

## اثر آنتی آریتمیک عصاره خوراکی برگ زیتون به مدت زمان مصرف آن وابسته است

منصور اسمعیلی دهج<sup>۱</sup>

محدثه کاکو<sup>۲</sup>

محمد ابراهیم رضوانی<sup>۱</sup>

سید جلیل میرحسینی<sup>۳</sup>

سید حسین مشتاقیون<sup>۴</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** تاکنون مطالعات متعددی به اثرات محافظت کنندگی قلبی و عروقی عصاره برگ زیتون اشاره کرده‌اند. اما هیچ کدام 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. به جزء گروه اول (گروه کنترل) تمام دیگر 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 ضربانات 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 داده است.

**استنتاج:** در مجموع نتایج این مطالعه نشان می‌دهند 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 این رو 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

رژیمی مانند پلی‌فنل‌ها در درمان بیماری‌ها و سلامت انسان‌ها اختصاص داده‌اند.

در طول دهه‌های گذشته مطالعات زیادی موضوع خود را به نقش حیاتی آنتی‌اکسیدان‌های غیرویتامینی

**مؤلف مسئول:** منصور اسمعیلی دهج - یزد: بلوار پرفسور 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

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

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

۴. گروه بی‌هوشی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

تاریخ تصویب: ۹۱/۸/۲۳

تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۱/۵/۱۸

تاریخ دریافت: ۹۰/۱۱/۱۸

داده‌های به دست آمده نشان می‌دهند که افزایش محتوی آنتی‌اکسیدان‌های فنلی رژیم غذایی مدیترانه‌ای‌ها به همراه آنتی‌اکسیدان‌های ویتامینی تا حدود زیادی به اثرات مفید سلامتی این رژیم کمک می‌کنند (۱، ۲). مطالعات اپیدمیولوژیک نیز نشان داده‌اند که بروز بیماری‌های قلبی 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 ال‌توروپین و مشتقات آن مانند هیدروکسی تیروزول هستند که رادیکال‌های آزاد را رفتگری و اکسیداسیون شیمیایی لیپوپروتئین‌های را مهار می‌کنند و بدین طریق از بروز آترواسکلروز پیشگیری می‌کنند (۴-۲). ال‌توروپین به مقادیر 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 ال‌توروپین است که هرچه غلظت ال‌توروپین عصاره بیشتر باشد اثر بیولوژیکی آن نیز قوی تر خواهد بود (۶).

برگ زیتون در قدیم به عنوان درمان سنتی تب، بیماری مالاریا، فشار خون بالا، نقرس، دیابت و آترواسکلروز استفاده می‌شده است (۱۰-۷). مطالعات تجربی نشان داده‌اند که عصاره برگ زیتون خواص آنتی‌اکسیدانی (۱۰، ۱۱)، ضد پلاکتی (۴)، هیپولیپیدمیک (۶)، هیپوتانسو (۷، ۸)، آنتی‌دیابتی (۱۲)، آنتی‌میکروبی (۱۳)، آنتی‌تومری (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 به پیری زودرس و استرس اکسیداتیو بوده و مطالعات پایه و کلینیکی نقش آسیب ناشی از رادیکال آزاد را در

پیشرفت بیماری قلبی و عروقی به اثبات رسانده‌اند (۱۷)، به نظر می‌آید که عصاره برگ زیتون با این ویژگی‌های بیولوژیکی خود اثر محافظتی در برابر آسیب‌های ایسکمی قلب داشته باشد.

در این تحقیق که از نوع تجربی حیوانی است در نظر بوده است تا اثرات دوزی از عصاره آبی و الکلی برگ زیتون بر محافظت قلب در برابر آریتمی‌های ناشی از ایسکمی بررسی شود که در شرایط عادی اثرات معنی‌داری بر فشار خون طبیعی رت نداشته است. از طرف دیگر در نظر بوده تا مشخص شود که 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 موسسه گیاهان دارویی دانشگاه علوم پزشکی لرستان تهیه شد. ترکیبات فنلی اصلی این عصاره با استفاده از روش HPLC شناسایی شد که شامل ۳۶۵ mg ال‌توروپین، ۳/۷۳ mg تیروزول، ۴/۸۹ mg هیدروکسی تیروزول و ۴۹/۴ mg کافنیک اسید به ازاء 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 می‌شد.

### 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  $22 \pm 2$  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

قلب و آریتمی از طریق دستگاه پاورلب (استرالیا) و نرم افزار لب چارت ۷ روی کامپیوتر ذخیره می شدند و پس از اتمام تمام جراحی ها از نرم افزار استخراج شدند.

#### بررسی آریتمی ها

آریتمی ها بر اساس قرار داد لمبت تقسیم بندی شدند (۱۸). کمپلکس های یکی یا سه تایی QRS یی که فاقد موج P بودند به عنوان ضربه زودرس بطنی (VEB or premature Ectopic Beat) در نظر گرفته شدند. اگر تعداد VEB ها بیشتر از سه ضربه متوالی می بود آن را به عنوان تاکی کاردی بطنی (VT or Ventricular Tachycardia) قلمداد می کردیم و در نهایت اگر امواج غیر قابل تشخیص بودند و فشار خون شدیداً افت می کرد آن را به عنوان فیبریلاسیون بطنی (VF or Ventricular Fibrillation) در نظر می گرفتیم.

#### آمار

داده ها با استفاده از نرم افزار Graphpad Prism5 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. داده های مربوط به ضربان قلب، فشار خون، تعداد VEB ها، زمان و تعداد VT و VF ها به صورت میانگین  $\pm$  خطای معیار و داده های مربوط به بروز VT و VF به صورت درصد نمایش داده شده اند. برای آنالیز داده های ضربان قلب، فشار خون و تعداد VEB ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه، برای آنالیز تعداد و زمان VF ها از آزمون کراسکال والیس و برای داده های درصدی از آزمون فیشر استفاده شده است. در نهایت  $p < 0.05$  معنی دار در نظر گرفته شده است.

#### یافته ها

##### پارامترهای همودینامیک

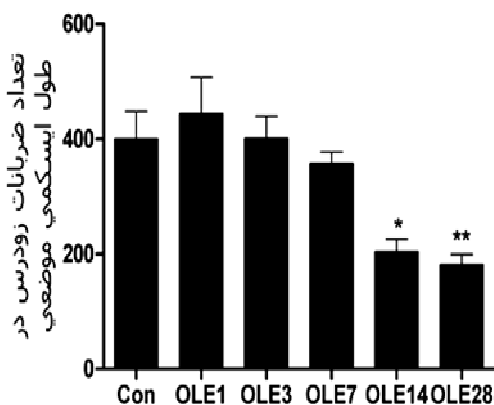
جدول شماره ۱ داده های مربوط به ضربان قلب را در حالت پایه (قبل از ایسکمی)، ابتدای ایسکمی، و انتهای ایسکمی نمایش می دهد. همان طور که مشاهده می نمایید هیچ اختلاف معنی داری در زمان های مختلف در بین گروه ها وجود نداشته است.

شدند. به جزء گروه اول (گروه کنترل) تمام دیگر گروه ها به ترتیب به مدت ۱، ۳، ۷، ۱۴ و ۲۸ روز یک دوز عصاره برگ زیتون ( $100 \text{ mg/kg}$ ) به صورت گاوژ 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 گروه ها OLE قرار داده شد یعنی OLE28, OLE14, OLE7, OLE3, OLE1. 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 معنی داری در فشار خون ایجاد نکرد.

##### پروسژر جراحی

تمام حیوانات تحت پروسیژر جراحی و ایسکمی قرار گرفتند. بدین صورت که ابتدا حیوانات با تزریق داخل صفاقی تیوپنتال سدیم ( $100 \text{ mg/kg}$ ) بی هوش شدند. سپس موه های ناحیه گردن و قفسه سینه (سمت چپ) تراشیده شد. ورید دمی حیوان برای تزریق نهایی اوانس بلو یک درصد با آزیوکت زرد کانوله شد. حیوان روی تخته جراحی ثابت شد و درجه حرارت بدنش به صورت رکتالی روی  $37/5 - 36/5$  حفظ شد. لید دو قلبی برای ثبت الکتروکاردیوگرام از اندام ها مانیتور شد شریان کاروتید برای اندازه گیری فشار خون کانوله شد. سپس حیوان با استفاده از دستگاه ونتیلاتور مصنوعی (شرکت هاروارد) با حجم جاری یک میلی لیتر به ازاء هر  $100 \text{ گرم}$  بافت بدن تهویه شد و فضای بین دنده ای 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 یک سی سی رنگ آبی اوانس بلو به داخل ورید دمی تزریق شد. این تزریق باعث می شود که تمام نواحی قلب به جز ناحیه ایسکمی شده آبی رنگ شود. اطلاعات مربوط به ضربان

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



نمودار شماره ۱: تعداد ضربانات زودرس بطنی (VEB) در طول ۳۰ دقیقه ایسکمی در گروه کنترل و گروه های دریافت کننده عصاره برگ زیتون برای زمان های متعدد. Con نشان دهنده گروه کنترل و OLE1، OLE3، OLE7، OLE14، OLE28 نام گروه های 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.

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

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

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

گروه ها	ضربان قلب در دقیقه		
	قبل از ایسکمی	ابتدای ایسکمی	انتهای ایسکمی
Con	352 ± 11	352 ± 11	335 ± 11
OLE1	343 ± 13	347 ± 11	328 ± 8
OLE3	340 ± 15	322 ± 15	337 ± 10
OLE7	359 ± 16	353 ± 12	340 ± 14
OLE14	364 ± 15	353 ± 10	350 ± 11
OLE24	353 ± 15	335 ± 9	340 ± 10

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

جدول شماره ۲ داده های مربوط به فشارخون متوسط شریانی را در حالت پایه (قبل از ایسکمی)، ابتدای ایسکمی، و انتهای ایسکمی نشان می دهد. هیچ تفاوت معنی داری در این سه زمان در بین گروه های مختلف وجود نداشته است. فشار خون در ابتدای ایسکمی به طور معنی داری در تمام گروه ها کاهش یافته و در انتهای ایسکمی تقریباً به حالت طبیعی برگشته است.

جدول شماره ۲: تغییرات فشار خون متوسط در زمان های متعدد در گروه کنترل و گروه های دریافت کننده عصاره برگ زیتون برای زمان های متعدد

گروه ها	فشار خون بر حسب میلی متر جیوه		
	قبل از ایسکمی	ابتدای ایسکمی	انتهای ایسکمی
Con	105 ± 6/5	76 ± 6/1*	105 ± 3/7
OLE1	114 ± 5/9	85 ± 7/6*	111 ± 6/6
OLE3	107 ± 6/2	81 ± 7/5*	102 ± 4/6
OLE7	108 ± 5/3	83 ± 5/2*	102 ± 4/3
OLE14	113 ± 5/4	92 ± 4/7*	107 ± 5/8
OLE24	111 ± 7/2	88 ± 7/2*	106 ± 4/1

Con نشان دهنده گروه کنترل و OLE1، OLE3، OLE7، OLE14 و OLE28 نام گروه های 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.

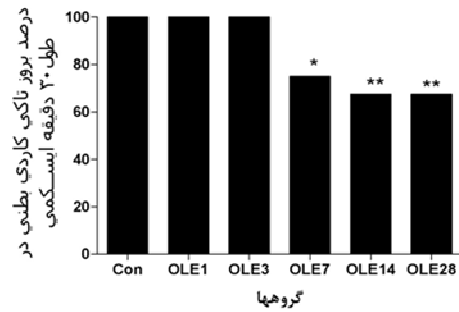
#### آریتمی های ایسکمی

تعداد VEBها در طول ۳۰ دقیقه ایسکمی تنها در

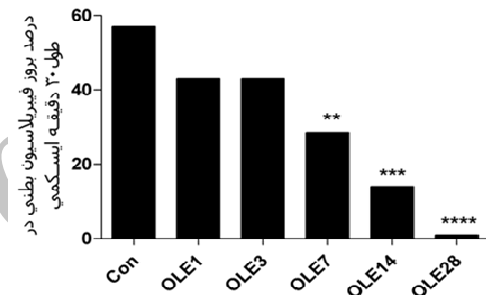
## بحث

یافته‌های اصلی این تحقیق نشان می‌دهند که مصرف عصاره خوراکی برگ زیتون اثرات آنتی‌آریتمی‌ک 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 می‌یابد اثرات آنتی‌آریتمی‌ک آن ظاهر می‌شوند که با کاهش بروز آریتمی‌های کشنده بطنی شامل VT و VF مشهود بوده‌اند. 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 این شرایط 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 آنتی‌آریتمی‌ک کنونی خود پروآریتمی‌ک 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 آریتمی 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 به آن‌ها شده است.



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 OLE3, OLE7, OLE14, 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 OLE3, OLE7, OLE14, 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  $p < 0.01$  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	۲۵ ± ۳/۵	۳۶ ± ۶/۶	۱/۹ ± ۰/۸	۱۶ ± ۱۰
OLE1	۲۰ ± ۳/۷	۳۱ ± ۴/۱	۱/۷ ± ۱	۹/۳ ± ۶/۲
OLE3	۲۱ ± ۴/۵	۲۹ ± ۴/۱	۱/۹ ± ۱/۱	۹/۷ ± ۶/۴
OLE7	۱۳ ± ۴/۱	۲۰ ± ۵/۲	۰/۸ ± ۰/۴	۳ ± ۱/۶
OLE14	۶/۷ ± ۲/۵	۱۱ ± ۴/۵	۰/۱۵ ± ۰/۱۵	۱/۲ ± ۲/۱
OLE24	۵/۹ ± ۲/۳	۱۱ ± ۴/۲	۰	۰

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

یکی از مهم‌ترین دسته این آنتی‌اکسیدان‌ها فنل‌ها و پلی‌فنل‌ها هستند (۴، ۲۳) که به مقادیر بسیار زیاد در برگ زیتون و عصاره آن یافت می‌شود (۵). این ترکیبات بسیار بالا در رژیم غذایی مدیترانه‌ای‌ها مسئول کاهش بروز بیماری قلبی - عروق، سرطان و پوکی استخوان در این ناحیه بوده است (۲۴، ۴، ۲۱). 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. با دانش ما، مطالعه کنونی تنها مطالعه‌ای است که گزارش می‌کند عصاره تام برگ زیتون اثرات آنتی‌آریتمی‌ک دارد که با کاهش تعداد VEB ها 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 که 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

Manolov در سال ۱۹۷۸ گزارش کردند که تزریق داخل وریدی یک دوز الثوروپتین مجزا شده از برگ زیتون اثرات آنتی‌آریتمی‌ک در برابر آریتمی‌های ناشی از اکونیتین و ایسکمی دارد (۲۶). Somava و همکاران در سال ۲۰۰۴ گزارش کردند که پرفیوژن قلب ایزوله رت با ترکیبات تری‌ترپنوییدی برگ زیتون شامل الثانولیک اسید، اورسولیک اسید، مالیسنیک اسید و یووال 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 در سال ۲۰۰۶ با تجویز ۳-۶ هفته‌ای الثوروپتین خوراکی (۲۰ mg/kg) اثرات آنتی‌انفارکت و هیپولیدمیک الثوروپتین را گزارش کردند (۳). همچنین این گروه طی دو کار تحقیقاتی گزارش کردند که تجویز ۲۰۰-۱۰۰ میلی‌گرم الثوروپتین داخل صفاقی به مدت ۵ روز از آسیب ناشی از داکسورویسین در رت ممانعت به عمل آورده است (۲۸، ۲۹). Manna و همکاران در سال ۲۰۰۶ گزارش کردند که پرفیوژن ۱۵ دقیقه‌ای قلب ایزوله رت با الثوروپتین اثرات آنتی‌اکسیداتیو شدید در برابر آسیب ایسکمی - پرفیوژن مجدد گلوبال داشته است (۱). در مطالعه ما حدود ۳۰ درصد ترکیب عصاره را الثوروپتین به خود اختصاص داده بود. به نظر می‌آید 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 اینرو مطالعات بیشتری نیاز است تا بررسی شود 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.

## 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. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2004; 15(8): 461-6
- 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. *European journal of nutrition* 2008; 47(5): 235-43.
- 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. *The Journal of Nutrition* 2006; 136(8): 2213.
- Singh I, Mok M, Christensen AM, Turner AH, Hawley JA. The effects of polyphenols in olive leaves on platelet function. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2008; 18(2): 127-32.
- Grawish ME, Zyada MM, Zaher AR. Inhibition of 4-NQO-induced F433 rat tongue carcinogenesis by oleuropein-rich extract. *Medical Oncology* 2010; 1-6.
- 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. *Chemico-biological interactions* 2008; 176(2-3): 88-98.
- Perrinjaquet Moccetti T, Busjahn A, Schmidlin C, Schmidt A, Bradl B, Aydogan C. Food supplementation with an olive (*Olea europaea* L.) leaf extract reduces blood pressure in borderline hypertensive monozygotic twins. *Phytotherapy Research* 2008; 22(9): 1239-42.
- Susalit E, Agus N, Effendi I, Tjandrawinata RR, Nofiarny D, Perrinjaquet-Moccetti T, et al. Olive (*Olea europaea*) leaf extract effective in patients with stage-1 hypertension: Comparison with Captopril. *Phytomedicine* 2010.
- Ebel D, Schlack W, Comfere T, Preckel B, Thümer V. Effect of propofol on reperfusion injury after regional ischaemia in the isolated rat heart. *British journal of anaesthesia* 1999; 83(6): 903.
- Botsoglou E, Govaris A, Christaki E, Botsoglou N. Effect of dietary olive leaves and/or [alpha]-tocopheryl acetate supplementation on microbial growth and lipid oxidation of turkey breast fillets during refrigerated storage. *Food Chemistry* 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 Chemistry* 2000; 68(4): 457-62.
- Cumaoglu A, Rackova L, Stefek M, Kartal M, Maechler P, Karasu C. Effects of olive leaf polyphenols against HO toxicity in insulin secreting beta-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. *Bioresource technology* 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 Jan 15; 18(2-3): 170-175.
- 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. *Journal of nutritional science and vitaminology* 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. *Osteoporosis International* 2011; 22(2): 675-684.
  17. KREMASTINOS DTH. Olive and Oleuropein. *Hellenic J Cardiol* 2008; 49: 295-6.
  18. Walker MJA, Curtis MJ, Hearse DJ, Campbell RWF, Janse MJ, Yellon DM, et al. The Lambeth Conventions: guidelines for the study of arrhythmias in ischaemia, infarction, and reperfusion. *Cardiovascular research* 1988; 22(7): 447.
  19. Williams RS, Benjamin IJ. Protective responses in the ischemic myocardium. *Journal of Clinical Investigation* 2000; 106(7): 813-8.
  20. Wu ZK, Iivainen T, Pehkonen E, Laurikka J, Tarkka MR. Ischemic preconditioning suppresses ventricular tachyarrhythmias after myocardial revascularization. *Circulation* 2002; 106 (24): 3091.
  21. Canyon SJ, Dobson GP. Protection against ventricular arrhythmias and cardiac death using adenosine and lidocaine during regional ischemia in the in vivo rat. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2004; 287(3): H1286.
  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* 2003; 23(4): 578-584.
  23. Al-Azzawie HF, Alhamdani MSS. Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. *Life sciences* 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. *The Journal of nutrition* 2010; 140(5): 946.
  25. Scheffler A, Rauwald HW, Kampa B, Mann U, Mohr FW, Dhein S. Olea europaea leaf extract exerts L-type Ca<sup>2+</sup> channel antagonistic effects. *Journal of ethnopharmacology* 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): 123-30.
  27. Somova LI, Shode FO, Mipando M. Cardiogenic 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. *Journal of molecular and cellular cardiology* 2007; 42(3):549-58.
  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 in Biomedicine* 2009; 22(6): 585-592.