# بررسی اثر کوارستین بر شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی سرم در آسیب ناشی از ایسکمی– ریپرفیوژن اندام تحتانی در موش صحرایی بالغ

محمدرضا غلامی[*1]، حسن احمدوند[2]، خاطره عنبری[3]، زهرا خانی پور[4]، فروزان هادی پور[5]

۱- استادیار، گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران.

۲- استاد، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران.

۳- دانشیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران.

۴- کارشناس، گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران.

۵- کارشناس، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران.

یافته / دوره هفدهم / شماره ۳ / پاییز ۹۴ / مسلسل ۶۵

## چکیده

دریافت مقاله: ۹۴/۶/۲۹ پذیرش مقاله: ۹۴/۸/۳۰

**مقدمه:** کوارستین یکی از اعضاء خانواده فلاونوئیدها می‌باشد که در سبزی‌ها، میوه‌ها، چای و در مکمل‌های غذایی یافت می‌شود. کوارستین خاصیت ضدالتهابی، آنتی باکتریال و آنتی‌اکسیدانی دارد. این مطالعه به بررسی اثر کوارستین بر روی شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی سرم در آسیب ناشی از ایسکمی-ریپرفیوژن اندام تحتانی در موش بالغ می‌پردازد.

**مواد و روش‌ها:** ۷۲ موش نر بالغ نژاد ویستار با وزن ۲۵۰-۳۰۰ گرم استفاده شد. آن‌ها به ۹ گروه هشت‌تایی تقسیم شدند. سپس شریان و ورید فمورال با استفاده از نخ سیلک ۶/۰ و فن **Slip-Knot** مسدود گردید. همه گروه‌ها به مدت ۳ ساعت ایسکمی و ریپرفیوژن برای زمان‌های مختلف ۳، ۷، ۱۴و۲۸ روز اعمال شد. در نیمی از هر گروه تجربی مقدار **۱۵۰mg/kg** کوارستین به‌صورت درون صفاقی بلافاصله بعد از ایسکمی تزریق شد. طبق زمان‌های مختلف برای هر گروه از موش‌ها خون‌گرفته شده و سپس سانتریفوژ و سرم آن‌ها برای ارزیابی سطح فعالیت آنزیم‌های **GPX،CAT، NO، POX** و **MDA** تهیه گردید.

**یافته‌ها:** مقایسه سطح سرمی فعالیت آنزیم‌های **GPX،CAT، NO، POX** و **MDA** در گروه دریافت‌کننده کوارستین نسبت با گروه کنترل نشان داد که کوارستین باعث کاهش سطح فعالیت سرمی **NO** و **POX** می‌شود.

**بحث و نتیجه‌گیری:** کوارستین با کاهش سطوح فعالیت **NO** می‌تواند آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد در فرآیند ایسکمی-ریپرفیوژن اندام تحتانی را بهبود بخشد.

**واژه‌های کلیدی:** ریپرفیوژن، اندام تحتانی، کوارستین، آنتی اکسیدان.

*آدرس مکاتبه نویسنده مسئول: خرم آباد، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریحی.

پست الکترونیک: gholami.mr@lums.ac.ir

**مقدمه**

ایسکمی یکی از شایع‌ترین آسیب‌هایی است که معمولاً به علت کاهش جریان خون و متعاقب آن کمبود اکسیژن و مواد غذایی و توقف تولید انرژی در بسترهای عروقی بافت‌ها اتفاق می‌افتد (۱). ایسکمی نقش مهمی در تولید و گسترش تغییرات پاتولوژی در نوروپاتی های مختلف ازجمله نوروپاتی اعصاب محیطی و به‌ویژه عصب سیاتیک ایفا می‌کند. در ایسکمی شدید، کمبود انرژی به اختلال در انتقال ایمپالس های عصبی و دژنراسیون فیبرهای عصبی منجر می‌شود (۲). آسیب ناشی از ریپرفیوژن یک آسیب غیرمستقیم بافتی است که متعاقب فاز ایسکمی بیشتر از ده دقیقه و برقرار شدن مجدد جریان خون به وجود می‌آید. این آسیب شدیدتر از آسیب ایسکمی است و در حقیقت بیشترین ضایعات ناشی از ایسکمی-ریپرفیوژن در این مرحله به وجود می‌آید (۳،۴)؛ بنابراین ریپرفیوژن ناهنجاری‌های پاتولوژی و فیزیولوژیک اعصاب تحت ایسکمی را بر اساس دوره ایسکمی و سطحی از عصب که موردبررسی قرار می‌گیرد تقویت می‌کند (۶،۵). عصب سیاتیک به‌عنوان قطورترین عصب بدن و بزرگ‌ترین شاخه شبکه ساکرال یکی از اعصاب محیطی مهم است که به علت موقعیت آناتومیکی خود و شاخه‌ها و ریشه‌های حسی و حرکتی‌اش همواره در معرض آسیب می‌باشد (۷). تاکنون تلاش‌های زیادی برای کاهش اثرات ایسکمی-ریپرفیوژن صورت گرفته است. اثرات فیزیولوژیک و پاتولوژی مواد زیادی ازجمله بعضی آنتی‌اکسیدان‌ها نظیر ویتامین E، ملاتونین و اسید لیپوئیک و همچنین اثر برخی از داروها مانند استاتین ها و نیز سرما به‌منظور کاهش آسیب ناشی از ریپرفیوژن عصب مورد مطالعه قرار گرفته است که البته تابه‌حال تمام اهداف مورد مطالعه را فراهم نکرده‌اند (۸،۹).

آنتی‌اکسیدان مولکولی است که از اکسیداسیون سایر مولکول‌ها ممانعت می‌کند و اکسیداسیون نیز یک واکنش شیمیایی است که سبب انتقال الکترون و یا هیدروژن از یک ماده به یک عامل اکسیدگر می‌شود. تولید گونه‌های فعال اکسیژن طی فرآیند اکسیداسیون توسط میتوکندری و انواع مختلفی از آنزیم‌ها شامل گزانتین و NADPH اکسیدازها (۱۰) و نیز سیتوکروم P450 صورت می‌گیرد (۱۱). به عبارت دیگر این آنزیم‌ها علاوه بر عملکرد اختصاصی خود دارای یک سری اثرات جانبی همچون تولید رادیکال‌های آزاد هستند که این رادیکال‌ها با شروع زنجیره‌ای از واکنش‌ها آسیب و یا مرگ سلولی را سبب می‌شوند. آنتی‌اکسیدان‌ها با مختل کردن این زنجیره‌های واکنشی از طریق تخریب رادیکال‌های آزاد و نیز مهار سایر واکنش‌های اکسیداسیون، سلول‌ها را از خطرات ناشی از رادیکال‌های آزاد محافظت می‌کنند (۱۲).

در شرایط طبیعی بین تولید و حذف رادیکال‌های آزاد تعادل وجود دارد. عدم تعادل در این فرآیندها منجر به استرس اکسیداتیو و بروز تغییرات پاتولوژی متعدد در سطح ماکروملکول‌های سلولی می‌گردد. آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی و غیر آنزیمی سیستم‌های اصلی دفاعی بدن در برابر آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد هستند. برخی از انواع آنتی‌اکسیدان‌ها عبارتند از: آسکوربیک اسید (محلول در آب)، گلوتاتیون (محلول در آب)، لیپوئیک اسید (محلول در آب)، اوریک اسید (محلول در آب)، کاروتن (محلول در چربی)، آلفا توکوفرول (محلول در چربی)، یوبیکوئینول (محلول در چربی)، ملاتونین، سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و تیوردوکسین (۱۳). آنزیم‌های کلیدی این سیستم شامل سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT) و گلوتاتیون پراکسیداز (GPx) نیتریک اکساید (No) می‌باشد (۱۴). خصوصیت مهم این آنزیم‌ها، قابل القاء بودن آن‌ها تحت شرایط استرس اکسیداتیو

است. هر آنزیم دارای یک عملکرد ویژه و منحصربه‌فرد است. آن‌ها همگی برای زنده ماندن سلول، حتی در شرایط نرمال، ضروری هستند (۱۳).

گلوتاتیون می‌تواند به طور مستقیم و یا به عنوان سوبسترای آنزیم‌های گلوتاتیون پراکسیداز و گلوتاتیون-S ترانسفراز (GST)، در سم‌زدایی پراکسید هیدروژن، لیپید هیدروپراکسیدها و ترکیبات الکتروفیلیک شرکت نماید (۱۵). واکنش رادیکال‌های آزاد با زنجیره‌های اسیدهای چرب غیراشباع فسفولیپیدها منجر به شکستن پیوندهای دوگانه آن‌ها، پراکسیداسیون و تخریب غشاهای لیپیدی می‌گردد (۱۶). کوارستین یکی از اعضاء خانواده فلاونوئیدها می‌باشد که در سبزی‌ها، میوه‌ها، چای و در مکمل‌های غذایی یافت می‌شود. همچنین کوارستین دارای خاصیت ضدالتهابی، آنتی باکتریال و آنتی‌اکسیدانی دارد (۱۷). مالون دی‌آلدئید (MDA)، یکی از آلدئیدهای مهم ناشی از پراکسیداسیون لیپیدهای غشاء می‌باشد (۱۴). پاراکسوناز (PON1) در کبد سنتز می‌شود و همراه با HDL به پلاسما منتقل می‌شود. به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان از اکسیداسیون LDL جلوگیری می‌کند. غلظت سرمی آن به‌وسیله عوامل التهابی و سطوح LDL اکسیدشده در سرم تغییر می‌یابد (۱۸،۱۹).

کوارستین در جلوگیری از سرطان و بیماری‌های قلبی عروقی به کار می‌رود (۲۰،۲۱). با توجه به اثرات مثبت کوارستین به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان در کاهش آسیب ناشی از ایسکمی-ریپرفیوژن ما بر آن شدیم که اثرات این آنتی‌اکسیدان را در کاهش آسیب ناشی از ایسکمی-ریپرفیوژن عصب سیاتیک از طریق بررسی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی سرم مانند GPX،CAT، NO، POX و MDA مورد بررسی قرار دهیم.

## مواد و روش‌ها

تعداد ۷۲ سر موش صحرایی ویستار با وزن بین ۳۰۰-۲۵۰ گرم انتخاب شد و به ۹ گروه ۸ تایی تقسیم شدند. رتها در قفسه‌های جداگانه در حرارت ۲۲ درجه سانتی‌گراد در حیوان خانه نگهداری شدند. ۱۲ ساعت در معرض نور ۱۲ ساعت در تاریکی قرار گرفتند و با غذای استاندارد رت تغذیه شدند. رتها از یک هفته قبل از انجام آزمایش جهت تطابق با محیط در آزمایشگاه نگهداری شدند. مطالعات انجام‌شده در تمام گروه‌ها طی زمان‌های یکسان به عمل آمد.

گروه‌بندی رت ها به صورت زیر است.

گروه ۱: گروه کنترل (بدون ایسکمی-ریپرفیوژن)

گروه ۲: ۳ ساعت ایسکمی و ۷۲ ساعت ریپرفیوژن و بدون تزریق کوارستین

گروه ۳: ۳ ساعت ایسکمی و ۷۲ ساعت ریپرفیوژن همراه با تزریق ۱۵۰ mg/kg کوارستین

گروه ۴: ۳ ساعت ایسکمی و ۷ روز ریپرفیوژن و بدون تزریق کوارستین

گروه ۵: ۳ ساعت ایسکمی و ۷ روز ریپرفیوژن همراه با تزریق ۱۵۰ mg/kg کوارستین

گروه ۶: ۳ ساعت ایسکمی و ۱۴ روز ریپرفیوژن و بدون تزریق کوارستین

گروه ۷: ۳ ساعت ایسکمی و ۱۴ روز ریپرفیوژن همراه با تزریق ۱۵۰ mg/kg کوارستین

گروه ۸: ۳ ساعت ایسکمی و ۲۸ روز ریپرفیوژن و بدون تزریق کوارستین

گروه ۹: ساعت ایسکمی و ۲۸ روز ریپرفیوژن همراه با تزریق ۱۵۰ mg/kg کوارستین

گروه‌های ۲، ۴، ۶ و ۸ در بالا به عنوان گروه کنترل شناخته می‌شوند و بجای کوارستین، نرمال سالین به آن‌ها

تزریق شد. گروه‌های ۲ تا ۹ طبق متد آقای سارای و همکاران (۲۲) تحت جراحی ایسکمی-ریپرفیوژن قرار گرفتند. به این ترتیب که با دوز ۷۵-۱۰۰mg/kg کتامین و ۵-۱۰mg/kg زیلازین رتها را بیهوش کرده و برای عمل جراحی آماده شدند. پس از ۳ ساعت ایسکمی، به مدت ۳، ۷، ۱۴ و ۲۸ روز تحت ریپرفیوژن قرار گرفتند. نرمال سالین و کوارستین (به ترتیب در گروه‌های کنترل و آزمایش) هر دو به‌صورت داخل صفاقی (IP) و در ابتدای مرحله ریپرفیوژن تزریق شد. روش ایجاد ایسکمی به این صورت است که در محل اتصال اندام تحتانی به تنه، ناحیه جلویی را تراشیده و پس از ضدعفونی با یک برش اینگوینال شریان و ورید فمورال را با دقت از عصب فمورال جدا کرده در معرض دید قرار داده شد و سپس شریان و ورید مذکور با استفاده از نخ سیلک ۶/۰ و فن Split-Knot (۸) به مدت ۳ ساعت مسدود شد. بعد از ۳ ساعت گره را بازکرده و خون‌رسانی بافت مجدد برحسب زمان‌های مختلف ریپرفیوژن که در بالا به آن‌ها اشاره شد برقرار گردید.

به روش الایزا میزان شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی سرم از قبیل GPX،CAT، NO، POX و MDA اندازه‌گیری می‌شود. برای تفسیر نتایج از آزمون آماری من ویتنی و تست‌های مکمل استفاده شد. در قدم اول با استفاده از آزمون من ویتنی هر گروه که دارو گرفته بود با گروه متناظرش مقایسه شد، مثلاً گروه ۲ (۳ ساعت ایسکمی و ۳ روز ریپرفیوژن بدون دریافت کوارستین) با گروه ۳ (۳ ساعت ایسکمی و ۳ روز ریپرفیوژن همراه با دریافت کوارستین)، گروه ۴ و ۵، گروه ۶ و ۷ و گروه ۸ و ۹. در قدم بعدی با استفاده از آزمون کروسکال-والیس که فرضیه یکسان بودن تأثیر عوامل در ۹ گروه آزمایش را رد می‌نماید مورد آنالیز قرار می‌گیرد. این آزمون یک آزمون ناپارامتری بوده و به مقایسه میانه پاسخ‌ها در گروه‌های مختلف می‌پردازد. جهت تعیین گروه‌هایی که با یکدیگر اختلاف آماری معنی‌دار دارند از مقایسه چندگانه مربوط به این آزمون استفاده می‌شود. در این مقایسه‌ها احتمال سطح خطای کلی برابر ۰/۰۵ در نظر گرفته می‌شود.

## یافته‌ها

غلظت پلاسمایی GPX با استفاده از آزمون من ویتنی در گروه اصلی که دارو دریافت کرده‌اند در مقایسه با گروه کنترل متناظرشان بررسی و تفاوت‌ها از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. جزئیات در جدول ۱ ارائه گردیده است.

**جدول ۱. مقایسه غلظت پلاسمایی GPX در زمان‌های مختلف ایسکمی- ریپرفیوژن همراه بدون تزریق کوارستین**

| گروه‌های مطالعه | غلظت پلاسمایی GPX | | P-value |
|---|---|---|---|
| | میانگین±انحراف معیار | میانگین رتبه‌ها | |
| روز ۳ ریپرفیوژن با تزریق کوارستین | ۱۱۹۶/۳±۲۰۸/۹ | ۳ | ۰/۱۱ |
| روز ۳ ریپرفیوژن بدون تزریق کوارستین | ۱۳۹۲/۹±۱۴۵/۵ | ۶ | |
| روز ۷ ریپرفیوژن با تزریق کوارستین | ۱۰۱۷/۵±۱۲۴/۳ | ۳/۷۵ | ۰/۴۸ |
| روز ۷ ریپرفیوژن بدون تزریق کوارستین | ۱۱۰۲/۵±۶۶۹/۱ | ۵/۲۵ | |
| روز ۱۴ ریپرفیوژن با تزریق کوارستین | ۱۳۰۳/۵±۲۷۱/۲ | ۳/۷۵ | ۰/۴۸ |
| روز ۱۴ ریپرفیوژن بدون تزریق کوارستین | ۱۴۱۰/۳±۱۴۵/۱ | ۵/۲۵ | |
| روز ۲۸ ریپرفیوژن با تزریق کوارستین | ۱۳۶۸/۲±۲۶۰/۱ | ۲/۷۵ | ۰/۰۵۷ |
| روز ۲۸ ریپرفیوژن بدون تزریق کوارستین | ۱۶۶۳/۱±۷۵/۹ | ۶/۲۵ | |

غلظت پلاسمایی NO با استفاده از آزمون من ویتنی در گروه‌های اصلی درمان شده با کوارستین با گروه کنترل متناظرشان مقایسه و فقط غلظت پلاسمایی NO بین گروه ۹ (درمان شده یا کوارستین) نسبت به گروه ۸ (کنترل در روز ۲۸ ریپرفیوژن) از لحاظ آماری معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۲) (جدول ۲).

**جدول ۲. مقایسه غلظت پلاسمایی NO در زمان‌های مختلف ایسکمی – ریپرفیوژن همراه و بدون تزریق کوارستین**

| گروه‌های مطالعه | غلظت پلاسمایی NO | | P-value |
|---|---|---|---|
| | میانگین±انحراف معیار | میانگین رتبه‌ها | |
| روز ۳ ریپرفیوژن با تزریق کوارستین | ۱/۴۷±۰/۶ | ۶/۵ | ۰/۹۹ |
| روز ۳ ریپرفیوژن بدون تزریق کوارستین | ۱/۳۰±۰/۲۵ | ۶/۵ | |
| روز ۷ ریپرفیوژن با تزریق کوارستین | ۱/۶۳±۰/۳۴ | ۶ | ۰/۶۹ |
| روز ۷ ریپرفیوژن بدون تزریق کوارستین | ۱/۶۹±۰/۶۲ | ۷ | |
| روز ۱۴ ریپرفیوژن با تزریق کوارستین | ۱/۲۳±۰/۵۲ | ۴/۸۳ | ۰/۱۳ |
| روز ۱۴ ریپرفیوژن بدون تزریق کوارستین | ۱/۶۲±۰/۴۵ | ۸/۱۷ | |
| روز ۲۸ ریپرفیوژن با تزریق کوارستین | ۱/۱۸±۰/۲۵ | ۳/۵ | ۰/۰۰۲* |
| روز ۲۸ ریپرفیوژن بدون تزریق کوارستین | ۱/۸۰±۰/۲۱ | ۹/۵ | |

* اختلاف معنی دار از لحاظ آماری

مقایسه غلظت پلاسمایی POX با استفاده از آزمون من ویتنی بین گروه‌های درمان شده با کوارستین و گروه کنترل متناظر نشان می‌دهد که غلظت پلاسمایی POX بین گروه ۵ با گروه ۴(P<۰/۰۰۱)، گروه ۷ با گروه ۶ (P<۰/۰۰۱)، گروه ۹ با گروه ۸ از لحاظ آماری معنی‌دار بود (P<۰/۰۰۱) (جدول ۳).

**جدول ۳. مقایسه غلظت پلاسمایی POX در زمان‌های مختلف ایسکمی- ریپرفیوژن همراه و بدون تزریق کوارستین**

| گروه‌های مطالعه | غلظت پلاسمایی POX | | P-value |
|---|---|---|---|
| | میانگین±انحراف معیار | میانگین رتبه‌ها | |
| روز ۳ ریپرفیوژن با تزریق کوارستین | ۱۸/۴±۱۲/۱ | ۱۱/۶ | ۰/۴۳ |
| روز ۳ ریپرفیوژن بدون تزریق کوارستین | ۱۰/۱±۲/۲ | ۹/۴ | |
| روز ۷ ریپرفیوژن با تزریق کوارستین | ۸۴/۹±۱۲/۱ | ۶ | <۰/۰۰۱* |
| روز ۷ ریپرفیوژن بدون تزریق کوارستین | ۱۱۴/۸±۱۱/۱ | ۱۵ | |
| روز ۱۴ ریپرفیوژن با تزریق کوارستین | ۸۵/۹±۱۴/۷ | ۵/۶ | <۰/۰۰۱* |
| روز ۱۴ ریپرفیوژن بدون تزریق کوارستین | ۱۲۷/۷±۱۰/۴ | ۱۵/۴ | |
| روز ۲۸ ریپرفیوژن با تزریق کوارستین | ۱۳۵/۸±۷ | ۱۵/۴ | <۰/۰۰۱* |
| روز ۲۸ ریپرفیوژن بدون تزریق کوارستین | ۱۲۴/۷±۲/۸ | ۵/۶ | |

* اختلاف معنی دار از لحاظ آماری

مقایسه غلظت پلاسمایی MDA با استفاده از آزمون من ویتنی بین گروه‌های درمان شده با استفاده از کوارستین در مقایسه با گروه کنترل متناظرشان از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (جدول ۴).

**جدول ۴. مقایسه غلظت پلاسمایی MDA در زمان‌های مختلف ایسکمی- ریپرفیوژن همراه و بدون تزریق کوارستین**

| گروه‌های مطالعه | غلظت پلاسمایی MDA | | P-value |
|---|---|---|---|
| | میانگین±انحراف معیار | میانگین رتبه‌ها | |
| روز ۳ ریپرفیوژن با تزریق کوارستین | ۲۰/۷±۱۶/۹ | ۳ | ۰/۱۱ |
| روز ۳ ریپرفیوژن بدون تزریق کوارستین | ۷۰/۷±۴۵/۱ | ۶ | |
| روز ۷ ریپرفیوژن با تزریق کوارستین | ۳۵/۴±۱۱/۵ | ۵ | ۰/۶۸ |
| روز ۷ ریپرفیوژن بدون تزریق کوارستین | ۲۹/۷±۱۲/۱ | ۴ | |
| روز ۱۴ ریپرفیوژن با تزریق کوارستین | ۳۳/۹±۱۰/۵ | ۵/۲۵ | ۰/۴۸ |
| روز ۱۴ ریپرفیوژن بدون تزریق کوارستین | ۲۷/۷±۶/۹ | ۳/۷۵ | |
| روز ۲۸ ریپرفیوژن با تزریق کوارستین | ۴۸/۸±۱۸/۶ | ۶ | ۰/۱۱ |
| روز ۲۸ ریپرفیوژن بدون تزریق کوارستین | ۳۱/۳±۵/۷ | ۳ | |

غلظت پلاسمایی کاتالاز با استفاده از آزمون من ویتنی در گروه ۳ نسبت به گروه ۲ (P=۰/۳۳)، در گروه ۵ نسبت به گروه ۴ (P=۰/۳۳)، در گروه ۷ نسبت به گروه ۶ (P=۰/۳۳) و در گروه ۹ نسبت به گروه ۸ (P=۰/۶۶) از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (جدول ۵).

**جدول ۵. مقایسه غلظت پلاسمایی کاتالاز در زمان‌های مختلف ایسکمی- ریپرفیوژن همراه و بدون تزریق کوارستین**

| گروه‌های مطالعه | غلظت پلاسمایی CAT | | P-value |
|---|---|---|---|
| | میانگین±انحراف معیار | میانگین رتبه‌ها | |
| روز ۳ ریپرفیوژن با تزریق کوارستین | ۱/۷۴±۲ | ۱/۵ | ۰/۳۳ |
| روز ۳ ریپرفیوژن بدون تزریق کوارستین | ۱۱۲/۸±۱۳۹/۸ | ۳/۵ | |
| روز ۷ ریپرفیوژن با تزریق کوارستین | ۱/۵±۱/۸ | ۱/۵ | ۰/۳۳ |
| روز ۷ ریپرفیوژن بدون تزریق کوارستین | ۹۴/۲±۲۷ | ۳/۵ | |
| روز ۱۴ ریپرفیوژن با تزریق کوارستین | ۱۴/۶±۲۰/۲ | ۱/۵ | ۰/۳۳ |
| روز ۱۴ ریپرفیوژن بدون تزریق کوارستین | ۵۴/۹±۲۵/۵ | ۳/۵ | |
| روز ۲۸ ریپرفیوژن با تزریق کوارستین | ۳۸/۹±۳۵/۷ | ۳ | ۰/۶۶ |
| روز ۲۸ ریپرفیوژن بدون تزریق کوارستین | ۲۱/۱±۲۹/۴ | ۲ | |

## بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر، کوارستین روی سطوح فعالیت MDA، GPX و CAT در گروه درمان شده با کوارستین در روزهای ۳، ۷، ۱۴ و ۲۸ ریپرفیوژن تأثیر داشت اما در مقایسه با گروه‌های کنترل متناظر، این تفاوت‌ها معنی‌دار نبودند؛ اما کوارستین باعث کاهش سطوح فعالیت NO و افزایش سطوح فعالیت POX شد که از این طریق کوارستین می‌تواند آسیب ناشی از ایسکمی-ریپرفیوژن در اندام‌ها به ویژه اندام پسین را کاهش دهد. ایسکمی-ریپرفیوژن باعث آسیب‌های موضعی و سیستمیک در ظرفیت عملکردی در بافت‌های ایسکمیک می‌شود. بر اساس مطالعات انجام‌شده در زمینه ایسکمی-ریپرفیوژن، اثرات مفید بعضی از مواد آنتی‌اکسیدان مانند ملاتونین، ویتامین E، آلوپورینول و آلفا لیپوئیک اسید در بهبودی آسیب ناشی از ایسکمی-ریپرفیوژن اعصاب محیطی بخصوص عصب سیاتیک ثابت شده است. استفاده از آنتی‌اکسیدان‌های مختلف مانند سیمواستاتین آسیب‌های ناشی از ریپرفیوژن را کاهش می‌دهد. همان‌طور که قبلاً ذکر شد کوارستین دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی قوی می‌باشد. اثرات آنتی‌اکسیدانی کوارستین در مطالعات متعدد به اثبات رسیده است. به‌عنوان‌مثال پراتر و همکاران در سال ۲۰۰۸ بیان نمودند که تجویز کوارستین با دوز پایین ۶۶ میلی‌گرم و دوز بالای ۳۳۳ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن در جیره موش‌های سفید کوچک آبستن، ناهنجاری‌های جنینی ناشی از متیل نیتروز اوره را کاهش می‌دهد (۲۳). در مطالعه‌ای که توسط لیانگ و همکاران در سال ۲۰۰۹ صورت گرفته است بیان‌شده که اضافه نمودن کوارستین با دوز ۶۶ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن در جیره غذایی موش‌های سفید کوچک، ناهنجاری‌های اسکلتی جنینی ناشی از جیره با دوز بالای چربی‌های اشباع‌شده را کاهش می‌دهد (۲۴). در مطالعه ما کوارستین باعث کاهش سطح NO شده که از این طریق کوارستین می‌تواند آسیب ناشی از ایسکمی-ریپرفیوژن در اندام تحتانی را کاهش دهد. این آنزیم‌ها جزیی از آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی هستند که به‌عنوان پاک‌کننده‌های رادیکال‌های آزاد شناخته‌شده‌اند، این سیستم مسئول محافظت بافت‌ها در برابر اثرات مضر ROS است و باعث تبدیل رادیکال‌های آزاد اکسیژن به آب و اکسیژن می‌شود. در مطالعه در دست چاپ دیگری از ما نشان داده شده که سلنیوم با کاهش سطح سرمی NO و افزایش سطح سرمی GPX و POX می‌تواند آسیب‌های ناشی از استرس اکسیداتیو را کاهش دهد. در مطالعه ما نیز نشان داده شده که کوارستین باعث کاهش سطح NO و افزایش سطح POX می‌شود و از این طریق کوارستین می‌تواند آسیب‌های ناشی از استرس اکسیداتیو را کاهش دهد. کوارستین با تحت تأثیر قرار دادن سطوح آنزیمی NO و POX می‌تواند از آسیب‌های ناشی از ROS جلوگیری کند که این اثرات ناشی از خاصیت آنتی‌اکسیدانی کوارستین است. در مطالعه‌ی دویودی و همکاران در سال ۲۰۱۱ بیان‌شده که تجویز کوارستین با دوز ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت خوراکی استرس اکسیداتیو ناشی از آرسنیک را در موش صحرایی کاهش می‌دهد (۲۵). در مطالعه لیو و همکاران در سال ۲۰۱۰ بیان شده است که کوارستین استرس اکسیداتیو ناشی از الکل در سلول‌های کبدی موش‌های صحرایی را کاهش می‌دهد (۲۶). در مطالعه‌ای که توسط اورسولیک و همکاران در سال ۲۰۱۱ انجام‌گرفته بیان شده است که تجویز روزانه ۵۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن کوارستین به‌صورت داخل صفاقی به مدت ۷ روز، استرس اکسیداتیو ناشی از آلوکسان در موش‌های سفید کوچک دیابتی را کاهش داده است (۲۷). در مطالعه عبدالمعاتی و همکاران در سال ۲۰۱۰ بیان‌شده است که تجویز کوارستین با دوز ۱۵ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت داخل صفاقی به مدت سه روز استرس اکسیداتیو ناشی از استرپتوزوتوسین را

کاهش و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان را افزایش می‌دهد و از هیپرگلیسمی جلوگیری می‌کند (۲۸). در مطالعه ما نیز مشاهده شد که کوارستین باعث کاهش سطح NO می‌شود و از این طریق باعث محافظت بافت‌ها در برابر آسیب‌های ناشی از ایسکمی-ریپرفیوژن می‌شود.

در پایان کوارستین با کاهش سطوح فعالیت NO می‌تواند آسیب ناشی از ایسکمی-ریپرفیوژن در اندام تحتانی را کاهش دهد. به نظر می‌رسد تجویز همزمان کوارستین همزمان با ایجاد آسیب می‌تواند از شدت آسیب ناشی از ایسکمی-ریپرفیوژن کم کرده و سلول‌ها و بافت را در مقابل اثرات تخریبی رادیکال‌های آزاد از جمله NO محافظت کند.

## تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی لرستان بخاطر حمایت‌های مالی اعلام می دارند.

## References


1. Robbins S. Pathologic basis of disease. Seventh ed. Philadelphia, Williams & Wilkins; 2004, pp 591-610 .
2. Kihara M, Schmelzer JD, Kihara Y, Smithson IL, Low PA. Efficacy of limb cooling on the salvage of peripheral nerve from ischemic fiber degeneration. Muscle Nerve. 1996; 19: 203-209.
3. Aust N. Ischemia-reperfusion injury to the intestine. z j surg. 1998; 68: 554-613.
4. Milcan A, Arslan E, Bagdatoglu OT, et al. The effect of alprostadil on ischemia-reperfusion injury of peripheral nerve in rats. Pharmacol Res. 2004; 49: 67-72.
5. Gray C, Nukada H, Jackson DM, McMorran PD, Wu A, Ma F. Neuroprotective effects of nitrone radical scavenger S-PBN on reperfusion nerve injury in rats. Brain Res. 2003; 982: 179-185.
6. McCord JM. Oxygen-drived free radicals in post ischemic injury. N Engl J Med. 1985; 312: 159-163.
7. Warwick W, Bannister D. Gray Anatomy. 39th ed. London: Churchill Livingstone; 2005.
8. Iida H, Schmelzer JD, Schmeichel AM, Wang Y, Low PA. Peripheral nerve ischemia: reperfusion injury and fiber regeneration. Exp Neurol. 2003; 184: 997-1002.
9. Sayan H, Ozacmak VH, Ozen OA, et al. Beneficial effects of melatonin on reperfusion injury in rat sciatic nerve. J Pineal Res. 2004; 37: 143-148.
10. Mitsui Y, Schmelzer JD, Zollman PJ, Kihara M, Low PA. Hypothermic neuroprotection of peripheral nerve of rats from ischaemia-reperfusion injury. Brain.1999; 122: 161-169.
11. Esterbauer H, Schaur RJ, Zoliner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malondialdehyde and related aldehydes. Free Radical Biol Med. 1991; 11: 81-128.
12. John S, Kale M, Rathore N, Bhatnagar D. Protective effect of vitamine E in dimethoate and malathion induced oxidative stress in rat erythrocytes. J Nut Biochem. 2001; 12: 500-504.
13. Jafari M. Dose- and time-dependent effects of sulfur mustard on antioxidant system in liver and brain of rat. Toxicol. 2007; 231: 30-39.
14. National Honey Board. Honey-Health and Therapeutic Qualities: Longmount, Co. 2009.
15. Gill-Sharma MK, D'Souza S, Parte P, Balasinor N, Choudhary J, Manjramkar DD, Aleem M, Juneja HS. Effect of oral tamoxifen on semen characteristics and serum hormone profile in male bonnet monkeys. Contraception. 2003; 67(5): 409-413.
16. Abdul-Ghani A, Dabdoub N, Muhammad R, Abdul-Ghani R, Qazzaz M. Effect of Palestinian Honey on Spermatogenesis in Rats. J Med Food. 2008; 11 (4): 799-802.
17. Kessopoulou E, Powers HJ, Sharma KK, Pearson MJ,Russell JM,Cooke ID, Barratt CL. A double-blind randomized placebo cross-over controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species associated male infertility. Fertil steril. 1995: 64; 825-883.
18. Bergmeier C, Siekmeier R, Gross W. Distribution spectrum of paraoxonase

activity in HDL fractions. Clin Chem. 2004; 50 (12): 2309-2315.
19. Li HL, Liu DP, Liang CC. Paraoxonase gene polymorphisms, oxidative stress, and diseases. JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE. 2003: 81(12): 766-779.
20. Navarová J, Ujházy E, Dubovický M. Protective effect of the antioxidant stobadine against cyclophosphamide and irradiation induced oxidative stress. Gen Physiol Biophys. 1999; 18: 112-119.
21. Boots AW, Haenen GR, Bast A. Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. European Journal of Pharmacology. 2008; 13: 325-337.
22. Saray A, Apan A, Kisa U. Free radical-induced damage in experimental peripheral nerve injection injury. J Reconstr Microsurg. 2003; 19: 401-406
23. Prater MR, Zimmerman KL, Lee Ward D, Holladay SD. Reduced birth defects caused by maternal immune stimulation in methylnitrosourea-exposed mice Association with placental improvement. Birth Defects Research. 2004; 70(11): 862-869.
24. Liang C, Oest ME, Jones JC, Prater MR. Gestational high saturated fat diet alters C57BL/6 mouse perinatal skeletal formation. Birth Defects Research (Part B). 2009; 86: 362-369.
25. Dwivedi N, Flora SJS. Dose dependent efficacy of quercetin in preventing arsenic induced oxidative stress in rat blood and liver. Journal of Cell and Tissue Research. 2011; 11(1): 2506-2611.
26. Liu S, Hou W, Yao P, Zhang B, Sun S, Nussler AK, Liu L. Quercetin protects against ethanol-induced oxidative damage in rat primary hepatocytes. Toxicology in Vitro. 2010; 24: 516-522.
27. Orsoloic N, Gajski G, Garaj-Vrhovac V, Dikic D, Prskalo ZS, Sirovina D. DNA-protective effects of quercetin or naringenin in alloxan-induced diabetic mice. European Journal of Pharmacology. 2011; 656: 110-118.
28. Abdelmoaty MA, Ibrahim MA, Ahmed NS, Abdelaziz MA. Confirmatory studies on the antioxidant and antidiabetic effect of quercetin in rats. Indian Journal of Clinical Biochemistry. 2010; 25(2): 188-192.