ORIGINAL ARTICLE

Neuroprotective Effects of Berberine After Severe Traumatic Brain Injury in Male Rats: The Role of IL-1β and IL 10

Siavash Anbai[1],
Farzin Niazi[2],
Ali Siahposht-Khachaki[3],
Labkhand Sefidari[4],
Davood Farzin[5]

[1] Resident in Neurosurgery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2] PhD Student in Pharmacology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3] Assistant Professor, Departments of Physiology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] General Practitioner, Ramsar Campus, Mazandaran University of Medical Sciences, Ramsar, Iran
[5] Professor, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received November 4, 2021 ; Accepted December 5, 2021)

Abstract

Background and purpose: Traumatic brain injury (TBI) is the leading cause of death in young people. Berberine is a flavonoid rich in barberries and many traditional Iranian herbal remedies that could be used in treatment of neurodegenerative diseases. These properties make it a viable treatment for neurodegenerative diseases. Therefore, this study intended to investigate the neuroprotective activity of berberine in animal model of traumatic brain injury.

Materials and methods: Thirty minutes after induction of traumatic brain injury by Marmarou free fall method, Wistar rats received berberine (10, 20 and 50mg/kg i.p.). Cerebrospinal fluid (CSF) was collected from cisterna magna after behavioral tests to evaluate the levels of a proinflammatory cytokine (IL-1β) and anti-inflammatory cytokine (IL-10).

Results: According to current results, TBI can cause decline in Veterinary coma scale, cerebral edema, Blood-Brain Barrier dysfunction, vesibulomotor impairment, and alteration of cytokines in favor of inflammation in CSF. Nevertheless, administration of berberine in 10 and 20mg/kg can attenuate these findings. Also, beberine (20 mg/kg) effectively increased IL-10 and decreased IL-1β in CSF. All findings were more noticeable at 20mg/kg berberine ($P < 0.001$).

Conclusion: Our study showed that berberine had neuroprotective effects on the brain and was able to affect the consequences of brain trauma. Also, it is suggested that at least some of these neuroprotective effects are mediated by modulation in the path of inflammatory factors in the brain.

Keywords: berberine, traumatic brain injury, neuroprotection, neuroinflammation, rat

J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 31 (204): 1-13 (Persian).

*** Corresponding Author: Ali Siahposht –Khachaki -** Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: a.siahposht@mazums.ac.ir)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-26]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و یکم شماره 204 دی سال 1400 (13-1)

اثرات محافظت نورونی بربرین بعد از القاء ضربه مغزی شدید در موش صحرایی نر: نقش IL-1β و IL-10

سیاوش انبئی[1]
فرزین نیازی[2]
علی سیاه پشت خاچکی[3]
لبخند سفیداری[4]
داود فرزین[5]

چکیده

سابقه و هدف: ترومای مغزی بیش‌ترین عامل مرگ و میر در بین جوانان است. بربرین فلاونوئیدی است که در میوه زرشک و بسیاری از گیاهان مورد استفاده در طب سنتی ایران به وفور یافت می گردد و می تواند برای درمان بیماری های نورودژنراتیو استفاده شود بنابراین در این مطالعه اثرات محافظت نورونی بربرین بعد از القاء ترومای مغزی در موش صحرایی بررسی شد.

مواد و روش‌ها: موش‌های صحرایی نژاد ویستار دوزهای مختلفی از بربرین (10، 20، 40 میلی گرم بر کیلوگرم) را به صورت داخل صفاقی نیم ساعت بعد از القاء ضربه مغزی به روش مارمارو دریافت کردند. بعد از تست‌های رفتاری، مایع مغزی- نخاعی حیوانات جهت بررسی میزان سایتوکاین‌های التهابی و ضد التهابی IL-1β و IL-10 به روش الایزا از ناحیه سیسترنا مگنا جمع‌آوری شد.

یافته‌ها: یافته‌ها نشان داد که ضربه مغزی ناشی از تروما سبب ادم مغزی و تخریب سد خونی مغزی و تغییرات در نمرات نورولوژیکی و تعادلی حیوان و افزایش چشم‌گیر IL-1β و کاهش IL-10 شد تجویز بربرین در دوزهای 10 و 20 میلی‌گرم برکیلوگرم توانست این اختلالات را نسبت به گروه‌کنترل برطرف کند، که در دوز 20 میلی‌گرم این تغییرات آشکارتر بوده است ($P < 0/001$).

استنتاج: نتایج نشان داد که بربرین دارای اثرات محافظت نورونی در مغز بوده و بنابراین توانسته است روی پیامدهای ترومای مغزی اثر بگزارد و همچنین احتمال می رود که بخشی از این اثرات نوروپروتکتیو آن از طریق تعدیل در مسیر فاکتورهای التهابی مغز صورت پذیرد.

واژه های کلیدی: بربرین، ترومای مغزی، محافظت نورونی، التهاب عصبی، موش صحرایی

مقدمه

تصادفات وسایل نقلیه و سقوط از علل شایع آسیب ترومایی مغزی (TBI(Traumatic Brain Injury است(1). آسیب اولیه به نیروی مکانیکی به کار برده شده بر روی مغز نسبت داده می‌شود، در حالی‌که آسیب‌های ثانویه

مولف مسئول: علی سیاه پشت خاچکی ساری: کیلومتر 17 جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی E-mail: a.siahposht@mazums.ac.ir
1. دستیار جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
2. دانشجوی دکترای تخصصی فارماکولوژی ، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
3. استادیار، گروه فیزیولوژی ، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دانشکده پزشکی ، ساری، ایران
4. پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دانشکده پردیس خودگردان رامسر، رامسر، ایران
5. استاد، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : 1400/8/12 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :1400/8/23 تاریخ تصویب :1400/9/14

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-26]

شامل آبشاری(Cascade) از حوادث عروقی، سلولی و شیمیایی از قبیل التهاب ، استرس اکسیداتیو، آپوپتوزیس، نکروز و اتوفاژی می‌باشد(2). آسیب ثانویه به فاصله چند ساعت تا ماه‌ها بعد از ضربه‌ی اولیه به وقوع می‌پیوندد و باعث تغییرات نوروشیمیایی، متابولیک و سلولی می‌شود. به‌طور کل آسیب ثانویه شامل عدم تعادل و هومئوستاز یونی، افزایش رهایش نوروترنسمیترها، اختلال در عملکرد میتوکندری[1]، پراکسیداسیون لیپیدها (افزایش رادیکال‌های آزاد) وتخریب غشایی است(5-3). بربرین (Berberine:BBR) یک ترکیب طبیعی مشهور است که در گیاهانی چون زرشک وگیاهان تیره آلاله یافت می‌شود. بوته زرشک در اکثر جاها رویش دارد، بومی جنوب شرقی کانادا و شرق ایالات متحده آمریکا است و استفاده سنتی دارد(6) در ایران هم در قسمت شرقی و مرکزی ایران به وفور یافت می‌شود. جذب روده‌ای ضعیفی دارد و بلافاصله توسط کبد بعد از مصرف خوراکی متابولیزه می‌شود ولی می‌تواند در سد خونی مغزی نفوذ کند و برای برهم‌کنش با نورون‌ها در هیپوکمپ تجمع پیدا کند. به عنوان یک آلکالوئیدآمینی به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌گردد(8،7). بربرین دارای اثرات درمانی روی طیف وسیع از بیماری‌ها می‌باشد در درمان هیپرتروفی قلب(9)، در بیماری التهابی و عروقی(10)، مقاومت به انسولین(11)، هیپر لیپیدمیا(12)، سرطان پستان(13)، و غیره موثر می‌باشد. اما چیزی که نباید نادیده گرفته شود، اثرات درمانی بربرین روی بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی می‌باشد از قبیل بیماری آلزایمر(14)، پارکینسون، سکته‌های ایسکمی مغزی(16،15) که نشان می‌دهد دارای اثرات ضد سمیت عصبی، ضد بیماری‌های روانی و شناختی وخصوصیات فارماکولوژیکی ضد بیماری‌های نورودژنراتیو میباشد. حتی در سیستم پاداشی مغز نیز BBR سبب مهار اثرات ریواردی مورفین، کوکائین و الکل شده است همه این مدارک نشان‌دهنده نقش محافظت نورونی BBR بر روی حافظه و یادگیری در ترومای مغزی منتشره می‌باشد که از طریق سرکوب فاکتورهای التهابی، آنژیوژنز و آپوپتوز اعمال می‌شود(17). در ایسکمی مغزی BBR سبب محافظت نورونی ازطریق مهار آپوپتوز و درکنار آن فعال‌کردن مسیرهای سیگنال‌دهی PI3K/Akt می‌گردد و این اثرات ضد آپوپتوزی BBR از طریق کاهش فعالیت میکروگلیال‌ها و واکنش آستروگلیوزیس به انجام می‌رسد که با ایجاد التهاب در مغز مرتبط هستند(18). به‌علاوه، BBR یک سرکوب‌کننده قوی التهاب عصبی می‌باشد که به شدت فعالیت NF-κB را مهار می‌کند که احتمال می‌رود مسیر سیگنال‌دهی PI3K/PKB and MAPK(p38 and ERK1/2) را بلاک نماید(19). بربرین جراحت ایسکمیک مغزی را بعد از بستن شریان مغزی میانی کاهش می‌دهد که این اثر از طریق افزایش فعالیت سیگنال‌دهی Akt/GSK و کاهش بیان NF-κB به وقوع می‌پیوندد و بنابراین هردو اثر آنتی‌آپوپتوز وضد التهابی را دارا می‌باشد(20). BBR جراحت مغزی ناشی از ترومـا را به جای اثر نوروپروتکتیو مستقیم، به‌وسیله محدودیت تولید واسطه‌های التهابی از سلول‌های گلیال کاهش می‌دهد(21). ازطریق تنظیم سایتوکاین‌های پیش التهابی و سایتوکاین‌های ضد التهاب BBR برای مقابله کردن با ایسکمی موضعی مغزی و جراحت‌های نورونی عملکرد نوروپروتکشن خود را اعمال می‌نماید(22). علاوه بر کاهش بیان سایتوکاین‌های التهاب‌زا (TNFα,IL-1β, IL-6) BBR سبب تنظیم کاهشی PS-or IFN-γ-، iNOS، NO و COX-2 in BV-2 از طریق AMPK در سلول‌های میکروگلیال می‌شود و از این طریق نسبت AMP/ATP (انرژی) سلول را مانیتور می‌نماید(23). اگر چه گزارش شده که بربرین شاید سبب افزایش IL-1β و iNOS در رت‌های آلزایمری نیز شود(24). این نتیجه هم نشان می‌دهد که برای اثرات ضد التهابی بربرین جای بحث وجود دارد و باید کار بیش‌تری انجام شود. فعالیت مسیر PI3K/Akt و مسیر MAPK به همراه مهار بیان NF-κB برای رفتارهای ضد التهابی BBR برای مقابله با تخریب نورونی ضروری هستند. سایتوکاین‌های التهاب زا نظیر

1. Mitochondrial Dysfunction

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-26]

IL-1β و iNOS توسط BBR برای کنترل پیشرفت التهاب تنظیم می‌شوند. با توجه به اینکه بربرین دارای اثرات محافظت نورونی (نوروپروتکتیو)، ضد التهابی، ضد آپوپتوز است، بنابراین در این مطالعه اثر محافظتی نورونی بربرین در فرایند ضربه مغزی منتشره به روش مارمارو از مسیر اینترلوکین‌ها مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مداخله‌ی تجربی از 60 سر موش صحرایی بالغ نر با وزن 250 تا 300 گرم از نژاد ویستار استفاده شد که در شرایط 12 ساعت روشنایی و 12 ساعت تاریکی و درجه حرارت 2 ± سانتی‌گراد نگهداری شدند و نیز محدودیتی از نظر دسترسی به آب و غذا نداشتند. این مطالعه طی مجوز شماره IR.MAZUMS.RIB.REC.1398.029 کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران واحد پردیس خودگردان رامسر انجام گرفته است.

گروه‌بندی نمونه‌ها به شکل زیر صورت پذیرفت:

1-گروه Intact : موش‌های صحرایی نر که تحت هیچ نوع مداخله‌ای قرار نگرفتند(25). 2- گروه شم (sham): گروه کنترل که موش‌های صحرایی نر فقط بیهوش شده زیر دستگاه رفتند ولی ضربه مغزی نشدند(25،26). 3- گروه ضربه مغزی (TBI) : موش‌های صحرایی که بعد از بیهوشی تحت ضربه مغزی قرار گرفته‌اند(25،26). 4-گروه حلال بربرین (TBI+Saline) : به موش‌های صحرایی نر حلال بربرین (سالین)، نیم ساعت بعد از ضربه مغزی تزریق شد(27،28). 5- گروه دوز کم بربرین (TBI+10 mg /kg BBR) به موش‌های صحرایی دوز 10 mg/kg بربرین، نیم ساعت بعد از ضربه مغزی به صورت داخل صفاقی(i.p) تزریق شد(20،28،29). 6- گروه دوز متوسط بربرین (TBI+20 mg/kg BBR): به موش‌های صحرایی دوز 20 mg/kg بربرین، نیم ساعت بعد از ضربه مغزی به‌صورت(i.p) تزریق شد(20،28،29) .7- گروه دوز بالای بربرین (TBI+40 mg/kg BBR): به موش‌های صحرایی نر دوز 40 mg/kg بربرین, نیم ساعت بعد از ضربه مغزی به صورت داخل صفاقی (i.p) تزریق شد(20،28،29).

الف - روش آماده سازی، اعمال جراحی و روش ایجاد خیز مغزی

قبل از انجام عمل، بی‌هوشی حیوانات با استفاده از کتامین (50mg/kg) و زایلازین (10mg/kg) همراه با ایجاد بی‌دردی با کوکتل میدازولام (2 میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت زیر جلدی) و مدتومدین (0/1 میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) انجام گرفت(30). بعد از بیهوشی، کانول‌گذاری در نای آغاز شد و نای حیوان جهت کنترل تنفس و جلوگیری از هیپوکسی به پمپ تنفسی دستی (آمبوبگ) وصل شد. بعد از ایجاد برش در پوست سر و مشاهده جمجمه، ضربه 450 گرمی به سر حیوان (به روشی که توسط مارمارو و همکارانش توضیح داده شده است) وارد شد(31،32).

ب - روش اندازه گیری نفوذ پذیری عروق یا روش سنجش سلامت سدّ خونی ـ مغزی

جدا از تست رفتاری برای تمامی گروه‌ها (n=42) 4 تا 6 ساعت بعد از ضربه مغزی پس از انجام تزریق دارو یا حلال آن و همچنین در گروه‌های کنترل اندازه گیری نفوذ پذیری عروق یا سنجش سلامت سد خونی-مغزی انجام شد. به‌طوری‌که 20mg/kg رنگ آبی ایوانز 2درصد (1ml/kg) از طریق ورید ژوگولار با استفاده از سرنگ انسولین تزریق شد. پس از یک ساعت تزریق، توراکس حیوان تحت بیهوشی عمیق باز شده و یک سوزن داخل بطن چپ وارد کرده و با محلول سالین ایزوتونیک به مدت 20 دقیقه شستشو داده شد تا زمانی که محلول روشن از طریق گوشک دهلیز راست خارج شود سپس مغز را به سرعت به‌طور کامل خارج کرده،

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-26]

قطعه قطعه کرده و پس از خرد کردن در 20 میلی‌لیتر محلول (14 میلی‌لیتر محلول استن +6 میلی‌لیتر سولفات سدیم) ریخته و آن را به‌مدت 24 ساعت در دستگاه Shaker قرار داده و سپس 2 میلی‌لیتر محلول روئی را برداشته و با 2 میلی‌لیتر محلول تری‌کلرو اسید استیک مخلوط و به‌مدت 2 دقیقه با 2000 دور در دقیقه سانتریفوژ کرده و میزان محلول آبی ایوانز در طول موج 610nm اندازه‌گیری شد(32،31).

ج- روش اندازه‌گیری محتوای آب مغز

میزان خیز مغزی با استفاده از محتوای آب مغزی و در نهایت با استفاده از فرمول زیر به‌عنوان شاخص ادم محاسبه شد(32،31).

$$\text{درصد محتوای آب} = \frac{\text{وزن بافت خشک - وزن بافت مرطوب}}{\text{وزن بافت مرطوب}} \times 100$$

د- ارزیابی پیامد های نمرات نورولوژیک (veterinary coma scale)

پیامد نورولوژیک با استفاده از جدول (VCS) که دارای 15 نمره می‌باشد(15-1) در روز قبل از ضربه (Pre-TBI) و در روزهای ضربه مغزی (D0) روز اول (D1)، روز دوم (D2) و روز سوم (D3) بعد از ضربه مغزی اندازه‌گیری شد(32،31).

ارزیابی عملکرد حرکتی و تعادلی(beam tasks)

عملکرد حرکتی، با استفاده از beam-walk(BW) و beam-balance(BB) ارزیابی گردید، یک beam چوبی با قطر (پهنای 1/5سانتی متر) و دارای ارتفاع (90 سانتی‌متر)، قرار گرفت و زمانی که موش صحرایی، برای حداکثر 60 ثانیه قرار روی بیم ماند ثبت شد. در تست BW، زمان سپری شده برای عبور از beam و فاصله‌ی طی شده ارزیابی شد. معیارهای نمره‌دهی برای فاصله طی شده، بر اساس 0 تا 5 بود که 0، ناتوانی برای حرکت کردن از نقطه شروع را نشان می‌داد، 1تا4، به‌ترتیب مطابق با قطعات دیستال ۶۰، ۴۰، ۲۰، یا 80 سانتی‌متری از نقطه شروع بود و 5، عبور از طول کامل beam (100 سانتی متر) و ورود به جعبه هدف را نشان می‌داد. موش‌های صحرایی طبیعی، beam task را بدون خطا (یعنی حفظ تعادل شان برای 60 ثانیه (BB) و عبور از beam (BW) در زمان 5ثانیه انجام دادند. ارزیابی عملکرد پایه،در روز TBIانجام شد، تست‌های BB و BW، در روزهای 1 تا 5 بعد از آسیب انجام شد و شامل 3 trial در روز (60ثانیه در هر trial)، برای هر task بود، میانگین نمره‌های روزانه برای هر نمونه، در آنالیز آماری وارد شد(32).

تصویر شماره 1: دستگاه beam task جهت ثبت فعالیت حرکتی - تعادلی

همان‌طور که دیده می‌شود حیوان از نور و صدا می‌گریزد و به داخل اتاقک تاریک مقابل بعد از طی مسافت 100 سانتی‌متری می‌رود.

روش جمع آوری نمونه از سیسترنا مگنا

72 ساعت بعد از ترومای مغزی ابتدا حیوان را بیهوش کرده ، سر حیوان را در داخل استرئوتکس فیکس کرده تا پاسخ Yes or No دیده شد.سپس موهای پشت گردن حیوان با یک قیچی تراشیده شد و در تمام مدت آزمایش حیوان بیهوش می‌باشد. سر حیوان به میزان 45 درجه خم شده سپس با استفاده از polyethylene tube نمره 10 و سرنگ همیلتون میزان 200 میکرولیتر از مایع CSF از ناحیه سیسترنا مگنا بین استخوان پس سری و اطلس گردنی جمع‌آوری شد و برای انجام آزمایشات الایزا مورد استفاده قرار گرفت(34،33).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-26]

روش اندازه‌گیری اینترلوکین‌ها به‌روش ELISA در مایع CSF

با استفاده از کیت الایزا خریداری شده از شرکت Mybiosource میزان (MBS2702038) IL-1β و IL-10(MBS2707969) در مایع CSF اندازه‌گیری شد. این روش براساس واکنش بین آنتی‌ژن و آنتی‌بادی طراحی شده است. در این روش آنتی‌بادی پلی‌کلونال اولیه که مخصوص آنتی ژن گونه مورد نظر است، از قبل به دیواره چاهک‌های اندازه‌گیری، چسبیده است. ابتدا در چاهک‌های جداگانه استاندارد، کنترل و نمونه موردنظر ریخته می‌شود، سیتوکین به آنتی‌بادی اولیه متصل می‌شود. سپس به کلیه این چاهک‌ها، آنتی‌بادی دوم که یک آنتی‌بادی پلی کلونال حاوی بیوتین است ریخته می‌شود، این آنتی‌بادی به آنتی ژن متصل به آنتی‌بادی اولیه متصل می‌شود. در طی اولین مرحله انکوباسیون، آنتی ژن از یک طرف به آنتی‌بادی اولیه به دام افتاده متصل می‌شود و ازطرف دیگر به آنتی‌بادی ثانویه حاوی بیوتین متصل می‌گردد. پس از شستشو و خارج کردن آنتی‌بادی ثانویه اضافی، استرپتاویدین -HRP که آنزیم است به چاهک اضافه می‌شود. این ماده به آنتی‌بادی ثانویه حاوی بیوتین متصل می‌شود، از این زمان به بعد مرحله دوم انکوباسیون شروع می‌گردد. پس از شستشو و خارج کردن آنزیم‌های باند نشده از محیط، محلول سوبسترا به چاهک‌ها اضافه می‌گردد. این ماده پس از واکنش با آنزیم تولید رنگ می‌کند، که مرحله سوم انکوباسیون است. شدت رنگ به‌طور مستقیم با غلظت اینترلوکین‌ها در نمونه موردنظر بستگی دارد. واکنش به‌وسیله اضافه کردن اسید، خاتمه می‌یابد و جذب در 450 nm اندازه‌گیری می‌شود(35،36).

روش‌های تجزیه و تحلیل داده‌ها (Data Analyses)

در مورد آزمون آماری چون توزیع داده‌ها نرمال بود برای بررسی اختلاف بین گروه‌ها از آزمون repeated-measure ANOVA استفاده شد سپس از آزمون ANOVA یک طرفه در صورت نیاز از post test نیومن کولز و در آزمون دوطرفه در صورت نیاز از post test آن یعنی Tukey استفاده شد و سطح معنی‌داری 0/05 در نظر گرفته شد و تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism8 انجام شد. همه داده‌ها با Mean±SEM نشان داده شده‌اند.

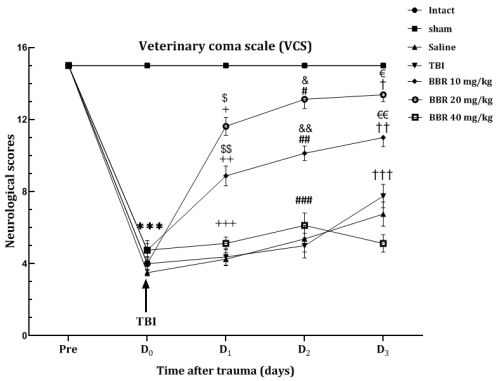
یافته ها

داده‌ها به صورت Mean ± SEM نمایش داده شده است. در هر گروه 6 الی 8 سر موش صحرایی مورد استفاده قرار گرفته است. همان‌طور که در نمودار شماره 1 مشاهده می‌شود ترومای شدید مغزی سبب کاهش در نمرات نورولوژیکی(VCS) در موش صحرایی نر گردیده است که این کاهش در نمرات نورولوژیکی در روز القاء ضربه مغزی D_0 نسبت به گروه sham و Intact به شدت معنی‌دار بوده است (P<0/001). اما در روز اول تا سوم بعد از ضربه مغزی (D_1) تزریق داروی بربرین با دوزهای 10 و 20 میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن سبب تغییر در این نمرات نورولوژیکی شده که سبب افزایش نمرات نورولوژیکی در جهت نزدیک شدن به گروه‌های Intact و sham شده است به‌طوری که با گذشت زمان این اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های درمانی و گروه کنترل Intact و sham کاهش می‌یابد (P<0/05). ولی در دوز 40 میلی‌گرم اثری مشاهده نشد و بین این گروه و گروه‌های کنترل حلال (سالین) و TBI اختلافی وجود مشاهده نگردید(P>0/05). همچنین بین گروه‌های درمانی (دوز 10 و 20) بربرین با گروه‌های کنترل Saline و TBI در روزهای اول تا سوم بعد از ضربه مغزی اختلاف معنی‌داری وجود داشت (P <0/001). در دوز 40 میلی گرم بربرین این اختلاف با گروه‌های کنترل saline و TBI مشاهده نشد (P >0/05).

همان‌طورکه در نمودار شماره 2 دیده می‌شود درمان با دوزهای مختلف بربرین (دوز 10 و 20) سبب کاهش معنی‌داری در میزان ادم ایجاد شده ناشی از ضربه مغزی شده است(P<0/001). به‌طوری‌که محتوای آب مغز در

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-26]

گروه درمان شده با دوز 10 میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن برابر با 4/62±80 درصد گردیده و در گروه درمان شده با دوز 20 میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن اختلاف بیش‌تر بوده و میزان محتوای آب مغز به 4/03±68 درصد رسیده است که اهمیت این دارو را در تنظیم محتوای آب مغز نشان می‌دهد. در دوز 40 میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن اختلاف معنی‌داری با گروه‌های کنترل حلال (سالین) و TBI دیده نشده است(P>0/05) در حالی که همچنان محتوای آب مغز در این گروه بالا بوده (3/5±85/5 درصد) و با گروه کنترل Intact و sham اختلاف معنی داری را دارد(P<0/001). در گروه‌های درمانی، دوز 20 میلی‌گرم بربرین با گروه‌های کنترل sham و Intact اختلاف معنی‌داری ندارد (P>0/05) ولیکن دوز 10 و دوز 40 میلی‌گرم دارای اختلاف معنی‌داری با گروه‌های کنترل Intact و sham می‌باشند(P>0/001).



نمودار شماره 1: اثر تجویز داخل صفاقی بربرین در دوزهای 10، 20 و 40 میلی گرم بر کیلوگرم بر میزان نمرات نورولوژیکی (VCS) در روزهای مختلف بعد از ترومای مغزی در موش صحرایی نر.

P<0/001 *** اختلاف معنی‌دار گروه‌های TBI ، Saline، BBR 10، BBR 20 و BBR 40 با گروه‌های intact و sham در روز القاء ضربه مغزی (D0)

P<0/001 ، P<0/01 ++ و P<0/05 اختلاف معنی‌دار گروه‌های TBI، Saline، BBR 10، BBR 20 و BBR 40 با گروه‌های intact و sham در روز اول بعد از ضربه مغزی (D1)

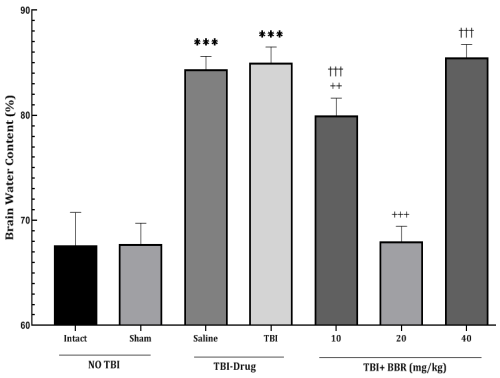
P<0/05، P<0/01 و P<0/001 ### اختلاف معنی‌دار گروه‌های TBI، Saline، BBR 10، BBR 20 و BBR 40 با گروه‌های intact و sham در روز دوم بعد از ضربه مغزی (D2)

P<0/05، P<0/01 ++ و P<0/001 +++ اختلاف معنی‌دار گروه‌های TBI، Saline، BBR 10، BBR 20 و BBR 40 با گروه های intact و sham در روز سوم بعد از ضربه مغزی (D3)

P<0/05 $ و P<0/01 $$ اختلاف معنی‌دار گروه‌های BBR 10، BBR 20 با گروه های Saline و TBI در روز اول بعد از ضربه مغزی (D1)

P<0/05 & و P<0/01 && اختلاف معنی‌دار گروه‌های BBR 10، BBR 20 با گروه‌های Saline و TBI در روز دوم بعد از ضربه مغزی (D2)

P<0/05 € و P<0/01 €€ اختلاف معنی‌دار گروه‌های BBR 10، BBR 20 با گروه‌های Saline و TBI در روز سوم بعد از ضربه مغزی (D3)



نمودار شماره 2: اثر تجویز داخل صفاقی بربرین در دوزهای 10، 20 و 40 میلی‌گرم/کیلوگرم بر میزان محتوای آب مغز بعد از ترومای شدید مغزی در موش صحرایی نر

P<0/001*** اختلاف معنی‌دار با گروه‌های Intactو Sham

P <0/001 ††† تفاوت معنی‌دار با گروه های sham و Intact

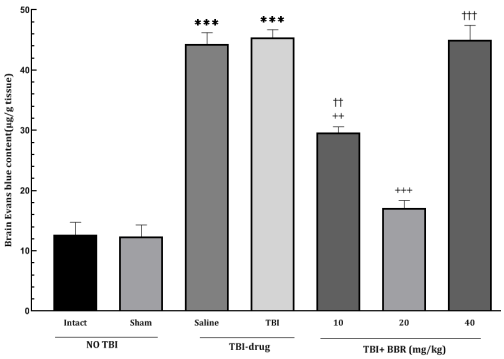
P<0/01++ و P<0/001+++ تفاوت معنی‌دار با گروه‌های TBI وSaline

داده ها بصورت Mean ± SEM نمایش داده شده است. در هر گروه 6 الی 8 سر موش صحرایی مورد استفاده قرار گرفته است.

داده‌ها به‌صورت Mean ± SEM نمایش داده شده است. در هر گروه 6 الی 8 سر موش صحرایی مورد استفاده قرار گرفته است. همان‌طورکه در نمودار شماره 3 دیده می‌شود بربرین به صورت دوز پاسخ میزان رنگ ایوانز بلو در بافت مغز کاهش پیدا کرده و سد خونی مغزی تا حدودی بهبود یافته است بطوری که میزان رنگ آبی ایوانز در دوز 10 و 20 میلی‌گرم به ترتیب به مقدار 2/73±29/62 و 3/43±17/14 میکروگرم بر گرم بافت رسیده است و این اختلاف با گروه TBI و Saline

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-26]

به‌شدت معنی‌دار می‌باشد(P<0/001) ولی در دوز 40 میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن بربرین اختلاف معنی‌دار نشده و دارو اثری بر میزان رنگ ابی ایوانز در این دوز نداشته است(P>0/05).یافته‌ها نشان داد که در گروه‌های درمانی ، دوز 20 میلی‌گرم بربرین با گروه‌های کنترل sham و Intact اختلاف معنی‌داری ندارد(P>0/05) ولیکن دوز 10 و دوز 40 میلی‌گرم دارای اختلاف معنی‌داری با گروه‌های کنترل Intact و sham می‌باشند(P>0/001). به نظر می‌آید که دوز موثر دوز 20 میلی‌گرم می‌باشد و در سلامت سد خونی- مغزی موثر تر بوده است.



نمودار شماره 3: اثر تجویز داخل صفاقی بربرین در دوزهای 10 ، 20 و 40 میلی گرم بر کیلوگرم بر میزان محتوای رنگ آبی ایوانز بعد از ترومای مغزی در موش صحرایی نر.

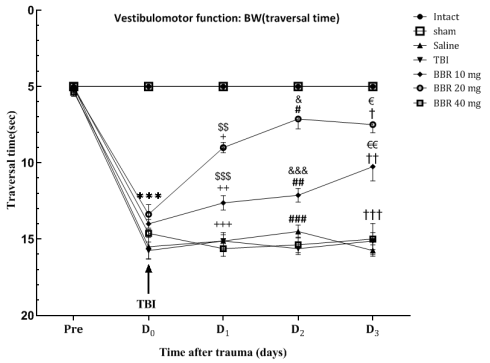
P<0/001*** اختلاف معنی‌دار با گروه‌های Intactو Sham

P<0/001 ††† و P<0/001 †† تفاوت معنی‌دار با گروه‌های sham و Intact

P<0/01 ++ و P<0/001 +++ تفاوت معنی‌دار با گروه‌های TBI و Saline

داده‌ها به‌صورت Mean ± SEM نمایش داده شده است. در هر گروه 6 الی 8 سر موش صحرایی مورد استفاده قرار گرفته است. همان‌طورکه در نمودار شماره 4 دیده می‌شود در روز اول بعد از ضربه مغزی(D1) و دوم(D) و سوم(D3) تزریق داروی بربرین با دوزهای 10 و 20 میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن سبب کاهش زمان عبور از میله Beam در جهت نزدیک شدن به گروه‌های Intact و sham گردیده است (P</05). ولی در دوز 40 میلی‌گرم اثری مشاهده نگردیده و بین این گروه و گروه‌های کنترل حلال (سالین) و TBI اختلافی وجود ندارد (P>0/05). همچنین بین گروه‌های درمانی (دوز 10 و 20) بربرین با گروه‌های کنترل Saline و TBI در روزهای اول تا سوم بعد از ضربه مغزی اختلاف معنی‌داری وجود دارد (P<0/001). در دوز 40 میلی گرم بربرین این اختلاف با گروه‌های کنترل Saline و TBI مشاهده نشده است (P>0/05).

همان‌طورکه در نمودار شماره 5 دیده می‌شود در روز اول (D_1) و دوم (D2) و سوم(D3) پس از ضربه مغزی به دنبال تجویز بربرین اختلاف بین گروه‌های درمانی با دوز 10 و 20 میلی‌گرم با گروه‌های کنترل حلال (سالین) و TBI روبه روند افزایشی گذاشته (P<0/001) که نشان دهنده وضعیت بهبودی در نمرات حرکتی- تعادلی می باشد ولی در دوز 40 میلی رم اثری مشاهده نگردیده و بین این گروه و گروه های کنترل حلال (سالین) و TBI اختلافی وجود ندارد (P>0/05). همچنین بین گروه‌های درمانی (دوز 10 و 20) بربرین با گروه‌های کنترل Saline و TBI در روزهای اول تا سوم بعد از ضربه مغزی اختلاف معنی‌داری وجود دارد(P<0/001). در دوز 40 میلی‌گرم بربرین این اختلاف با گروه‌های کنترل Saline و TBI مشاهده نشده است(P>0/05).



نمودار شماره 4: اثر تجویز داخل صفاقی بربرین در دوزهای 10، 20 و 40 میلی گرم بر کیلوگرم بر مدت زمان عبور از روی میله Beam (beam walk) در روزهای مختلف بعد از ترومای مغزی در موش صحرایی نر

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-26]

P<0/001 *** اختلاف معنی‌دار گروه‌هایTBI ، Saline، BBR 10، BBR 20 و BBR 40 با گروه‌های intactو sham در روز القاء ضربه مغزی (D_0)

P<0/001^{+++}، P<0/01^{++}و P<0/05^{+} اختلاف معنی‌دار گروه‌های TBI، Saline، BBR 10، BBR 20 و BBR 40 با گروه‌های intact و sham در روز اول بعد از ضربه مغزی (D_1)

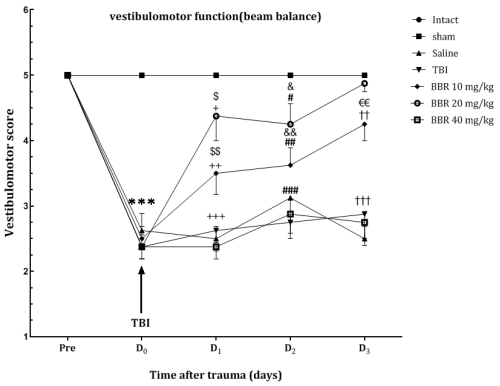
P<0/05$^{\#}$، P< 0/01 $^{\#\#}$و P<0/001 $^{\#\#\#}$ اختلاف معنی‌دار گروه‌های TBI، Saline، BBR 10، BBR 20 و BBR 40 با گروه‌های intact و sham در روز دوم بعد از ضربه مغزی(D_2)

P<0/05†، P<0/01 ††و P<0/001 ††† اختلاف معنی‌دار گروه‌های TBI، Saline، BBR 10، BBR 20 و BBR 40 با گروه‌های intact و sham در روز سوم بعد از ضربه مغزی (D_3)

P<0/01 $^{\$\$}$و P<0/001 $^{\$\$\$}$ اختلاف معنی‌دار گروه‌های BBR 10، BBR 20 با گروه های Saline و TBI در روز اول بعد از ضربه مغزی (D_1)

P<0/05 $^{\&}$و P<0/001 $^{\&\&\&}$ اختلاف معنی‌دار گروه‌های BBR 10، BBR 20 با گروه های Saline و TBI در روز دوم بعد از ضربه مغزی (D_2)

P<0/05 $^{€}$و P<0/001 $^{€€€}$ اختلاف معنی‌دار گروه‌های BBR 10، BBR 20 با گروه های Saline و TBI در روز سوم بعد از ضربه مغزی (D_3)



نمودار شماره 5: اثر تجویز داخل صفاقی بربرین در دوزهای 10 ، 20 و 40 میلی گرم بر کیلوگرم بر مدت زمان باقیماندن حیوان روی میله beam (beam balance) در روزهای مختلف بعد از ترومای مغزی در موش صحرایی نر.

*** P<0/001 اختلاف معنی‌دار گروه‌های TBI، Saline، BBR 10، BBR 20 و BBR 40 با گروه‌های intactو sham در روز القاء ضربه مغزی (D_0)

P<0/001^{+++}، P<0/01^{++}و P<0/05^{+} اختلاف معنی‌دار گروه‌های TBI، Saline، BBR 10، BBR 20 و BBR 40 با گروه های intact و sham در روز اول بعد از ضربه مغزی (D_1)

P<0/05$^{\#}$، P< 0/01 $^{\#\#}$ و P<0/001 $^{\#\#\#}$ اختلاف معنی‌دار گروه‌های TBI، Saline، BBR 10، BBR 20 و BBR 40 با گروه‌های intact و sham در روز دوم بعد از ضربه مغزی (D_2).

P<0/05†، P<0/01 †† و P<0/001 †††اختلاف معنی‌دار گروه‌های TBI، Saline، BBR 10، BBR 20 و BBR 40 با گروه‌های intact و sham در روز سوم بعد از ضربه مغزی (D_3)

P<0/05 $^{\$}$و P< 0/01 $^{\$\$}$ اختلاف معنی‌دار گروه‌های BBR 10، BBR 20 با گروه های Saline و TBIدر روز اول بعد از ضربه مغزی (D_1)

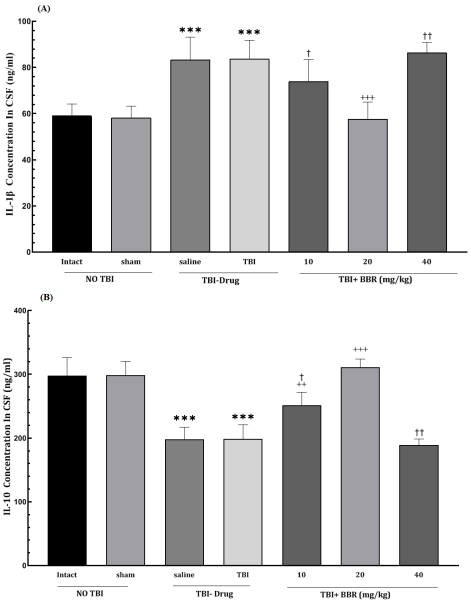
P<0/05 $^{\&}$ و P<0/01 $^{\&\&}$ اختلاف معنی‌دار گروه‌های BBR 10، BBR 20 با گروه های Saline و TBI در روز دوم بعد از ضربه مغزی (D_2)

P<0/01 $^{€€}$اختلاف معنی‌دار گروه‌های BBR 10، BBR 20 با گروه‌های Saline و TBI در روز سوم بعد از ضربه مغزی (D_3)

داده ها به صورت Mean ± SEM نمایش داده شده است. در هر گروه 6 الی 8 سر موش صحرایی مورد استفاده قرار گرفته است.

همان‌طور که در نمودار شماره 6 (A,B) نشان داده شده است آنالیز آماری One-way ANOVA به همراه تست تعقیبی نیومن کولز نشان داده است که تجویز دوزهای مختلف بربرین سبب کاهش معنی‌داری در میزان اینترلوکین 1 بتا مایع CSF و افزایش اینتر لوکین 10 گردیده است (P<0/001) در گروه درمان شده با بربرین 40 میلی‌گرم اختلاف معنی‌دار نبوده و کاهش در میزان IL-1β و افزایشی در IL-10 مشاهده نشد (P>0/05). همچنین بین گروه‌های درمانی (دوز10 و 40) بربرین با گروه‌های کنترل intact و sham در روزهای اول تا سوم بعد از ضربه مغزی اختلاف معنی‌داری وجود داشت (P<0/001). در دوز 20 میلی‌گرم بربرین این اختلاف با گروه‌های کنترل intact و sham مشاهده نشد (P>0/05).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-26]



نمودار شماره 6: اثر تجویز داخل صفاقی بربرین در دوزهای 10 ، 20 و 40 میلی گرم بر کیلوگرم بر میزان IL-1β (A) و IL-10 (B) موجود در مایع CSF بعد از ترومای مغزی در موش صحرایی نر *** P<0/001 اختلاف معنی‌دار با گروه های Intact و Sham †† P<0/01 و † P<0/05 اختلاف معنی‌دار با گروه های sham و Intact +++ P<0/001 ، ++ P<0/01 اختلاف معنی‌دار با گروه‌های TBI و Saline داده ها به‌صورت Mean ± SEM نمایش داده شده است. در هر گروه 6 الی 8 سر موش صحرایی مورد استفاده قرار گرفته است.

بحث

آسیب ناشی از ترومای مغزی (TBI) سبب آغاز سلسله ای از پروسه های التهابی در مغز می گردد که در نهایت به روند آسیب‌زایی، مرگ و اختلال در عملکرد و بهبود می‌افزاید. التهاب پس از TBI با فعال شدن آستروسیت‌ها، میکروگلیاها و انفیلتراسیون لوکوسیت‌های در گردش در محل آسیب ایجاد می گردد. سلول‌های گلیال فعال شده واسطه های التهابی نظیر سایتوکاین ها، کموکاین ها، آنزیم نیتریک اکساید سنتاز القایی (iNOS) و آنزیم سیکلواکسیژناز -2 (COX-2) را ترشح می‌کنند. تولید بیش از حد این واسطه ها برای نورون های نزدیک به محل سمی است و به آنها آسیب می‌رساند، آسیب نورونی بار دیگر سبب افزایش فعالیت سلول‌های گلیال می‌گردد، سپس سایر نورون‌ها نیز در اثر این بازخورد مثبت آسیب می‌بینند(38،37). سایتوکاین‌های التهابی به واسطه مسیر آپوپتوز وابسته به گیرنده باعث فراخوانی و فعال شدن مولکول‌های آپوپتوتیک نظیر caspase-8 یا 10 می‌شود(40،39). بنابراین مهار سلول‌های گلیال و همچنین کاهش تولید واسطه های التهابی می تواند یک راهبرد درمانی برای جلوگیری از آسیب ناشی از تروما باشد. اگرچه داروهایی که التهاب را هدف می‌گیرند آزمایش شده‌اند اما هیچکدام تا کنون در مرحله کارآزمایی بالینی به‌طور چشمگیر موفق عمل نکردند(41).

بربرین (Berberine) یک آلکالوئید ایزوکینولین (isoquinoline) است که در بسیاری از گیاهان دارویی که در شرق و ایران استفاده می گردد، یافت می‌شود. این مولکول اثرات درمانی مختلفی نظیر بیماری‌های متابولیک، سرطان، التهاب و عفونت‌های میکروبی دارد(15). تا به حال نشان داده شده است که بربرین توانایی سرکوب پاسخ التهابی میکروگلیاها را داراست(23،19) و باعث کاهش تولید واسطه‌های التهابی از طریق مهار مسیر پیام رسانی toll-like receptor 4 (TLR4)-nuclear factor-kB (NF-kB) signaling می گردد(43،42). همچنین مطالعات بسیاری دلالت بر نقش محافظتی بربرین در آلزایمر و سکته مغزی دارند(48-44). با این وجود مطالعات در زمینه نقش محافظتی بربرین، دوز و زمان تجویز آن مشخص نشده است. اگرچه این مطالعه به لحاظ طراحی با تمامی مطالعات قبلی متفاوت بود، اما با مطالعات قبلی هماهنگی داشت، همان‌طور که در مطالعه Chen و همکاران نشان داده شد بربرین با دوز 10 mg/kg به صورت تک دوز توانست ادم مغزی، اختلالات حرکتی و میزان IL-1β را کاهش دهد(21).

در مطالعه Wang و همکاران بربرین IL-6 و TNF-α را کاهش داد(49). همچنین در مطالعه Huang و همکاران واسطه های التهابی با تجویز بربرین کاهش پیدا کرد(50). با توجه به این که نقش میکروگلیاها در التهاب ناشی از فاز ثانویه آسیب ناشی از ضربه مغزی بسیار مهم و کلیدی است در مطالعات قبلی نشان داده

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-26]

شد که بربرین به واسطه مسیر سیگنالینگ TLR4/MyD88/NF-kB از فعالسازی میکروگلیاها جلوگیری می‌نماید، و در صورت عدم حضور میکروگلیاها تاثیری بر آسیب ناشی از تروما و التهاب ندارد(21). در مطالعه‌ای که توسط وزیری و همکاران بر روی ترمور ناشی از هارمالین انجام شد که با این مطالعه همراستا بوده به این نتیجه کلی رسیدند که بربرین سبب بلوکه کردن گیرنده‌های گلوتاماتی NMDA و مهار آزادسازی گلوتاماتی گردیده است. همانطور که می دانیم ضربه مغزی سبب رهایش گلوتامات از نورونهای آسیب دیده و آستروسیت ها می گردد که افزایش گلوتامات در فضای سیناپسی سبب نوروتوکسیسیتی و مرگ نورونی متعاقب آن می‌گردد که احتمال می رود بخشی از اثرات نوروپروتکتیو بربرین علاوه بر التهاب همین مسئله باشد(51). اکثر مطالعات پیشین نشان دادند که دوز 10 mg/kg بربرین موثر است در این مطالعه نیز بر همین امر صحه گذاشته شد اما دوز 20 mg/kg دارای اثرات قوی تری بود. این اختلاف میتواند ناشی از نوع حیوان مورد بررسی و مدل القای ضربه مغزی باشد. زیرا در روش مارمارو سطح بیش‌تری از مغز به نسبت روش CCL آسیب می‌بیند و لذا التهاب می‌تواند فراگیرتر باشد و به دوز بالاتری از دارو نیاز است. نکته جالب آنکه دوز 40 mg/kg تاثیری بر معیارهای آسیب ناشی از ضربه مغزی نداشت که می تواند ناشی از فعال کردن مسیرهای سیگنالینگی خارج از التهاب و استرس اکسیداتیو باشد. همچنین که در مطالعات سم شناسی نشان داده شده است میزان LD50 بربرین در موش های سوری 23 mg/kg و بربرین سولفات در موش صحرایی 203 mg/kg است. البته با دوز 50 mg/kg دیسترس گوارشی شدیدی را در 40درصد از موشهای صحرایی ایجاد نمود. دوزهای بالای بربرین می تواند آنزیم های مهم نورونی مانند acetylcholinesterase (AChE), butyryl cholinesterase (BChE)و monoamine oxidase (MAO) را مهار نماید، لذا دلیل عدم اثربخشی بربرین با دوز بالا میتواند مهار این آنزیم‌ها باشد(52). بربرین دارای خواص هایپوگلایسیمیک نیز می‌باشد(53)، اگرچه کنترل گلوکوز خون در آسیب های مغزی بر پیش‌آگهی بیماران بسیار موثر است، اما هایپوگلایمسی باعث بدتر شدن پیش‌آگهی می گردد(54). نورون‌ها در شرایط آسیب دچار اختلال در هموستاز متابولیکی خود می‌شوند و کاهش قند خون میتواند این شرایط را وخیم‌تر نماید(55). یکی از دلایل دیگر عدم کارکرد بربرین با دوز بالا می تواند اثرات هایپوگلایسمیک آن باشد. در مجموع مطالعه حاضر نشان می دهد که بربرین تک دوز بعد از القای ترومای مغزی شدید با دوزهای 10 و 20 میلی‌گرم بر کیلوگرم دارای اثرات مفید بر آسیب ناشی از ترومای مغزی شدید از طریق کاهش التهاب دارد. این اثر در دوز 20 میلی‌گرم بر کیلوگرم بارزتر بود.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل پایان نامه آقای سیاوش انبئی بوده و دارای کد طرح 5771 می باشد، لذا نویسندگان بر خود وظیفه می‌دانند که از دانشکده پردیس خودگردان رامسر جهت تامین بخش مالی این پروژه تشکر و قدردانی نمایند.

References

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992; 101(6): 1644-1555.
2. Schinkel C, Sendtner R, Zimmer S, Faist E. Functional analysis of monocyte subsets in

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-26]

surgical sepsis. J Trauma 1998; 44(5): 743-749.
3. Giannoni V, Chelazzi C, Villa G, De Gaudio AR. Organ dysfunction scores in ICU. Trends in Anaesthesia and Critical Care. 2013; 3(3): 89-96.
4. Parrillo JE, Phillip Dellinger R. Critical Care Medicine: Principles of Diagnosis and Management in the Adult fifth edition. Elsevier 5th edition.philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2018. p. 3000.
5. Grissom CK, Brown SM, Kuttler KG, Boltax JP, Jones J, Jephson AR, et al. A modified sequential organ failure assessment score for critical care triage. Disaster Med public Health Prep 2010; 4(4): 277-284.
6. Nelson JE, Cortez TB, Curtis JR, Lustbader DR, Mosenthal AC, Mulkerin C, et al. Integrating palliative care in the ICU: the nurse in a leading role. J Hosp Palliat Nurs 2011; 13(2): 89-94.
7. Mohammadi H, Haghighi M. Survey relationship of mortality rate of hospitalized patients in ICU with different degrees of APACHE II. Journal of Guilan Univ Med Sci 2006; 15(59): 85-90 (Persian).
8. Kelley MA, Manaker S, Finlay G. Predictive scoring systems in the intensive care unit. UpToDate Available at: URL: http://www uptodate com/online/content/author do. 2015.
9. Soleimani MA, Masoudi R, Bahrami N, Qorbani M, Sadeghi T. Predicting mortality rate of patients in critical care unit using APACHE-II index. Journal of Gorgan Univ Med Sci 2010; 11(4): 64-69 (Persian).
10. Marino PL. The ICU book: Lippincott williams & wilkins; 2007.
11. Anami EH, Grion CM, Cardoso LT, Kauss IA, Thomazini MC, Zampa HB, et al. Serial evaluation of SOFA score in a Brazilian teaching hospital. Intensive Crit Care Nurs 2010; 26(2): 75-82.
12. Antonelli M, Moreno R, Vincent JL, Sprung C, Mendoca A, Passariello M, et al. Application of SOFA score to trauma patients. Intensive Care Med 1999; 25(4): 389-394
13. Fink MP, Abraham E, Vincent J-L, Kochanek PM. Hyperbilirubinemia. Textbook of critical care 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 2,358.
14. Williams JM, Greenslade JH, McKenzie JV, Chu KH, Brown AF, Paterson D, et al. A prospective registry of emergency department patients admitted with infection. BMC infect Dis 2011; 11(1): 27.
15. Gholipour Baradari A, Sharifi H, Firouzian A, Daneshiyan M, Aarabi M, Talebiyan Kiakolaye Y, et al. Comparison of proposed modified and original sequential organ failure assessment scores in predicting ICU mortality: A prospective ,observational, follow-up study. Scientifica (Cairo) 2016; 2016: 7379325.
16. Namendys-Silva SA, Silva-Medina MA, Vásquez-Barahona GM, Baltazar-Torres JA, Rivero-Sigarroa E, Fonseca-Lazcano JA, et al. Application of a modified sequential organ failure assessment score to critically ill patients. Braz J Med Biol Res 2013; 46(2): 186-193.
17. Grissom CK, Brown SM, Kuttler KG, Boltax JP, Jones J, Jephson AR, et al. A modified sequential organ failure assessment score for critical care triage. Disaster MedM M public Health prep 2010; 4(4): 277-284.
18. Davies MG, Hagen PO. Systemic inflammatory response syndrome. Br J Surg 1997; 84(7): 920-935.
19. Rolando N, Wade J, Davalos M, Wendon J,

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-26]

Philpott-Howard J, Williams R. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. Hepatology 2000; 32(4): 734-739.

20. Raper SE, Chirmule N, Lee FS, Wivel NA, Bagg A, Gao G-p, et al. Fatal systemic inflammatory response syndrome in a ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer. Mol Genet Metab 2003; 80(1-2): 148-158.
21. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent J-L. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. Jama 2001; 286(14): 1754-1758.
22. Sinuff T, Adhikari NK, Cook DJ, Schünemann HJ, Griffith LE, Rocker G, et al. Mortality predictions in the intensive care unit: comparing physicians with scoring systems. Crit Care Med 2006; 34(3): 878-885.
23. Bota DP, Melot C, Ferreira FL, Ba VN, Vincent J-L. The multiple organ dysfunction score (MODS) versus the sequential organ failure assessment (SOFA) score in outcome prediction. Intensive Care Med 2002; 28(11): 1619-1624.
24. Vincent J-L, Sakr Y. SOFA so good for predicting long-term outcomes. Resuscitation 2012; 83(5): 537-538.
25. Ho KM, Lan NS. Combining quick Sequential Organ Failure Assessment with plasma lactate concentration is comparable to standard Sequential Organ Failure Assessment score in predicting mortality of patients with and without suspected infection. J Crit Care 2017; 38: 1-5.
26. Cabré L, Mancebo J, Solsona J, Saura P, Gich I, Blanch L, et al. Multicenter study of the multiple organ dysfunction syndrome in intensive care units: the usefulness of Sequential Organ Failure Assessment scores in decision making. Intensive Care Med 2005; 31(7): 927-933.
27. Khwannimit B, Bhurayanontachai R, Vattanavanit V. Comparison of the performance of SOFA, qSOFA and SIRS for predicting mortality and organ failure among sepsis patients admitted to the intensive care unit in a middle-income country. J Crit Care 2018; 44: 156-160.
28. Askim Å, Moser F, Gustad LT, Stene H, Gundersen M, Åsvold BO, et al .Poor performance of quick-SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality–a prospective study of patients admitted with infection to the emergency department. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2017; 25(1): 56.
29. Finkelsztein EJ, Jones DS, Ma KC, Pabón MA, Delgado T, Nakahira K, et al. Comparison of qSOFA and SIRS for predicting adverse outcomes of patients with suspicion of sepsis outside the intensive care unit. Crit care. 2017; 21(1): 73.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-26]