

The Effects of Duration of Olive Leaf Extract Administration on Ischemia-induced Arrhythmias Rats

Mansour Esmaeili Dahej¹, Mohaddeseh Kakoo², Mohammad Ebrahim Rezvani¹,
Seyed Jalil Mirhosseini³, Seyed Hossein Moshtaghioon⁴

¹ Department of Physiology, Faculty of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran

² MSc Student of Physiology, Faculty of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran

³ Department of Cardiac Surgery, Faculty of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran

⁴ Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran

(Received, February 7, 2012; Accepted, November 13, 2012)

Abstract

Background and purpose: Many studies have investigated the cardioprotective effects of olive leaf extract (OLE). None, however, has reported its antiarrhythmic role for in vivo model arrhythmia. This study aimed at investigating the antiarrhythmic effect of OLE and assessing the duration of its use in anesthetized rats.

Materials and methods: Forty eight male Wistar rats were divided into six groups of eight. All groups-except group one (the control group)- received OLE (200 mg/kg/day, orally) for 1, 3, 7, 14 and 28 days, respectively. Then, their left anterior descending coronary artery (LAD) was occluded for 30 min under general anesthesia and artificial respiratory support. Direct blood pressure and electrocardiogram (ECG) were continuously monitored before and during the ischemia.

Results: The data showed that severity of arrhythmia including ventricular ectopic beats, incidence of ventricular tachycardia (VT), and ventricular fibrillation (VF) reduced significantly in groups that received OLE for at least 14 days. Also, the number and duration of VT and VF episodes decreased significantly in groups five and six, especially the group that received OLE for 28 days.

Conclusion: These results show that oral administration of OLE could induce antiarrhythmic effect, if used for more than seven days. Further studies are required to determine the effects of different doses and durations and cellular mechanisms of OLE.

Keywords: Olive leaf extract, arrhythmia, rat, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation

بررسی اثر مدت زمان مصرف عصاره خوراکی برگ زیتون بر آریتمی ناشی از ایسکمی

منصور اسمعیلی دهج^۱، محدثه کاکو^۲، محمد ابراهیم رضوانی^۱، سید جلیل میرحسینی^۳، سید حسین مشتاقیون^۴

چکیده

سابقه و هدف: تاکنون مطالعات متعددی به اثرات محافظت‌کنندگی قلبی و عروقی عصاره برگ زیتون اشاره کرده‌اند، اما هیچ‌کدام به اثرات آنتی آریتمیک آن در مدل‌های *in vivo* حیوانی اشاره نکرده‌اند. در این مطالعه هدف بررسی اثرات عصاره خوراکی برگ زیتون و تأثیر مدت زمان تجویز آن بر آریتمی‌های ناشی از ایسکمی موضعی در قلب رت بی‌هوش بوده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۴۸ سر رت به ۶ گروه ۸ تایی تقسیم شدند. بجزء گروه اول (گروه کنترل) سایر گروه‌ها به ترتیب به مدت ۱، ۳، ۷، ۱۴ و ۲۸ روز یک دوز عصاره برگ زیتون (۲۰۰ mg/kg) به صورت گاوآژ دریافت کردند. سپس تحت بی‌هوشی عمومی و حمایت تنفسی مصنوعی، شریان قدامی چپ قلبشان به مدت ۳۰ دقیقه مسدود شد. قبل از ایجاد ایسکمی و حین ایسکمی فشار خون به طور مستقیم و نوار الکتروکاردیوگرام (ECG) مانیتور شد.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان داد که شدت بروز آریتمی‌ها شامل تعداد ضربان‌های زودرس بطنی (VEBs)، درصد بروز تاکی کاردی بطنی (VT) و فیبریلاسیون بطنی (VF) در گروه‌هایی که حداقل به مدت ۱۴ روز عصاره دریافت کرده بودند به طور معنی‌داری کاهش یافت و در زمان‌های کوتاه‌تر تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل نداشت. همچنین تعداد و مدت زمان VT و VF نیز تنها در دو گروه آخر به ویژه گروه ۲۸ روزه تفاوت معنی‌داری نشان داد.

استنتاج: نتایج این مطالعه نشان داد که مصرف دوزی از عصاره برگ زیتون که تأثیر معنی‌داری بر فشار خون طبیعی حیوانات نداشته است در صورتی می‌تواند باعث محافظت قلبی گردد که بیش از ۷ روز مداوم مصرف گردد. از این‌رو نیاز به مطالعات بیشتری برای بررسی اثرات دوزهای مختلف و مدت زمان آن‌ها و همچنین مکانیسم‌های اثری آن است.

واژه‌های کلیدی: برگ زیتون، آریتمی، رت، تاکی کاردی بطنی، فیبریلاسیون بطنی

مقدمه

انسان‌ها اختصاص داده‌اند. داده‌های به‌دست آمده نشان می‌دهد که افزایش محتوی آنتی‌اکسیدان‌های فنلی رژیم غذایی مدیترانه‌ای به همراه آنتی‌اکسیدان‌های ویتامینی تا

در طول دهه‌های گذشته مطالعات زیادی موضوع خود را به نقش حیاتی آنتی‌اکسیدان‌های غیرویتامینی رژیمی مانند پلی‌فنل‌ها در درمان بیماری‌ها و سلامت

مؤلف مسئول: منصور اسمعیلی دهج - یزد: بلوار پروفیسور حسایی، بلوار شهدای گمنام، مجتمع پردیس، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد E-mail: med1354@ssu.ac.ir

۱. گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

۲. دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

۳. گروه جراحی قلب، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

۴. گروه بی‌هوشی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۱۱/۱۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۱/۵/۱۸ تاریخ تصویب: ۱۳۹۱/۸/۲۳

بیولوژیکی خود اثر محافظتی در برابر آسیب‌های ایسکمی قلب داشته باشد.

در این تحقیق که از نوع تجربی حیوانی است، اثرات دوزی از عصاره آبی و الکلی برگ زیتون بر محافظت قلب در برابر آریتمی‌های ناشی از ایسکمی بررسی شد که در شرایط عادی اثرات معنی‌داری بر فشار خون طبیعی رت نداشته است. از طرف دیگر مشخص شد آیا مدت زمان تجویز عصاره بر محافظت ایجاد شده تأثیری دارد یا خیر؟

مواد و روش‌ها

تهیه عصاره برگ زیتون

نمونه خاصی از عصاره برگ زیتون (گونه Sevilano) با استفاده از دستگاه سوکسله و اتانول در مؤسسه گیاهان دارویی دانشگاه علوم پزشکی لرستان تهیه شد. ترکیبات فنلی اصلی این عصاره با استفاده از روش HPLC شناسایی شد که شامل ۳۶۵ mg الثوروپتین، ۳/۷۳ mg تیروزول، ۴/۸۹ mg هیدروکسی تیروزول و ۴۹/۴ mg کافئیک اسید به اِزاء هر گرم عصاره بوده است (۱۴). عصاره خشک شده در یخچال نگهداری شد و در زمان مورد نیاز به اندازه کافی در نرمال سالین حل و به حیوان گاوآژ می شد.

حیوانات

برای انجام این مطالعه از رت‌های نژاد ویستار بخش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی یزد استفاده شد. حیوانات در شرایط مطلوب با سیکل تاریکی-روشنایی ۱۲ ساعته، دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۵۵ درصد نگهداری شدند. تمام حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند.

گروه بندی

در این مطالعه ۴۸ سر رت به ۶ گروه ۸ تایی تقسیم شدند. به جز گروه اول (گروه کنترل) سایر گروه‌ها به ترتیب به مدت ۱، ۳، ۷، ۱۴ و ۲۸ روز یک دوز عصاره

حدود زیادی به اثرات مفید سلامتی این رژیم کمک می‌کنند (۱، ۲). مطالعات اپیدمیولوژیک نیز نشان داده‌اند که بروز بیماری‌های قلبی و عروقی در نواحی مدیترانه کمتر از دیگر نواحی اروپاست. این یافته‌ها به رژیم غذایی سنتی مدیترانه‌ای‌ها نسبت داده شده است که حاوی مقادیر زیادی روغن زیتون و زیتون است. محصولات زیتون منبع غنی از پلی‌فنل‌ها به ویژه الثوروپتین و مشتقات آن مانند هیدروکسی تیروزول هستند که رادیکال‌های آزاد را رفتگری و اکسیداسیون شیمیایی لیپوپروتئین‌ها را مهار می‌کنند و بدین طریق از بروز آترواسکلروز پیشگیری می‌کنند (۳-۴). الثوروپتین به مقدار بسیار زیاد در برگ زیتون یافت می‌شود. این ترکیب حدود ۹-۶ درصد وزن خشک برگ زیتون را به خود اختصاص می‌دهد (۵-۲). از طرف دیگر ترکیب اصلی عصاره‌های برگ زیتون نیز الثوروپتین است که هر چه غلظت الثوروپتین عصاره بیشتر باشد اثر بیولوژیکی آن نیز قوی‌تر خواهد بود (۶).

برگ زیتون در گذشته به عنوان درمان سنتی تب، بیماری مالاریا، فشار خون بالا، نقرس، دیابت و آترواسکلروز استفاده می‌شده است (۷-۱۰). مطالعات تجربی نشان داده‌اند که عصاره برگ زیتون خواص آنتی‌اکسیدانی (۱۰، ۱۱)، ضد پلاکتی (۴)، هیپولیپیدمیک (۶)، هیپوتانسو (۷، ۸)، آنتی‌دیابتی (۱۲)، آنتی‌میکروبی (۱۳)، آنتی‌توموری (۵)، محافظت‌کننده مغزی و ضدالتهابی (۱۴) دارد. بیشتر این خاصیت‌های برگ زیتون به فعالیت آنتی‌اکسیدانی آن نسبت داده شده است اما با این وجود مطالعات محدودی نیز به اثرات آن بر مکانیسم‌های داخل سلولی اشاره کرده‌اند (۱۵، ۱۶).

با توجه به این که قلب مستعدترین اندام جهت پیری زودرس و استرس اکسیداتیو بوده، مطالعات پایه و کلینیکی نقش آسیب ناشی از رادیکال آزاد را در پیشرفت بیماری قلبی و عروقی به اثبات رسانده‌اند (۱۷)، به نظر می‌رسد که عصاره برگ زیتون با ویژگی‌های

لب چارت ۷ روی کامپیوتر ذخیره و پس از اتمام تمام جراحی‌ها از نرم افزار استخراج شدند.

بررسی آریتمی‌ها

آریتمی‌ها بر اساس قرار داد لمبت تقسیم‌بندی شدند (۱۸). کمپلکس‌های یکی یا سه تایی QRS فاقد موج P به عنوان ضربه زودرس بطنی (VEB or premature Ectopic Beat) در نظر گرفته شدند. اگر تعداد VEB‌ها بیشتر از سه ضربه متوالی بود آن‌را به عنوان تاکی کاردی بطنی (VT or Ventricular Tachycardia) قلمداد کردیم و در نهایت امواج غیر قابل تشخیص و فشار خون شدیداً افت کرده را به عنوان فیبریلاسیون بطنی (VF or Ventricular Fibrillation) در نظر گرفتیم.

آمار

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار Graphpad Prism5 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. داده‌های مربوط به ضربان قلب، فشار خون، تعداد VEB، زمان و تعداد VT و VF به صورت میانگین \pm خطای معیار و داده‌های مربوط به بروز VT و VF به صورت درصد نمایش داده شدند. برای آنالیز داده‌های ضربان قلب، فشار خون و تعداد VEB از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه، برای آنالیز تعداد و زمان VF‌ها از آزمون کراسکال والیس و برای داده‌های درصدی از آزمون فیشر استفاده شد ($p < 0.05$).

یافته‌ها

پارامترهای همودینامیک:

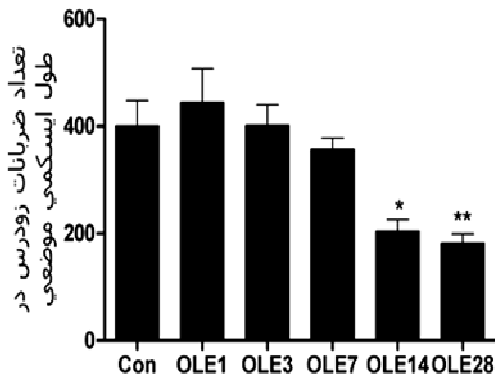
جدول شماره ۱ داده‌های مربوط به ضربان قلب را در حالت پایه (قبل از ایسکمی)، ابتدای ایسکمی و انتهای ایسکمی نمایش می‌دهد. همان‌طور که مشاهده می‌شود هیچ اختلاف معنی‌داری در زمان‌های مختلف در بین گروه‌ها وجود نداشت.

برگ زیتون (100 mg/kg) به صورت گاوآژ دریافت کردند و سه ساعت پس از آخرین دوز تحت جراحی قرار گرفتند. به دلیل نام انگلیسی عصاره برگ زیتون (Olive Leaf Extract) در ابتدای نام گروه‌ها OLE قرار داده شد یعنی OLE1، OLE3، OLE7، OLE14 و OLE28. دوز عصاره بر اساس مطالعه پایلوت به دست آمد و برابر با حداکثر دوزی از عصاره بود که پس از تزریق داخل معدی تا ۳ ساعت بعد تغییرات معنی‌داری در فشار خون ایجاد نکرد.

اقدام جراحی

تمام حیوانات تحت پروسیجر جراحی و ایسکمی قرار گرفتند. بدین صورت که ابتدا حیوانات با تزریق داخل صفاقی تیوپنتال سدیم (100 mg/kg) بی‌هوش شدند. سپس موهای ناحیه گردن و قفسه سینه (سمت چپ) تراشیده شد. ورید دمی حیوان برای تزریق نهایی اوانس بلو ۱ درصد با آنژیوکت زرد کانوله شد. حیوان روی تخته جراحی ثابت شد و درجه حرارت بدن به صورت رکتالی روی $37/5 - 36/5$ حفظ شد. لید دو قلبی برای ثبت الکتروکاردیوگرام از اندام‌ها مانیتور شد. شریان کاروتید برای اندازه‌گیری فشار خون کانوله شد. سپس حیوان با استفاده از دستگاه ونتیلاتور مصنوعی (شرکت هاروارد) با حجم جاری یک میلی‌لیتر به اِزاء هر 100 گرم بافت بدن تهویه شد و فضای بین دنده‌ای پنجم در سمت چپ حیوان باز شد. پس از کنار زدن پریکارد، نخ بخیه ۵-۰ سیلک از زیر شریان قدامی نزولی چپ (LAD) عبور داده شد. بعد از ۲۰-۱۵ دقیقه پایداری، به منظور ایجاد آریتمی شریان LAD به مدت ۳۰ دقیقه به صورت دام مانند مسدود گردید. در نهایت برای تأیید انسداد کامل شریان مربوطه ۱ cc رنگ آبی اوانس بلو به داخل ورید دمی تزریق شد. این تزریق باعث می‌شود که تمام نواحی قلب به جز ناحیه ایسکمی شده آبی رنگ شود. اطلاعات مربوط به ضربان قلب و آریتمی از طریق دستگاه پاورلب (استرالیا) و نرم افزار

گروه‌های OLE14 و OLE28 به طور معنی داری کاهش یافته است. تعداد VEB در گروه کنترل 48 ± 40.4 ، در گروه OLE1 63 ± 44.4 ، در گروه OLE3 38 ± 40.1 ، در گروه OLE7 20 ± 35.7 ، در گروه OLE14 21 ± 20.4 و در گروه OLE28 17 ± 18.1 بوده است (نمودار شماره ۱).



نمودار شماره ۱: تعداد ضربانات زودرس بطنی (VEB) در طول ۳۰ دقیقه ایسکمی در گروه کنترل و گروه‌های دریافت کننده عصاره برگ زیتون برای زمان‌های متعدد. Con نشان دهنده گروه کنترل و OLE1، OLE3، OLE7، OLE14، و OLE28 نام گروه‌های مورد مطالعه هستند که به ترتیب به مدت ۱، ۳، ۷، ۱۴ و ۲۸ روز عصاره برگ زیتون دریافت کردند.

*به معنی $p < 0.05$ و **به معنی $p < 0.01$ نسبت به گروه کنترل است.

همان‌طور که نمودار شماره ۲ نشان می‌دهد درصد بروز VT در گروه‌های OLE7، OLE14 و OLE28 به طور معنی داری کاهش یافته است. این کاهش در گروه‌های OLE14 و OLE28 بیشتر بوده اما نسبت به هم معنی دار نبوده است. نمودار شماره ۳ نشان می‌دهد که درصد بروز VF نیز مشابه درصد بروز VT در گروه‌های OLE7، OLE14 و OLE28 به طور معنی داری کاهش یافته، این کاهش در گروه OLE28 به صفر رسیده است.

جدول شماره ۳ نشان می‌دهد که تعداد و زمان VT و VF در طول ۳۰ دقیقه ایسکمی تنها در گروه‌های OLE14 و OLE28 به طور معنی دار کاهش یافته است.

جدول شماره ۱: تغییرات ضربان قلب در زمان‌های متعدد در گروه کنترل و گروه‌های دریافت کننده عصاره برگ زیتون برای زمان‌های متعدد

گروه‌ها	ضربان قلب در دقیقه		
	قبل از ایسکمی	ابتدای ایسکمی	انتهای ایسکمی
Con	150 ± 35.2	110 ± 35.2	110 ± 33.5
OLE1	130 ± 34.3	110 ± 34.7	80 ± 32.8
OLE3	150 ± 34.0	150 ± 32.2	100 ± 33.7
OLE7	160 ± 35.9	120 ± 35.3	140 ± 34.0
OLE14	150 ± 36.4	100 ± 35.3	110 ± 35.0
OLE24	150 ± 35.3	90 ± 33.5	100 ± 34.0

Con نشان دهنده گروه کنترل و OLE1، OLE3، OLE7، OLE14 و OLE28 نام گروه‌های مورد مطالعه هستند که به ترتیب به مدت ۱، ۳، ۷، ۱۴ و ۲۸ روز عصاره برگ زیتون دریافت کردند.

جدول شماره ۲ داده‌های مربوط به فشارخون متوسط شریانی را در حالت پایه (قبل از ایسکمی)، ابتدای ایسکمی و انتهای ایسکمی نشان می‌دهد. هیچ تفاوت معنی داری در این سه زمان در بین گروه‌های مختلف وجود نداشت. فشارخون در ابتدای ایسکمی به طور معنی داری در تمام گروه‌ها کاهش یافته، در انتهای ایسکمی تقریباً به حالت طبیعی برگشت.

جدول شماره ۴: تغییرات فشارخون متوسط در زمان‌های متعدد در گروه کنترل و گروه‌های دریافت کننده عصاره برگ زیتون برای زمان‌های متعدد

گروه‌ها	فشارخون بر حسب میلی‌متر جیوه		
	قبل از ایسکمی	ابتدای ایسکمی	انتهای ایسکمی
Con	95 ± 6.5	76 ± 6.1*	95 ± 3.7
OLE1	94 ± 5.8	85 ± 7.6*	111 ± 6.6
OLE3	97 ± 6.2	81 ± 7.5*	102 ± 4.6
OLE7	98 ± 5.3	83 ± 5.2*	102 ± 4.3
OLE14	93 ± 5.4	92 ± 4.7*	107 ± 5.8
OLE24	91 ± 7.2	88 ± 7.2*	106 ± 4.1

Con نشان دهنده گروه کنترل و OLE1، OLE3، OLE7، OLE14 و OLE28 نام گروه‌های مورد مطالعه هستند که به ترتیب به مدت ۱، ۳، ۷، ۱۴ و ۲۸ روز عصاره برگ زیتون دریافت کردند. *به معنی $p < 0.05$ نسبت به قبل از ایسکمی است.

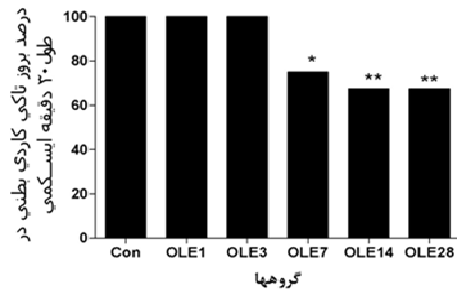
آریتمی‌های ایسکمی

تعداد VEBها در طول ۳۰ دقیقه ایسکمی تنها در

بحث

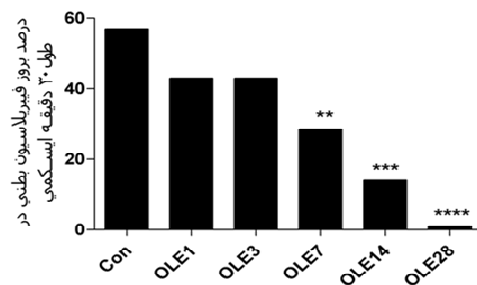
یافته‌های اصلی این تحقیق نشان می‌دهند که مصرف عصاره خوراکی برگ زیتون اثرات آنتی‌آریتمیکی در رت دارد و این اثرات به مدت زمان تجویز وابسته است. در این مطالعه وقتی که زمان تجویز بیش از ۱۴-۷ روز افزایش یافت اثرات آنتی‌آریتمیکی آن ظاهر شدند که با کاهش بروز آریتمی‌های کشنده بطنی شامل VT و VF مشهود بوده است. سندروم‌های حاد کرونری و نارسایی قلبی ناشی از ایسکمی حاد میوکاردی مسئول درصد زیادی از پذیرش‌های بیمارستانی و علل مرگ در کشورهای صنعتی است. اگرچه درمان دارویی و جراحی سالیانه هزینه‌های گزافی را به خود اختصاص داده اما هنوز نتوانسته اند میزان مرگ و میر و ناتوانی ناشی از بیماری ایسکمی قلب را به سطح قابل قبولی کاهش دهند (۱۹). بیماری ایسکمی قلبی همیشه همراه با افزایش خطر بروز تاکی کاردی و فیبریلاسیون بدخیم بطنی و مرگ ناگهانی قلب است (۲۰).

استراتژی طراحی شده برای پیشگیری اولیه از تاکی-کاردی بطنی و فیبریلاسیون بطنی و ایست قلبی هنوز مورد بحث باقی مانده است، زیرا که آزمایشات کمی فواید بقایی نشان داده‌اند و اکثر داروهای آنتی‌آریتمیکی کنونی خود پروآریتمیکی هستند (۲۱). از این رو پیدا کردن روش‌های نوین درمانی و پیشگیری از آریتمی‌های حاد ایسکمی قلبی اهمیت زیادی خواهد داشت. از آنجا که تولید رادیکال‌های آزاد نقش پاتولوژیکی بسیار مهمی در بروز آریتمی‌های بازی می‌کنند (۲۲)، استفاده از رژیم غذایی حاوی آنتی‌اکسیدان بالا اهمیت به‌سزایی در پیشگیری و کاهش بروز آریتمی خواهد داشت. امروزه توجه زیادی به استفاده از آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی به عنوان ترکیبات بیواکتیو در غذا شده است (۲۳). اگرچه آنتی‌اکسیدان‌های سنتتیک نیز در کاهش بروز بیماری قلبی-عروقی از طریق کاهش اکسیداسیون LDL مؤثر بوده است اما به دلیل سلامت بهتر آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی توجه زیادی



تصویر شماره ۲: درصد بروز VT در طول ۳۰ دقیقه ایسکمی در گروه کنترل و گروه‌های دریافت‌کننده عصاره برگ زیتون برای زمان‌های متعدد.

Con نشان دهنده گروه کنترل و OLE1، OLE3، OLE7، OLE14 و OLE28 نام گروه‌های مورد مطالعه هستند که به ترتیب به مدت ۱، ۳، ۷، ۱۴ و ۲۸ روز عصاره برگ زیتون دریافت کردند. *به معنی $p < 0.05$ و **به معنی $p < 0.01$ نسبت به گروه کنترل است.



نمودار شماره ۳: درصد بروز VF در طول ۳۰ دقیقه ایسکمی در گروه کنترل و گروه‌های دریافت‌کننده عصاره برگ زیتون برای زمان‌های متعدد.

Con نشان دهنده گروه کنترل و OLE1، OLE3، OLE7، OLE14 و OLE28 نام گروه‌های مورد مطالعه هستند که به ترتیب به مدت ۱، ۳، ۷، ۱۴ و ۲۸ روز عصاره برگ زیتون دریافت کردند. *به معنی $p < 0.01$ و **به معنی $p < 0.001$ نسبت به گروه کنترل است.

جدول شماره ۳: تعداد و زمان تاکی کاردی و فیبریلاسیون بطنی در طول ۳۰ دقیقه ایسکمی در گروه کنترل و گروه‌های دریافت‌کننده عصاره برگ زیتون برای زمان‌های متعدد

گروه ها	تاکی کاردی بطنی		فیبریلاسیون بطنی	
	تعداد	زمان	تعداد	زمان
Con	25 ± 3/5	36 ± 6/6	1/9 ± 0/8	16 ± 10
OLE1	20 ± 3/7	31 ± 4/1	1/7 ± 1	9/3 ± 6/2
OLE3	21 ± 4/5	29 ± 4/1	1/9 ± 1/1	9/7 ± 6/4
OLE7	13 ± 4/1	20 ± 5/2	0/8 ± 0/4	3 ± 1/6
OLE14	6/7 ± 2/5	11 ± 4/5	0/15 ± 0/15	1/2 ± 2/1
OLE24	5/9 ± 2/3	11 ± 4/2	.	.

Con نشان دهنده گروه کنترل و OLE1، OLE3، OLE7، OLE14 و OLE28 نام گروه‌های مورد مطالعه هستند که به ترتیب به مدت ۱، ۳، ۷، ۱۴ و ۲۸ روز عصاره برگ زیتون دریافت کردند.

به آن‌ها شده است. یکی از مهم‌ترین دسته این آنتی‌اکسیدان‌ها فنل‌ها و پلی‌فنل‌ها هستند (۲۳،۴) که به مقادیر بسیار زیاد در برگ زیتون و عصاره آن یافت می‌شود (۵).

این ترکیبات بسیار بالا در رژیم غذایی مدیترانه‌ای مسئول کاهش بروز بیماری قلبی و عروقی، سرطان و پوکی استخوان در این ناحیه بوده است (۱، ۲، ۴، ۲۴). مطالعات متعدد نشان داده‌اند که عصاره برگ زیتون به دلیل اثرات آنتی‌اکسیدانی (۱۳)، ضد تجمع پلاکتی (۴)، هیپوکلسترولمی (۸)، آنتی‌هیپرتانسیو (۷)، ضد التهابی (۱۴) و بلاک کانال‌های کلسیمی (۲۵) قلب را در برابر آسیب اکسیداتیو محافظت می‌کند. تا به حال، مطالعه کنونی تنها مطالعه‌ای است که گزارش می‌کند عصاره تام برگ زیتون اثرات آنتی‌آریتمیک دارد که با کاهش تعداد VEB و درصد بروز آریتمی‌های کشنده VT و VF همراه بوده است. نکته حائز اهمیت در این مطالعه این است که اثرات محافظتی عصاره برگ زیتون وابسته به زمان است. یعنی تقریباً پس از ۷ روز تغذیه رت‌ها با عصاره برگ زیتون اثرات محافظت‌کنندگی قلبی آن ظاهر شده است و پس از ۱۴ روز درمان به حداکثر اثر می‌رسد زیرا هیچ تفاوت معنی‌داری بین روزهای ۱۴ و ۲۸ مصرف وجود نداشته است. نکته دیگر این که دوز استفاده شده در این مطالعه دوزی بود که تغییرات معنی‌داری در فشار خون حیوان ایجاد نکرد. دوزهای بالاتر این دوز یک‌ساعت پس از گاوآژ به حیوان تغییرات فاحشی در فشار خون ایجاد کردند (داده‌ها نشان داده نشده‌اند).

همان‌طور که جدول شماره ۲ نشان می‌دهد هیچ اختلاف معنی‌داری در فشار خون قبل از ایسکمی در بین گروه‌ها وجود نداشته است. اگرچه مطالعه‌ای درباره اثر عصاره تام برگ زیتون و آریتمی وجود ندارد اما اثرات ترکیبات مجزا شده برگ زیتون روی آریتمی و استرس اکسیداتیو در چند مطالعه گزارش شده است. به عنوان مثال، Petkov و همکارانش (۱۹۷۸) گزارش کردند که

تزریق داخل وریدی یک دوز ال‌توروپین مجزا شده از برگ زیتون اثرات آنتی‌آریتمیک در برابر آریتمی‌های ناشی از اکونیتین و ایسکمی دارد (۲۶).

Somava و همکاران (۲۰۰۴) گزارش کردند که پرفیوژن قلب ایزوله رت با ترکیبات تری‌ترپنوئیدی برگ زیتون شامل التانولیک اسید، اورسولیک اسید، مالینسینک اسید و یوواول اثرات آنتی‌آریتمیک در برابر آریتمی‌های ناشی از کلرور کلسیم، آدرنالین و ایسکمی - پرفیوژن مجدد داشته که در بعضی موارد قابل مقایسه با داروهای آنتی‌آریتمیک موجود در بازار بوده است (۲۷).

Andreadou و همکاران (۲۰۰۶) با تجویز ۳-۶ هفته‌ای ال‌توروپین خوراکی (۲۰ mg/kg) اثرات آنتی‌انفارکت و هیپولیدمیک ال‌توروپین را گزارش کردند (۳). همچنین این گروه طی دو کار تحقیقاتی گزارش کردند که تجویز ۲۰۰-۱۰۰ میلی‌گرم ال‌توروپین داخل صفاقی به مدت ۵ روز از آسیب ناشی از داکسوروبیسین در رت ممانعت به عمل آورده است (۲۸، ۲۹). Manna و همکاران (۲۰۰۶) گزارش کردند که پرفیوژن ۱۵ دقیقه‌ای قلب ایزوله رت با ال‌توروپین اثرات آنتی‌اکسیداتیو شدید در برابر آسیب ایسکمی - پرفیوژن مجدد گلوبال داشته است (۱).

در مطالعه ما حدود ۳۰ درصد ترکیب عصاره را ال‌توروپین به خود اختصاص داده بود. به نظر می‌رسد که مصرف عصاره برگ زیتون به تدریج دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن را افزایش می‌دهد زیرا که ۳ روز درمان اثرات قابل توجهی در پیشگیری از آریتمی نداشته است. از این رو مطالعات بیشتری جهت بررسی این که آیا غلظت ترکیبات اصلی برگ زیتون به تدریج در خون افزایش می‌یابد و باعث رفتگری رادیکال‌های آزاد می‌شود یا نه سیستم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن مانند کاتالاز و سوپراکساید دیسموتاز را تقویت می‌کند؟ مورد نیاز است.

References

- Manna C, Migliardi V, Golino P, Scognamiglio A, Galletti P, Chiariello M, et al. Oleuropein prevents oxidative myocardial injury induced by ischemia and reperfusion. *J Nutr Biochem* 2004; 15(8): 461-466.
- Wang L, Geng C, Jiang L, Gong D, Liu D, Yoshimura H, et al. The anti-atherosclerotic effect of olive leaf extract is related to suppressed inflammatory response in rabbits with experimental atherosclerosis. *Eur J Nutr* 2008; 47(5): 235-243.
- Andreadou I, Iliodromitis EK, Mikros E, Constantinou M, Agalias A, Magiatis P, et al. The olive constituent oleuropein exhibits anti-ischemic, antioxidative, and hypolipidemic effects in anesthetized rabbits. *J Nutr* 2006; 136(8): 2213-2219.
- Singh I, Mok M, Christensen AM, Turner AH, Hawley JA. The effects of polyphenols in olive leaves on platelet function. *Nutr Metab Cardiovas* 2008; 18(2): 127-132.
- Grawish ME, Zyada MM, Zaher AR. Inhibition of 4-NQO-induced F433 rat tongue carcinogenesis by oleuropein-rich extract. *Med Oncol* 2011; 28(4): 1163-1168.
- Jemai H, Bouaziz M, Fki I, El Feki A, Sayadi S. Hypolipidemic and antioxidant activities of oleuropein and its hydrolysis derivative-rich extracts from Chemlali olive leaves. *Chem-Biol Interact* 2008; 176(2-3): 88-98.
- Perrinjaquet-Mocchetti T, Busjahn A, Schmidlin C, Schmidt A, Bradl B, Aydoğan C. Food supplementation with an olive (*Olea europaea* L.) leaf extract reduces blood pressure in borderline hypertensive monozygotic twins. *Phytother Res* 2008; 22(9): 1239-1242.
- Susalit E, Agus N, Effendi I, Tjandrawinata RR, Nofiarny D, Perrinjaquet-Mocchetti T, et al. Olive (*Olea europaea*) leaf extract effective in patients with stage-1 hypertension: Comparison with Captopril. *Phytomedicine* 2010; 18(4): 251-258.
- Ebel D, Schlack W, Comfere T, Preckel B, Thamer V. Effect of propofol on reperfusion injury after regional ischaemia in the isolated rat heart. *Brit J Anaesth* 1999; 83(6): 903-908.
- Botsoglou E, Govaris A, Christaki E, Botsoglou N. Effect of dietary olive leaves and/or [α]-tocopheryl acetate supplementation on microbial growth and lipid oxidation of turkey breast fillets during refrigerated storage. *Food Chem* 2010; 121(1): 17-22.
- Bavente-Garcia O, Castillo J, Lorente J, Ortuno A, Del Rio JA. Antioxidant activity of phenolics extracted from *Olea europaea* L. leaves. *Food Chem* 2000; 68(4): 457-462.
- Cumaoglu A, Rackova L, Stefek M, Kartal M, Maechler P, Karasu C. Effects of olive leaf polyphenols against H₂O₂ toxicity in insulin secreting β -cells. *Acta Biochim Pol* 2011; 58(1): 45-50.
- Lee OH, Lee BY. Antioxidant and antimicrobial activities of individual and combined phenolics in *Olea europaea* leaf extract. *Bioresour Technol* 2010; 101(10): 3751-3754.
- Mohagheghi F, Bigdeli MR, Rasouljan B, Hashemi P, Pour MR. The neuroprotective effect of olive leaf extract is related to improved blood-brain barrier permeability and brain edema in rat with experimental focal cerebral ischemia. *Phytomedicine* 2011; 18(2-3): 170-175.

15. Oi-Kano Y, Kawada T, Watanabe T, Koyama F, Watanabe K, Senbongi R, et al. Oleuropein, a phenolic compound in extra virgin olive oil, increases uncoupling protein 1 content in brown adipose tissue and enhances noradrenaline and adrenaline secretions in rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 2008; 54(5): 363-370.
16. Santiago-Mora R, Casado-Díaz A, De Castro MD, Quesada-Gómez JM. Oleuropein enhances osteoblastogenesis and inhibits adipogenesis: the effect on differentiation in stem cells derived from bone marrow. *Osteoporos Int* 2011; 22(2): 675-684.
17. Kremastinos DT. Olive and Oleuropein. *Hellenic J Cardiol* 2008; 49: 295-296.
18. Walker MJ, Curtis MJ, Hearse DJ, Campbell RW, Janse MJ, Yellon DM, et al. The Lambeth Conventions: guidelines for the study of arrhythmias in ischaemia, infarction, and reperfusion. *Cardiovasc Res* 1988; 22(7): 447-455.
19. Williams RS, Benjamin IJ. Protective responses in the ischemic myocardium. *J Clin Invest* 2000; 106(7): 813-818.
20. Wu ZK, Iivainen T, Pehkonen E, Laurikka J, Tarkka MR. Ischemic preconditioning suppresses ventricular tachyarrhythmias after myocardial revascularization. *Circulation* 2002; 106(24): 3091-3096.
21. Canyon SJ, Dobson GP. Protection against ventricular arrhythmias and cardiac death using adenosine and lidocaine during regional ischemia in the in vivo rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287(3): H1286-1395.
22. Wu ZK, Iivainen T, Pehkonen E, Laurikka J, Tarkka MR. Perioperative and postoperative arrhythmia in three-vessel coronary artery disease patients and antiarrhythmic effects of ischemic preconditioning. *European journal of cardio-thoracic surgery Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23(4): 578-584.
23. Al-Azzawie HF, Alhamdani MS. Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. *Life Sci* 2006; 78(12): 1371-1377.
24. Poudyal H, Campbell F, Brown L. Olive Leaf Extract Attenuates Cardiac, Hepatic, and Metabolic Changes in High Carbohydrate-, High Fat-Fed Rats. *J Nutr* 2010; 140(5): 946.
25. Scheffler A, Rauwald HW, Kampa B, Mann U, Mohr FW, Dhein S. Olea europaea leaf extract exerts L-type Ca²⁺ channel antagonistic effects. *J Ethnopharmacol* 2008; 120(2): 233-240.
26. Petkov V, Manolov P. Pharmacological studies on substances of plant origin with coronary dilatating and antiarrhythmic action. *Comp Med East West* 1978; 6(2): 123-130.
27. Somova LI, Shode FO, Mipando M. Cardiotonic and antidysrhythmic effects of oleanolic and ursolic acids, methyl maslinate and uvaol. *Phytomedicine* 2004; 11(2-3): 121-129.
28. Andreadou I, Sigala F, Iliodromitis EK, Papaefthimiou M, Sigalas C, Aligiannis N, et al. Acute doxorubicin cardiotoxicity is successfully treated with the phytochemical oleuropein through suppression of oxidative and nitrosative stress. *J Mol Cell Cardiol* 2007; 42(3): 549-558.
29. Andreadou I, Papaefthimiou M, Zira A, Constantinou M, Sigala F, Skaltsounis AL, et al. Metabonomic identification of novel biomarkers in doxorubicin cardiotoxicity and protective effect of the natural antioxidant oleuropein. *NMR Biomed* 2009; 22(6): 585-592.