): 1-33.
4. Schuier FJ, Hossmann KA. Experimental brain infarcts in cats. II. Ischemic brain edema. Stroke. 1980; 11(6): 593-601.
5. Komutarin T, Azadi S, Butterworth L, Keil D, Chitsomboon B, Suttajit M, et al. Extract of the seed coat of Tamarindus indica inhibits nitric oxide production by murine macrophages in vitro and in vivo. Food Chem Toxicol. 2004; 42(4): 649-58.
6. Kumar CS, Bhattacharya S. Tamarind seed: properties, processing and utilization. Crit Rev Food Sci Nutr. 2008; 48(1): 1-20.
7. Roa YS, Mathew KM, Potty SN. Tmarind *(Tamarindus indica L.*) research: A review. Indian J. Arecanut Spices Med Plant. 1999; 1(4): 127-145.
8. Bhadoriya SS, Ganeshpurkar A, Narwaria J, Rai G, Jain AP. Tamarindus indica: Extent of explored potential. Pharmacogn Rev. 2011; 5(9): 73-81.
9. Martinello F, Soares SM, Franco JJ, Santos AC, Sugohara A, Garcia SB, et al. Hypolipemic and antioxidant activities from Tamarindus indica L. pulp fruit extract in hypercholesterolemic hamsters. Food Chem Toxicol. 2006; 44(6): 810-8.
10. Bhadoriya SS, Mishra V, Raut S, Ganeshpurkar A, Jain SK. Anti-Inflammatory and Antinociceptive Activities of a Hydroethanolic Extract of Tamarindus indica Leaves. Sci Pharm. 2012; 80(3): 685-700.
11. Ghoneim AI, Eldahshan OA. Anti-apoptotic effects of tamarind leaves against ethanol-induced rat liver injury. J Pharm Pharmacol. 2012; 64(3): 430-8.
12. Gupta A, Dey S, Saini M, Swarup D. Protective effect of *Tamarindus indica* fruit pulp extract on collagen content and oxidative stress induced by sodium fluoride in the liver and kidney of rats. Toxicol Environ Chem. 2013; 95(9): 1611-23.

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 0:27 +0330 on Monday March 19th 2018

13. Alizadeh H, Rahnema M, Semnani SN, Ajalli M, Branch Z. Synergistic Antifungal effects of Quince leaf's extracts and silver nanoparticles on aspergillus niger. J Appl Environ Biol Sci. 2014; 8(3): 10-3.
14. Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. Stroke. 1989; 20(1): 84-91.
15. Bigdeli MR, Hajizadeh S, Froozandeh M, Heidarianpour A, Rasoulian B, Asgari AR, et al. Normobaric hyperoxia induces ischemic tolerance and upregulation of glutamate transporters in the rat brain and serum TNF-alpha level. Exp Neurol. 2008; 212(2): 298-306.
16. Linfert D, Chowdhry T, Rabb H. Lymphocytes and ischemia-reperfusion injury. Transplant Rev (Orlando). 2009; 23(1): 1-10.
17. Deb P, Sharma S, Hassan K. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: an overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. Pathophysiol. 2010; 17(3): 197-218.
18. Chen H, Yoshioka H, Kim GS, Jung JE, Okami N, Sakata H, et al. Oxidative stress in ischemic brain damage: mechanisms of cell death and potential molecular targets for neuroprotection. Antioxid Redox Signal. 2011; 14(8): 1505-17.
19. Huang L, Chen N, Ge M, Zhu Y, Guan S, Wang JH. Ca2+ and acidosis synergistically lead to the dysfunction of cortical GABAergic neurons during ischemia. Biochem Biophys Res Commun. 2010; 394(3): 709-14.
20. Hamann GF, Okada Y, Fitridge R, del Zoppo GJ. Microvascular basal lamina antigens disappear during cerebral ischemia and reperfusion. Stroke. 1995; 26(11): 2120-6.
21. Shirzad H, Taji F, Rafieian-Kopaei M. Correlation between antioxidant activity of garlic extracts and WEHI-164 fibrosarcoma tumor growth in BALB/c mice. J Med Food. 2011; 14(9): 969-74.
22. Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Medicinal plants and antioxidants: Why they are not always beneficial? Iran J Public Health. 2014; 43(2): 255-7.
23. Sims CA, Wattanasirichaigoon S, Menconi MJ, Ajami AM, Fink MP. Ringer's ethyl pyruvate solution ameliorates ischemia/reperfusion-induced intestinal mucosal injury in rats. Crit Care Med. 2001; 29(8): 1513-8.
24. Rafieian-Kopaei M, Shahinfard N, Rouhi-Boroujeni H, Gharipour M, Darvishzadeh-Boroujeni P. Effects of Ferulago angulata Extract on Serum Lipids and Lipid Peroxidation. Evid Based Complement Alternat Med. 2014; 2014: 680856.
25. Margaill I, Plotkine M, Lerouet D. Antioxidant strategies in the treatment of stroke. Free Radic Biol Med. 2005; 39(4): 429-43.
26. Bond M, Chase AJ, Baker AH, Newby AC. Inhibition of transcription factor NF-κB reduces matrix metalloproteinase-1,-3 and-9 production by vascular smooth muscle cells. Cardiovasc Res 2001; 50(3): 556-65.
27. Ranjan A, Theodore D, Haran RP, Chandy MJ. Ascorbic acid and focal cerebral ischaemia in a primate model. Acta Neurochir (Wien). 1993; 123(1-2): 87-91.
28. Orbe J, Rodriguez JA, Calvo A, Grau A, Belzunce MS, Martinez-Caro D, et al. Vitamins C and E attenuate plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) expression in a hypercholesterolemic porcine model of angioplasty. Cardiovasc Res. 2001; 49(2): 484-92.
29. Rodriguez JA, Grau A, Eguinoa E, Nespereira B, Perez-Ilzarbe M, Arias R, et al. Dietary supplementation with vitamins C and E prevents down regulation of endothelial NOS expression in hypercholesterolemia in vivo and in vitro. Atherosclerosis. 2002; 165(1): 33-40.
30. McCormick J, Barry SP, Sivarajah A, Stefanutti G, Townsend PA, Lawrence KM, et al. Free radical scavenging inhibits STAT phosphorylation following in vivo ischemia/reperfusion injury. FASEB J. 2006; 20(12): 2115-7.

31. Wang YF, Tsirka SE, Strickland S, Stieg PE, Soriano SG, Lipton SA. Tissue plasminogen activator (tPA) increases neuronal damage after focal cerebral ischemia in wild-type and tPA-deficient mice. Nat Med. 1998; 4(2): 228-31.
32. Nassar NN, Abdelsalam RM, Abdel-Rahman AA, Abdallah DM. Possible involvement of oxidative stress and inflammatory mediators in the protective effects of the early preconditioning window against transient global ischemia in rats. Neurochem Res. 2012; 37(3): 614-21.
33. Castillo J, Dávalos A, Noya M. Progression of ischaemic stroke and excitotoxic aminoacids. Lancet. 1997; 349(9045): 79-82.
34. Bhutkar M, Bhise S. Anti-oxidative effect of Tamarindus indica in alloxan induced diabetic rats. Int J Res Pharm Biomed Sci. 2011; 2(3): 1006-9.
35. Sundaram MS, Hemshekhar M, Santhosh MS, Paul M, Sunitha K, Thushara RM, et al. Tamarind Seed (Tamarindus indica) Extract Ameliorates Adjuvant-Induced Arthritis via Regulating the Mediators of Cartilage/Bone Degeneration, Inflammation and Oxidative Stress. Sci Rep. 2015; 5: 11117.
36. Ademiluyi AO, Oboh G. Attenuation of oxidative stress and hepatic damage by some fermented tropical legume condiment diets in streptozotocin-induced diabetes in rats. Asian Pac J Trop Med 2012; 5: 692-7.
37. Mirmiran P, Esmaillzadeh A, Azizi F. Detection of cardiovascular risk factors by anthropometric measures in Tehranian adults: receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. Eur J Clin Nutr. 2004; 58(8): 1110-8.

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 0:27 +0330 on Monday March 19th 2018

Journal of Shahrekord University of Medical Sciences
(J Shahrekord Univ Med Sci) 2016; 17(Suppl): 87-97. *Original article*

The pre-nutrition effect of *Tamarindus indica* aqueous extracts on blood brain-b arrier permeability and brain edema in rat

Ehsani M[1], Rahnema M[2*]
[1]Animal physiology Dept., Islamic Azad university, Zanjan Branch, Zanjan, I.R. Iran; [2]Animal physiology Dept., Biology Research center, Islamic Azad university, Zanjan Branch, Zanjan, I.R. Iran.
Received: 22/Dec/2015 Accepted: 6/Jan/2016

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 0:27 +0330 on Monday March 19th 2018

Background and aims: Recent studies suggest that *Tamarindus indica* extracts suppress inflammation and reduce stress oxidative injury. This study was aimed to determine the relationship between the effect of pre-nutrition *Tamarindus indica* extracts on blood brain-barrier permeability and brain edema in rat.
Methods: In this study, 70 male Wistar rats divided to 10 groups. The control group received distilled water, while therapy and ischemia induction were not done for sham group. Three treatment groups received doses of *Tamarindus indica* extracts with 50, 75 and 100 ml/kg of body weight for 30 days. Two hours after the last dose, all the groups were divided to subgroups of MCAO (Middle Cerebral Artery Occlusion) in order to measure of blood-brain barrier permeability and brain edema. Data were analyzed using ANOVA and followed up LSD test.
Results: Results indicated that the aqueous extracts *Tamarindus indica* reduced brain edema in 75, and 100 dosages (79.49±0.16, and 76.61±0.19, respectively) compared with the control group (80.60±0.08).They also reduced the permeability of the blood- brain barrier in experimental groups of 75 and 100 ml/kg (9.61±0.73, and 9.05±0.79, respectively), compared with the control group (12.75±0.81).
Conclusion: According to the results of this study, pre-treatment with *Tamarindus indica* extracts can reduce the permeability of the blood brain-barrier and brain edema in a model of ischemia- reperfusion in rats. But still more studies are needed to extend these observations.

***Keywords: Tamarindus* aqueous extracts, Brain edema, Blood brain- barrier.**

Cite this article as: Ehsani M, Rahnema M. The pre-nutrition effect of *Tamarindus indica* aqueous extracts on blood brain-b arrier permeability and brain edema in rat. J Shahrekord Univ Med Sci. 2016; 17(Suppl): 87-97.

[*]**Corresponding author:**
Animal physiology Dept., Biology Research center, Islamic Azad University, Zanjan Branch, Zanjan, I.R. Iran. Tel: 00989121413969, E-mail: meh_rahnema@yahoo.com