مقاله اصیل پژوهشی

بررسی اثر پیشگیرانه عصاره هیدروالکلی گیاه مرزنجوش (*Origanum vulgare*) بر ادم مغزی و نقص‌های نورولوژیکی در مدل سکته مغزی رت

میثم فروزنده[1]، محمدرضا بیگدلی[2]، مهدی رهنما[3]

چکیده

زمینه و هدف: سکته مغزی یکی از مهمترین عوامل مرگ و میر و ناتوانی در جهان است. به‌دنبال سکته مغزی، تولید رادیکال‌های آزاد که مهمترین نقش را در شکستن سدّ خونی-مغزی و ایجاد ادم بر عهده دارند، افزایش می‌یابد. هدف از این مطالعه، بررسی اثر عصاره هیدروالکلی گیاه مرزنجوش بر میزان ادم مغزی و نقص‌های نورولوژیک در مدل سکته مغزی رت بود.

روش تحقیق: در این مطالعه تجربی، 35سر رت نر نژاد ویستار به‌صورت تصادفی به 5 گروه مساوی تقسیم شدند. دو گروه به‌عنوان گروه‌های کنترل و شم در نظر گرفته شد. سه گروه دیگر، عصاره هیدروالکلی گیاه مرزنجوش را به‌ترتیب با دوزهای: 50، 75 و 100 میلی‌گرم بر کیلوگرم، به‌صورت خوراکی به‌روش گاواژ و به‌مدت 30روز دریافت کردند. 2 ساعت بعد از آخرین گاواژ، تمام گروه‌ها بجز گروه شم به‌مدت 60 دقیقه تحت جراحی شریان میانی مغزی قرار گرفتند و میزان ادم مغزی و نقص‌های نورولوژیکی در آنها به‌روش مشاهده رفتاری بررسی شد. آنالیز ادم مغزی (درصد آب مغزی) با استفاده از آزمون آماری One-Way ANOVA به‌روش LSD و آنالیز نقص‌های نورولوژیک توسط آزمون Mann-Whitney U انجام شد. $p<0/05$ به‌عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: درصد آب مغزی در هر سه گروه دریافت‌کننده دوزهای 50 (82/49±0/47)، 75 (80/89±0/63) و 100 (80/82±0/66) میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره گیاه مرزنجوش نسبت به گروه کنترل (84/46±0/67) کاهش معنی‌داری نشان داد ($P<0/05$). همچنین عصاره این گیاه سبب کاهش نقص‌های نورولوژیک در دوزهای 75 و 100 میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه کنترل گردید ($p<0/05$)؛ اما دوز 50 میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره، تأثیری بر امتیاز نقص‌های نورولوژیک نداشت.

نتیجه‌گیری: داده‌های حاصل از این مطالعه نشان داد که گیاه مرزنجوش با کاهش ادم مغزی و امتیاز نقص‌های نورولوژیک، می‌تواند اثر حفاظتی در مدل سکته مغزی اعمال کند.

واژه‌های کلیدی: مرزنجوش، سکته مغزی، ادم مغزی، نقص‌های نورولوژیک، آنتی‌اکسیدان

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. 1394؛ 22 (3): 209-217.

دریافت: 1394/02/10 پذیرش: 1394/06/24

[1] کارشناسی ارشد فیزیولوژی، مرکز تحقیقات بیولوژی، گروه فیزیولوژی، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران؛

[2] دانشیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده زیست‌شناسی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران؛

[3] نویسنده مسؤول؛ دانشیار، مرکز تحقیقات بیولوژی، گروه فیزیولوژی، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران.

آدرس: زنجان- اعتمادیه- دانشگاه آزاد زنجان– مرکز تحقیقات بیولوژی

تلفن: 989121413969+ نمابر: 982433455890+ پست الکترونیکی: meh_rahnema@yahoo.com

مقدمه

سکته مغزی، به انسداد یا پارگی ناگهانی شریان مغزی منجرشونده به آسیب مرکزی مغزی یا نقص نورولوژیکی بالینی گفته می‌شود. به طور کلی سکته مغزی به دو دسته ایسکمیک و هموراژیک تقسیم می‌شود. 15درصد سکته‌ها به‌علت هموراژی و 85درصد آنها به‌علت ایسکمی است. ایسکمی در اثر عواملی چون: ترومبوز، آمبولی و کاهش خون‌رسانی سیستمیک به‌وجود می‌آید (1). فقدان اکسیژن و مواد غذایی، وضعیتی را ایجاد می‌کند که در آن بازگشت خون به جای اینکه سبب بازگشت فعالیت نرمال بافت شود، باعث التهاب و آسیب‌های اکسیداتیو از طریق القای استرس اکسیداتیو می‌شود (2). بعد از برقراری جریان خون مغزی، جریان بازگشتی باعث بازگشت اکسیژن به سلول‌ها و آسیب‌های ناشی از تولید و تهاجم رادیکال‌های آزاد سوپراکسید می‌شود. این موضوع می‌تواند روی سلول‌ها اثر گذاشته و باعث نکروز و آپوپتوز بافتی گردد (3). مطالعات پایه و بالینی نشان می‌دهد که تولید رادیکال‌های آزاد، یکی از مهمترین عواملی است که منجر به آسیب به‌دنبال سکته مغزی می‌شود؛ به گونه‌ای که بعد از سکته مغزی، فاکتورهای التهابی و اکسیداتیو افزایش چشمگیری می‌یابند (4).

گیاهان یکی از منابع مهم آنتی‌اکسیدان‌ها محسوب می‌شوند. آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی باعث افزایش قدرت آنتی‌اکسیدان‌های پلاسما و کاهش ابتلا به بیماری‌هایی مانند: سرطان، بیماری‌های قلبی و سکته مغزی می‌شوند. با توجه به سمی‌بودن و اثرات سوء تغذیه‌ای آنتی‌اکسیدان‌های ساختگی موجود در مواد غذایی، نیاز به آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی مشتّق‌شده از گیاهان با سمیّت کمتر و اثربخشی بیشتر، یک ضرورت جدّی محسوب می‌شود (5).

گیاه مرزنجوش با نام علمی *Origanum vulgare* از تیره *Lamiaceae* (*Labiatae*)، پراکنش وسیع جهانی دارد. این گیاه در مناطق شمال و شمال غرب ایران پراکندگی بیشتری دارد و در مناطق گرم جنوبی یافت نمی‌شود (6). نام علمی مرزنجوش در فارسی به نام‌های ورزنجوش وحشی و آویشن کوهی ذکر شده است. این گیاه، گیاهی چوبی، پایا، به‌ارتفاع 30 تا 90 سانتی‌متر و دارای بوی معطر است. از مشخصات این گیاه این است که ساقه راست منشعب، پوشیده از کرک و رنگ سبز مایل به قرمز دارد. برگ‌های آن بیضوی و به رنگ سبز تیره بوده و در سطح تحتانی دارای پهنک و در کناره‌های آزاد، پوشیده از کرک است. گل‌های مجتمع آن، در خرداد تا مرداد، به رنگ گلی یا سفید ظاهر می‌شوند (7).

از مهمترین ترکیباتی که در عصاره گیاه مرزنجوش مشخص شده است، می‌توان به مونوترپن‌های فنلی‌تیمول (Thymol) 35درصد و کارواکرول (Carvacrol) 32درصد اشاره کرد. مشخص شده است که مونوترپن‌های فنولی‌تیمول، به‌راحتی می‌توانند از سدّ خونی-مغزی عبور کرده و به‌صورت وابسته به دوز، اثرات آنتی‌اکسیدانی اعمال کنند (8). از دیگر ترکیبات این گیاه می‌توان به هیدروکربن‌های p-سیمین (P-Cymene)، آلفا و گاماتریپینن (α and γ Terpinene) اشاره کرد. این ترکیبات نیز می‌توانند با عبور از سدّ خونی-مغزی، اثرات خود را اعمال کنند (9). ترکیبات اکسیژن‌دار مانند: اورسالیک اسید (Ursolic Acid) و بورنئول (Borneol) نیز در این گیاه مشخص شده‌اند (10). از ترکیبات مهم دیگر در این گیاه می‌توان به رزمارینیک‌اسید، اریوسیتین، آپی‌ژنین‌گلیکوزید و اوریگانوال اشاره کرد که اثرات آنتی‌اکسیدانی قابل توجهی دارند (11)؛ علاوه بر رزمارینیک‌اسید و اورسالیک اسید، سایر ترکیبات فلاونی، فلاونولی و فلاونوئیدها، این گیاه را به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان بسیار مؤثّر مطرح کرده‌اند (9- 11). اورسالیک‌اسید در مهار عوامل همولیتیک خون نیز اثر دارد و دارای اثرات ضدّ سرطانی و ضدّ التهابی است (12). تجویز خوراکی تیمول در موش‌های صحرایی، غلظت سوپراکسید دسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز را کاهش می‌دهد. گزارشات نشان می‌دهد که حضور آنتی‌اکسیدان‌ها در مغز، سبب بهبود بیماری‌های دستگاه عصبی می‌شود (13).

همان‌طور که اشاره شد، مرزنجوش دارای ترکیبات آنتی‌اکسیدانی و ضدّ التهابی متنوعی است که از آن جمله می‌توان به مونوترپن‌های فنولی‌تیمول، کارواکرول، بورنئول و اورسالیک‌اسید اشاره کرد. شاید این ترکیباتِ آنتی‌اکسیدانی بتواند سبب پاکسازی رادیکال‌های آزاد شده و از ایجاد استرس اکسیداتیو پیشگیری نماید. کاهش استرس اکسیداتیو، سبب کاهش آسیب به سلول‌ها می‌شود و بدین ترتیب عوارض ناشی از ایسکمی مغزی کاهش می‌یابد. از این رو، در این مطالعه به بررسی اثر عصاره هیدروالکلی گیاه مرزنجوش بر محتوی آب مغزی (میزان ادم مغزی) و امتیاز نقص‌های نورولوژیک پرداخته شد.

روش تحقیق

این مطالعه تجربی، در زمستان سال 1393 در مرکز تحقیقات بیولوژی دانشگاه آزاد زنجان صورت گرفت. 35سر رت نر نژاد ویستار در محدوده وزنی 250 تا 300 گرم، از مؤسسه انستیتوپاستور کرج خریداری شدند. رت‌ها، در طول مطالعه در حیوان‌خانه مرکز تحقیقات بیولوژی دانشگاه، در قفس‌های مناسب، در دمای 2±22 درجه سانتی‌گراد و چرخه نوری 12ساعت روشنایی- 12 ساعت تاریکی نگهداری شدند. حیوان‌ها در این مدت به‌صورت نامحدود به آب و غذا دسترسی داشتند.

رت‌ها به 5گروه شامل: گروه کنترل، گروه شم و سه گروه دریافت‌کننده عصاره هیدوالکلی گیاه مرزنجوش تقسیم شدند. در هر گروه 7سر رت وجود داشت. رت‌های گروه کنترل با آب مقطر و رت‌های سه گروه آزمایشی، با عصاره هیدروالکلی گیاه مرزنجوش در دوزهای 50، 75 و 100mg/kg، به‌صورت خوراکی به‌مدت 30روز گاواژ شدند. رت‌های گروه شم صرفاً تحت عمل جراحی قرار گرفتند و هیچ‌گونه تیمار و القای ایسکمی در آنها صورت نگرفت. گاواژ حیوانات هر روز ساعت 10-11 صبح انجام می‌شد و آخرین گاواژ برای هر رت، 2ساعت قبل از جراحی صورت می‌گرفت. دوزها بر اساس مطالعه Ramadan و همکاران انتخاب شد (14).

عصاره‌گیری: گیاه مرزنجوش از مراتع شهرستان خدابنده از توابع استان زنجان جمع‌آوری شد و توسط گروه گیاه‌شناسی و هرباریوم دانشگاه آزاد زنجان، از نظر تاکسونومیکی تأیید گردید. گیاهان جمع‌آوری‌شده، در سایه خشک شده و سپس پودر شدند. عصاره‌گیری به روش خیساندن انجام گرفت (5). 100 گرم از پودر، در یک ارلن با الکل 70درصد مخلوط شد؛ به‌طوری‌که حلال تا 2سانتی‌متر بالای پودر را پوشاند. درب ارلن با ورق آلومینیومی پوشانده و به‌مدت 24ساعت نگهداری شد. در طول 24ساعت، هر دو ساعت یکبار با یک همزن شیشه‌ای، محتوی ارلن مخلوط گردید. بعد از اتمام مدت مورد نظر، مخلوط در دستگاه روتاری با دمای 50 درجه‌سانتی‌گراد قرار داده شد تا حلال جدا گردد. پس از تغلیظ، عصاره در آون با دمای 50 درجه قرار گرفت تا پودر عصاره به‌دست آید. سپس هنگام گاواژ دوزهای 50، 75 و 100 میلی‌گرم بر کیلوگرم از عصاره تهیه شد.

ایجاد مدل سکته مغزی: رت‌ها بعد از توزین، با داروی کلرال‌هیدرات (مرک، آلمان) به‌میزان 400میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن بی‌هوش شدند. جراحی مدل‌سازی انسداد شریان میانی مغز (MCAO)[1]، مطابق دستورالعمل Longa و همکاران انجام شد (15). به طور خلاصه، تحت جراحی میکروسکوپی، یک نخ بخیه نایلون 0-3 از طریق تنه شریان کاروتیدی خارجی[2]، وارد رگ شریانی راست گردید و تا رسیدن به شریان مغزی قدامی[3] از میان شریان کاروتیدی داخلی[4] درحالی‌که رگ پتریگوپالاتین بسته بود، پیش برده شد. در اثر تماس نخ بخیه و ACA، جریان خون از هر طرف به شریان مغزی میانی[5] قطع می‌شود. این انسداد از طریق احساس مقاومت در پیشروی نخ و ورود حدود 20میلی‌متر طول نخ از

[1] *Middle Cerebral Artery Occlusion*
[2] *External Carotid Artery-ECA*
[3] *Anterior Cerebral Artery-ACA*
[4] *Internal Carotid Artery-ICA*
[5] *Middle Cerebral Artery-MCA*

تنه ECA مشخص می‌گردد. بعد از 60 دقیقه ایسکمی، برقراری مجدد جریان خون صورت گرفت. در طول مدت القای ایسکمی، دمای بدن از طریق رکتوم با کمک دماسنج دیجیتالی (Geratherm color, Germany) اندازه‌گیری و در حدود 37درجه سانتی‌گراد نگهداری گردید.

ارزیابی رفتاری حاصل از سکته مغزی: معاینه‌های نورولوژیک، 24 ساعت بعد از القای ایسکمی، در یک نوبت، به‌مدت 5دقیقه انجام گرفت. این معاینه توسط فردی که به گروه‌های تیمارشده آگاهی نداشت، انجام شد. پس از این ارزیابی، به‌منظور سنجش ادم مغزی، حیوانات بی‌هوش شدند و مغز آنها خارج گردید.

یافته‌های نورولوژیکی در 5مقیاس دسته‌بندی شدند:

مقیاس صفر (0): رت‌های این مقیاس، هیچ‌گونه عارضه نورولوژیکی نشان ندادند؛

مقیاس یک: رت‌های این مقیاس، نارسایی کامل در انتهای پنجه جلویی سمت مقابل نیمکره آسیب‌دیده داشتند که یک نقص نورولوژیک کانونی خفیف در نظر گرفته شد؛

مقیاس دو (به چپ چرخیدن): رت‌های این مقیاس، نقص نورولوژیک کانونی متوسط داشتند؛

مقیاس سه (افتادن به سمت چپ): رت‌های این مقیاس، نقص کانونی شدید داشتند؛

مقیاس چهار: رت‌های این مقیاس نمی‌توانستند به‌طور خود به‌خودی راه روند و سطح هوشیاری پایین داشتند؛

مقیاس پنج: به رت‌هایی که طی 24ساعت بعد جراحی مردند؛ در صورتی که بعد از رنگ‌آمیزی بخش وسیعی از مغزشان آسیب دیده و مرگ آنها منحصر به سکته مغزی بود، مقیاس پنج داده شد (15).

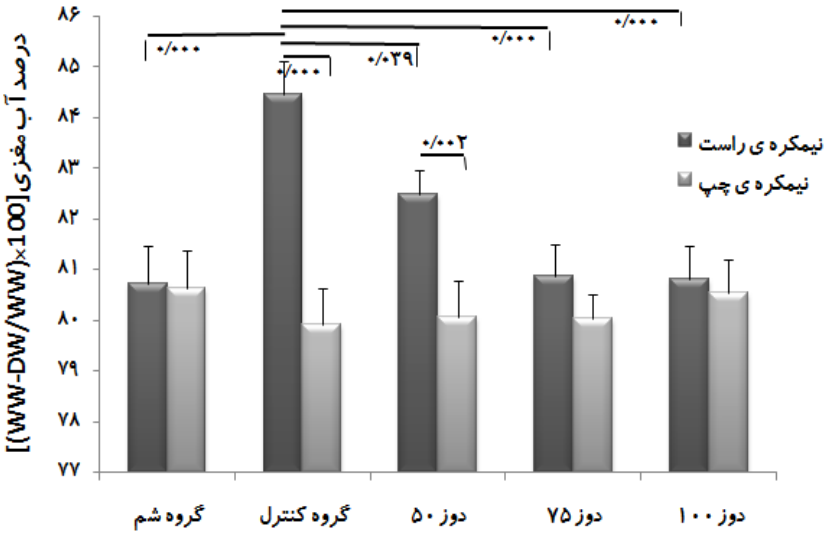
سنجش میزان ادم: در این مطالعه، میزان ادم مغزی با استفاده از محاسبه درصد آب مغزی اندازه‌گیری شد. بعد از جداسازی سر حیوان، مغز خارج شد. مخچه، پل مغزی و پیازهای بویایی جدا گردید و وزن خالص نیمکره‌های مغز (Wet Weight-WW) اندازه‌گیری شد. سپس وزن خشک (Dry Weight-DW) مغز، بعد از قرار گرفتن در آون به‌مدت 24ساعت در دمای 120 درجه، اندازه‌گیری و در نهایت محتوی آب مغز بر اساس فرمول [(WW-DW)/WW]×100 محاسبه گردید (15).

آنالیزهای آماری: آنالیزها به کمک نرم‌افزار SPSS (ویرایش 18) انجام شد. برای ارزیابی میزان ادم مغزی با توجه به ویژگی کمّی داده‌ها و نرمال‌بودن آنها، از آزمون One-Way ANONA و برای مقایسه میانگین‌ها از روش LSD استفاده شد. برای ارزیابی امتیاز نقص‌های نورولوژیک به‌دلیل رتبه‌بندی داده‌ها، از آزمون ناپارامتریک (Mann-Whitney U) استفاده گردید. $p<0/05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

محتوی آب مغزی در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره مرزنجوش با دوزهای 50، 75 و 100 میلی‌گرم برکیلوگرم نسبت به گروه کنترل کاهش یافت؛ همچنین امتیاز نقص‌های نورولوژیک در گروه‌های دریافت‌کننده دوزهای 75 و 100 میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره مرزنجوش نسبت به گروه کنترل کاهش یافت.

پیش‌تیماری با عصاره هیدروالکلی مرزنجوش، سبب کاهش معنی‌دار درصد آب مغزی در نیمکره آسیب‌دیده، در هر سه گروه دریافت‌کننده دوزهای 50mg/kg (82/49±0/47)، 75mg/kg (80/89±0/63) و 100mg/kg (80/82±0/66) عصاره نسبت به نیمکره آسیب‌دیده گروه کنترل (84/46±0/67) گردید (به‌ترتیب: $p=0/039$، $p<0/001$ و $p<0/001$). میزان ادم مغزی نیمکره آسیب‌دیده (82/49±0/47) و نیمکره سالم (80/09±0/71)، در گروه دریافت‌کننده دوز 50mg/kg تفاوت معنی‌داری ($p=0/012$) داشت؛ در حالی‌که بین نیمکره‌های آسیب‌دیده (80/89±0/63) و سالم (80/04±0/47) در گروه دریافت‌کننده دوز 75mg/kg و همچنین نیمکره آسیب‌دیده



نمودار 1- مقایسه درصد آب مغزی. درصد آب مغزی در هر سه دوز 50، 75 و100میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان داد.

جدول 1- مقایسه امتیاز نقص‌های نورولوژیک

گروه	مقیاس نقص نورولوژیک						میانگین	میانه	نتایج آماری
	0	1	2	3	4	5			
کنترل	0	0	0	3	3	1	3/71	4	(P=0/017) 1:3 (P=0/001) 1:4 (P=0/011) 2:4
دوز 50 mg/kg	0	1	1	2	2	1	3/14	3	
دوز 75 mg/kg	1	2	2	1	1	0	1/57	2	
دوز 100 mg/kg	3	2	1	1	0	0	1	1	

(80/82±0/66) و سالم (80/54±0/64) در گروه دریافت‌کننده دوز 100mg/kg، تفاوت معنی‌داری (به‌ترتیب p=0/360 و p=0/768) مشاهده نشد (نمودار 1).

دوز 75 میلی‌گرم‌برکیلوگرم عصاره (p=0/017)، سبب کاهش امتیاز نقص‌های نورولوژیک نسبت به گروه کنترل شد. پیش‌تغذیه با دوز 100 میلی‌گرم‌برکیلوگرم عصاره‌ی مرزنجوش، امتیاز نقص‌های نورولوژیک را هم نسبت به گروه کنترل (p<0/001) و هم نسبت به گروه دریافت‌کننده دوز 50میلی‌گرم برکیلوگرم عصاره (p=0/011) کاهش داد؛ در حالی که دوز 50میلی‌گرم برکیلوگرم (p=0/456) عصاره، تأثیر معنی‌داری بر امتیاز نقص‌های نورولوژیک نداشت (جدول 1). در ستون سوم جدول یک (مقیاس نقص‌های نورولوژیک)، تعداد رت‌هایی که هر کدام از مقیاس‌ها را داشته‌اند، بیان شده است.

بحث

در این مطالعه، پیش‌تغذیه با عصاره هیدروالکلی گیاه مرزنجوش در دوزهای 50، 75 و 100 میلی‌گرم بر کیلوگرم، میزان ادم مغزی ناشی از سکته مغزی را نسبت به گروه کنترل کاهش داد. این اثر در دوزهای 75 و 100 میلی‌گرم بر کیلوگرم بیشتر بوده و وابسته به دوز بود. به‌طوری که در دوزهای 75 و 100 میلی‌گرم بر کیلوگرم، تفاوت معنی‌داری بین نیمکره راست و چپ مشاهده نشد. همچنین پیش‌تغذیه با این عصاره، سبب کاهش نقص‌های نورولوژیک ناشی از

آسیب به سیستم عصبی در اثر القای ایسکمی مغزی در دوزهای 75 و 100 میلی‌گرم بر کیلوگرم شد.

تشکیل ادم بعد از ایسکمی و خونرسانی مجدّد، با ناتوانی سدّ خونی- مغزی در حفظ گرادیان غلظتی یون‌ها همراه است. ادم مغزی بعد از ایسکمی–خونرسانی مجدد، سبب تخریب سدّ خونی- مغزی می‌شود (16). مطالعه ربیعی و همکاران نشان داد که عصاره گیاه اسطوخودوس، به علت دارابودن ترکیبات فنولی و سایر ترکیبات آنتی‌اکسیدانی، میزان ادم مغزی را به‌طور معنی‌داری کاهش داده و سبب القای تحمّل به ایسکمی می‌شود (17). ربیعی و همکاران، در مطالعه دیگری نشان دادند که عصاره برگ زیتون، باعث سرکوب التهاب و کاهش آسیب ناشی از استرس اکسیداتیو می‌شود و به دلیل وجود ترکیبات زیاد پلی‌فنولی با خاصیت آنتی‌اکسیدانی، باعث کاهش ادم مغزی می‌گردد (18). سرشوری و همکاران، اثرات محافظتی کروسین (آنتی‌اکسیدان موجود در زعفران) بر آسیب‌های ناشی از سکته مغزی را مورد بررسی قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که این مادّه، آسیب قشری و اختلالات نورولوژیک ناشی از سکته مغزی را کاهش می‌دهد. آنها این اثر را به خاصیت آنتی‌اکسیدانی، ضدّ دردی و ضدّ التهابی این ماده نسبت دادند (19).

گیاه مرزنجوش دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی قوی می‌باشد که به دلیل وجود ترکیبات فنولی موجود در آن، مانند: رزمارینیک‌اسید، کافئیک‌اسید، پروتوکلتچینیک‌اسید و گلیکوزیدهای مربوطه می‌باشد (20). همچنین در ترکیب این گیاه، میزان فنول تام و فلاونوئیدها بالاست.

فلاونوئیدها دارای خاصیت ضدّ میکروبی، ضدّ التهابی و ضدّ تب هستند؛ همچنین خاصیت آنتی‌اکسیدانی نیز دارند. مصرف فلاونوئیدها سبب کاهش ابتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی می‌شود (5). ترکیبات فنولی با وزن مولکولی بالا مانند تانن، توانایی زیادی برای پاکسازی رادیکال‌های آزاد داشته و فعالیت آنتی‌اکسیدانی معادل ترولکس دارند. این موضوع به تعداد حلقه‌های آروماتیک و ماهیت گروهای جابه‌جاشونده هیدروکسیل بستگی دارد.

چون گیاه مرزنجوش دارای ترکیبات فنولی با وزن مولکولی بالا می‌باشد، فعالیت آنتی‌اکسیدانی منحصر به فردی دارد (20). گونه‌های اکسیژن فعال می‌توانند با اسیدهای چرب سیرنشده واکنش داده و سبب افزایش پراکسیداسیون لیپیدی گردند (21). آنتی‌اکسیدان‌ها، پراکسیداسیون لیپیدی را کاهش داده و سبب کاهش اثرات مخرّب رادیکال‌های آزاد می‌شوند (22). بعضی ترکیبات مرزنجوش، اندوپراکسیداسیون لیپیدی را در نورون‌ها کاهش می‌دهند (23).

در مطالعه Heo و همکاران مشخص شد که بتاآمیلوئید، تولید رادیکال‌های آزاد و پراکسیداسیون لیپیدها در سلول را افزایش می‌دهد. پیش‌درمانی با اورسالیک‌اسید، از اثرات نوروتوکسیک القاشده توسط این پروتئین‌ها جلوگیری می‌کند (24). در مطالعات کشت سلول، مشخص شده است که رزمارینیک‌اسید و اورسالیک اسید در برابر اکسیداتیو القا شده توسط β-آمیلوئید اثر محافظتی دارند (24). Ramadan و همکاران نشان دادند که عصاره ی مرزنجوش، سبب فعال‌شدن سیستم آنتی‌اکسیدانی آنزیمی و غیر آنزیمی شده و تولید نیتریک‌اکساید و پراکسیداسیون لیپیدی را مهار می‌کند (14). رزمارینیک‌اسید که قسمت عمده عصاره گیاه مرزنجوش را تشکیل می‌دهد، یک ضدّ درد مؤثّر می‌باشد. Rokyta و همکاران گزارش کردند که رزمارینیک‌اسید، طیف وسیعی از اثرات از جمله اثرات ضدّ دردی در مغز ایجاد می‌نماید (25).

با توجه به این مطالعات، به نظر می‌رسد که ترکیبات آنتی‌اکسیدانی موجود در گیاه مرزنجوش، از پراکسیداسیون لیپیدی جلوگیری کرده و مانع شکستن سدّ خونی-مغزی و در نتیجه جلوگیری از ایجاد التهاب و ادم مغزی می‌شود.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد گیاه مرزنجوش بتواند اثرات مثبتی در کاهش ادم مغزی و نقص‌های نورولوژیک داشته و اثر حفاظتی بر مغز اعمال کند. البته برای اثبات این یافته‌ها،

انجام مطالعات بیشتر و گسترده‌تر مورد نیاز است.

تقدیر و تشکر

بدین‌وسیله از زحمات خانم الهام قاسملو برای همکاری در انجام آزمایشات این مطالعه، از جناب آقای دکتر حسین مصطفوی برای راهنمایی‌های بی‌دریغشان، از دکتر جواد ناصریان برای کمک در انجام آنالیزهای آماری مطالعه و از خانم‌ها دنا قمری و معصومه اسلامی برای همکاری و صبر و حوصله‌ای که داشتند، تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع:

1- 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 Turk. 2000; 179(1): 1-33.

2- Petito CK, Feldmann E, Pulsinelli WA, Plum F. Delayed hippocampal damage in humans following cardiorespiratory arrest. Neurology. 1987; 37(8): 1281-6.

3- Weglicki WB, Dickens BF, Mak IT. Enhanced lysosomal phospholipid degradation and lysosphospholipid production due to free radicals. Biochem Biophys Res Commun. 1984; 124(1): 229 -35.

4- Sanchez-Moreno C, Dashe JF, Scott T, Thaler D, Folstein MF, Martin A. Decreased levels of plasma vitamin C and increased concentrations of inflammatory and oxidative stress markers after stroke. Stroke. 2004; 35(1): 163-8.

5- Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, et al. European Cardiovascular Disease Statistics. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis. 2012; P:8-14.

5- Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, et al. European Cardiovascular. Disease Statistics 2012. Brussels: European Heart Network, Sophia Antipolis: European Society of Cardiology; 2012.

6- Mirzaee A, Jaberi Hafashani H, Mirzaee N, Madani A. Antioxidant activities, total phenols and total flavonoids assay of origanurm vulgare, teucrium polium and thymus daensis. Hormozgan Med J. 2012; 15(4): 285-94. [Persian]

7- Zargari A. Iranian Medicinal Plants. 4th ed. Tehran: Tehran University Press; 1987. [Persian]

8- Youdim KA, Deans SG. Effect of thyme oil and thymol dietary supplementation on the antioxidant status and fatty acid composition of the ageing rat brain. Br J Nutr. 2000; 83(1): 87-93.

9- Kulisic T, Radonic A, Katalinic V, Milos M. Use of different methods for testing antioxidative activity of oregano essential oil. Food Chem. 2004; 85(4): 633-40.

10- Vagi E, Rapavi E, Hadolin M, Vasarhelyine Peredi K, Balazs A, blazovics A, et al. Phenolic and triterpenoid antioxidants from origanum majorina L. herb and extracts obtained with different solvents. J Agric Food Chem. 2005; 53(1): 17-21.

11- Matsuura H, Chiji H, Asakawa C, Amano M, Yoshihara T, Mizutani J. DPPH radical scavengers from dried leaves of oregano (Origanum vulgare). Biosci Biotechnol Biochem. 2003; 67(11): 2311-6.

12- Lee HK, Nam GW, Kim SH, Lee SH. Phytocomponents of triterpenoids, oleanolic acid and ursolic acid, regulated differently the processing of epidermal keratinocytes via PPAR-alpha pathway. Exp Dermatol. 2006; 15(1): 66-73.

13- Mecocci P, Mariani E, Cornacchiola V, Polidori MC. Antioxidants for the treatment of mild cognitive impairment. Neurol Res. 2004; 26(5): 598-602.

14- Ramadan G, El-Beih NM, Arafa NM, Zahra MM. Preventive effects of Egyptian sweet marjoram (Origanum majorana L.) leaves on haematological changes and cardiotoxicity in isoproterenol-treated albino rats. Cardiovasc Toxicol. 2013; 13(2): 100-9.

15- Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. Stroke. 1989; 20(1): 84-91.

16- Huber JD, Egleton RD, Davis TP. Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions in the blood–brain barrier. Trends Neurosci. 2001; 24(12):719-25.

17- Rabiei Z, Heidarian E, Rafieian-Kopaei M. The neuroprotective effect of pretreatment with lavandula officinalis ethanolic extract on brain edema in rat stroke model. J Zanjan Univ Med Sci. 2014; 23(98): 41-52. [Persian]

18- Rabiei Z, Bigdeli MR, Asadi M. The Effect of Dietary Virgin Olive Oil on Brain Lipid Levels and Brain Edema in Rat Stroke Models. J Zanjan Univ Med Sci. 2013; 21(86): 56-64. [Persian]

19- Raouf Sarshoori J, Asadi MH, Mohammadi MT. Neuroprotective effects of crocin on the histopathological alterations following brain ischemia-reperfusion injury in rat. Iran J Basic Med Sci. 2014; 17(11): 895-902. [Persian]

20- Lagouri V, Boskou D. Nutrient antioxidants in oregano. Int J Food Sci Nutr. 1996; 47(6): 493-7.

21- Mecocci P, Mariani E, Cornacchiola V, Polidori MC. Antioxidants for the treatment of mild cognitive impairment. Neurol Res. 2004; 26(5): 598-602.

22- Serrano F, Klann E. Reactive oxygen species and synaptic plasticity in the aging hippocampus. Ageing Res Rev. 2004; 3(4): 431-43.

23- Dorman HD, Bachmayer O, Kosar M, Hiltunen R. Antioxidant properties of aqueous extracts from selected lamiaceae species grown in Turkey. J Agric Food Chem. 2004; 52(4): 762-70.

24- Heo HJ, Cho HY, Hong B, Kim HK, Heo TR, Kim EK, et al. Ursolic acid of Origanum majorana L. reduces Abeta-induced oxidative injury. Mol Cells. 2002; 13(1): 5-11.

25- Rokyta R, Holecek V, Pek?rkov? I, Krejcov? J, Racek J, Trefil L, et al. Free radicals after painful stimulation are influenced by antioxidants and analgesics. Neuro Endocrinol Lett. 2003; 24(5): 304-9.

Abstract *Original Article*

The effect of pre-nutrition of hydroalcoholic extract of Origanum vulgare on brain edema and neurologic deficits in a rat stroke model

Meysam Foroozandeh[1], Mohammad Reza Bigdeli[2], Mehdi Rahnema[3]

Background and Aim: Stroke is one of the most important factors of mortality and disability in the world. Free radicals are produced following ischemic stroke and they play a central role in breaking the blood-brain barrier and causing brain edema formation.

The aim of the current study was to evaluate the effect of hydro- alcoholic extract of *Origanum vulgare* on brain edema and neurologic deficit in a rat stroke model.

Materials and Methods: In this experimental study, 35 male Wistar rats were randomly divided into 5 equal groups. The first two groups (control and Sham)) received distilled water, while three treatment groups received oral Origanum vulgare extract for 30days (50,75and 100 mg/kg daily, respectively). Two hours after the last dose of *Origanum vulgare extract*, each main group underwent a 60 min middle cerebral artery occlusion. Then, the assessment of blood brain edema, and neurologic deficits analysis were done . Brain edema (brain water content) was analyzed by One-Way ANOVA using LSD method and neurologic deficits analysis by means of Mann-Whitney U, and $P<0.05$ was taken as the significant level.

Results: *Origanum vulgare* extract reduced brain edema in the experimental groups of 50 (82.49±0.47), 75 (80.89±0.63) and 100 mg/kg/day (80.80±0.66) compared to the control group (84.46±0.67). The neurologic deficit scores in the experimental groups of 75 and 100mg/kg/day, compared with control group, but neurologic deficit scores did not affect the group receiving the dose 50 mg/kg.

Conclusion: The obtained data indicate that *Origanum vulgar* extract via reduction of brain edema and neurologic deficits scorescan have a protective effect on the stroke model.

Key Words: Origanum vulgare, Stroke, Brain Edema, Neurologic Deficits, Antioxidants

Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2015; 22 (3): 209-217.

Received: April 30, 2015 Accepted: September 15, 2015

[1] *MSc in Physiology, Biology Research Center, Department of physiology, Zanjan-Branch, Islamic Azad University of Zanjan, Zanjan, Iran*

[2] *Associate Professor, Department of Physiology, Faculty of Biological Science, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran bigdelimohammadreza@yahoo.com*

[3] *Corresponding author; Associate Professor of Physiology, Biology research center, Department of physiology, Zanjan-Branch, Islamic Azad University of Zanjan, Zanjan, Iran meh_rahnema@yahoo.com*