

## Effect of Epigallocatechin-3-Gallate Supplementation on Glasgow Coma Score Scale of Patients with Traumatic Brain Injury

Leila Zareian<sup>1</sup>, Leila Rohi<sup>2</sup>, Mansoureh Togha<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Animal Physiology Department, Faculty of Basic Sciences, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran

<sup>2</sup>Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Sharekord, Iran

<sup>3</sup>Iranian Center of Neurological Research, Neuroscience Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Article Info:

Received: 6 Jan 2016

Accepted: 18 Jan 2016

## ABSTRACT

**Introduction:** Traumatic brain injury is the leading cause of death and disability in young adults. Green tea Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) supplementation favorably influenced many of the processes mention in the secondary insult of brain injury, including neuroinflammation and anti-oxidative damages in animal studies. In current study, we aimed to investigate the effect of EGCG on outcomes of traumatic brain injury. **Materials and Methods:** In a clinical trial, 30 patients with head trauma hospitalized in the intensive care unit of Sina hospital, Tehran, Iran were randomly divided into two groups. These groups included 15 patients who received a single daily oral dose of EGCG (400 mg) for 7 days and control group of 15 patients received placebo (distilled water) for the same period. Protein level S100 B and GCS were investigated between the two groups. **Results:** EGCG increased Glasgow coma score scale. However EGCG had no significant effect on the level of protein S100B. **Conclusion:** EGCG may play a neuroprotective effect in trumatic brain insulats.

### Key words:

1. Brain Injuries
2. Glasgow Coma Scale
3. Intensive Care Units

\***Corresponding Author:** Mansoureh Togha

**E-mail:** [toghae@sina.tums.ac.ir](mailto:toghae@sina.tums.ac.ir)

doi: 10.18869/acadpub.shefa.4.4.61

# تأثیر مکمل اپی گالو کاتچین گالات بر مقیاس اندازه‌گیری کمای گلاسکو در بیماران با آسیب مغزی پس از ضربه

لیلا زارعیان<sup>۱</sup>، لیلا روحی<sup>۲</sup>، منصوره تقاء<sup>۳\*</sup>

<sup>۱</sup>گروه فیزیولوژی جانوری، دانشکده علوم پایه، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران

<sup>۲</sup>گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران

<sup>۳</sup>مرکز تحقیقات بیماری‌های مغز و اعصاب ایران، پژوهشکده علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

## اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۲۸ دی ۱۳۹۴

تاریخ دریافت: ۱۶ دی ۱۳۹۴

## چکیده

**مقدمه:** آسیب مغزی پس از ضربه علت عمده مرگ و ناتوانی در افراد جوان می‌باشد. مکمل اپی گالو کاتچین گالات چای سبز به طور مطلوب بسیاری از فرایندهای اشاره شده در خونریزی ثانویه آسیب مغزی شامل: التهاب عصبی و آسیب‌های آنتی‌اکسیدانی در حیوانات مورد مطالعه را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در مطالعه حاضر هدف ما بررسی کردن تأثیر اپی گالو کاتچین گالات بر نتایج آسیب مغزی پس از ضربه بود. **مواد و روش‌ها:** در یک آزمایش بالینی ۳۰ بیمار با ترومای سر بستری شده در بخش مراقبت ویژه در بیمارستان سینا، تهران، ایران به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. این گروه‌ها شامل ۱۵ بیمار که تک دوز دهانی (گاواژ) به صورت روزانه (۴۰۰ میلی‌گرم) اپی گالو کاتچین گالات را به مدت ۷ روز دریافت کردند و گروه کنترل شامل ۱۵ بیمار که دارونما (آب مقطر) را برای همان دوره دریافت کردند. سطح پروتیین S100B و مقیاس کمای گلاسکو بین دو گروه مورد بررسی قرار گرفت. **یافته‌ها:** اپی گالو کاتچین گالات مقیاس اندازه‌گیری کمای گلاسکو را افزایش داد. با این حال اپی گالو کاتچین گالات اثر قابل توجهی بر سطح پروتیین S100B نداشت. **نتیجه‌گیری:** اپی گالو کاتچین گالات ممکن است یک اثر حفاظتی عصبی در خونریزی‌های مغزی پس از ضربه را بازی کند.

## کلید واژه‌ها:

۱. آسیب‌های مغزی
۲. معیار کمای گلاسکو
۳. بخش‌های مراقبت ویژه

\* نویسنده مسئول: منصوره تقاء

آدرس الکترونیکی: [toghae@sina.tums.ac.ir](mailto:toghae@sina.tums.ac.ir)

## مقدمه

تروما شایع‌ترین علت مرگ در افراد ۱ تا ۴۴ ساله است و اگر علل مرگ و میر در تمام سنین در نظر گرفته شود، از نظر شیوع، دومین علت مرگ به حساب می‌آید. سر، شایع‌ترین محل وارد آمدن صدمه است و ترومای سر شایع‌ترین علت بستری و شایع‌ترین علت مرگ و میر (۴۰ تا ۵۰ درصد) بیماران ترومایی است (۱). تحقیقات اخیر نقش اساسی رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو به‌عنوان یک عامل خطر در افزایش لیپیدها و پروتئین‌های اکسید شده در دستگاه عصبی مرکزی و ایجاد اختلال در نورون‌های مغزی را مطرح کرده‌اند که در نهایت موجب آسیب و یا حتی مرگ سلولی می‌گردد (۲، ۳). استرس اکسیداتیو با تولید رادیکال‌های آزاد دستگاه‌های آنتی‌اکسیدانی مغز را تضعیف می‌کند و مغز در برابر اثرات مخرب آن آسیب می‌بیند (۴-۶).

مطالعات بسیاری با هدف تعیین اثر پیشگیری کننده آنتی‌اکسیدان‌ها در درمان اختلالات سیستم عصبی ارائه شده است و آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی و مصنوعی زیادی در دسترس بوده است که می‌توانند برای درمان اختلال عصبی استفاده شوند (۷-۱۰). آنتی‌اکسیدان‌ها ترکیبات پلی‌فنولی هستند که می‌توانند در برابر صدماتی که به وسیله رادیکال‌های آزاد و آسیب‌های اکسیداتیو به وجود می‌آید از انسان حفاظت کنند. فلاونوئیدها یا اسید فنولی‌ها از گروه پیگمان‌های گیاهی محلول در آب می‌باشند؛ این گروه مسئول ظرفیت آنتی‌اکسیدانی میوه‌ها و گیاهان می‌باشند (۱۳-۱۱). شواهد اپیدمیولوژیکی کاهش ریسک بیماری‌های قلبی، عروقی و مغزی را با خوردن سبزیجات و میوه‌جات فراوان (فلاونوئیدها)، تأیید کرده است (۱۴، ۱۵).

اپی‌گالوکاتچین گالات به‌عنوان یکی از مهم‌ترین فلاونوئیدهای موجود در چای سبز، دارای اثرات مفید در بدن می‌باشد. پاکسازی رادیکال‌های آزاد توسط ترکیبات فنولی برای ویژگی آنتی‌اکسیدانی آن‌ها بسیار اهمیت دارد و می‌توانند با شکستن واکنش زنجیره‌های رادیکال آزاد، از شیوع آن جلوگیری کنند (۱۶). علاوه بر اثرات مستقیم آنتی‌اکسیدانی کاتچین‌ها، آن‌ها می‌توانند به طور غیر مستقیم، آنتی‌اکسیدان‌های آندروژنی بدن را افزایش دهند و با خاصیت آنتی‌اکسیدانی خود سبب مهار تجمع پلاکتی، ممانعت از اکسیداسیون LDL<sup>۱</sup> و حفاظت مویرگ‌ها شوند. فلاونوئیدها از راه مهار یا القاء سیستم‌های آنزیمی در مسیرهای مهم تقسیم و تکثیر سلولی، تجمع پلاکتی، سم‌زدایی و پاسخ‌های ایمنی و التهابی نقش دارند (۱۷، ۱۸). در انسان افزایش S100B در بیماری‌های تحلیل برنده عصبی مثل MS<sup>۲</sup> و بیماری‌های عصبی چون آلزایمر، پارکینسون، آسیب‌های مغزی

مشاهده شده است و به عبارتی میزان این پروتئین در خارج سلول به‌عنوان یک شاخص فعالیت سلول‌های گلیالی متعاقب آسیب مغزی محسوب می‌شود (۱۹). علی‌رغم وجود گزارش‌های فراوان مبنی بر افزایش این ماده به هنگام آسیب‌های مغزی و معرفی آن به‌عنوان یک نشانگر زیستی معتبر آسیب مغزی (۲۰)، اهمیت و دلیل این افزایش مشخص نیست.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دو سو بی‌خبر روی ۳۰ بیمار مرد (۱۸ تا ۶۰ سال) که تنها دچار ضربه مغزی بودند و از تاریخ ۱۳۹۲/۱۰/۱۵ لغایت ۱۳۹۳/۱۰/۱۵ در بخش مراقبت‌های ویژه اعصاب بیمارستان سینا، تهران بستری شده بودند انجام شد.

بیماران بعد از کسب رضایت‌نامه آگاهانه از همراه و اخذ شرح حال، مورد معاینه فیزیکی قرار گرفتند (clinical trials.gov ID: NCT02731495). بعد از انجام اقدامات ضروری، گرافی ساده جمجمه و در صورت ضرورت سی تی اسکن انجام شد. بیمارانی که دارای GCS<sup>۳</sup> بالاتر از ۱۲ و کمتر از ۳، وجود خونریزی داخلی شکستگی واضح اندام، وجود بیمارهای متابولیک، بیماران دارای سابقه بیماری زمینه‌ای، داشتن رژیم گیاهخواری از مطالعه حذف شدند.

اطلاعات به دست آمده از پرونده بیمار از قبیل سن، جنس، علایم حیاتی، GCS و نشانه‌های بالینی در زمان پذیرش، تشخیص بر اساس سی تی اسکن درمان انجام شده (طبی یا جراحی) نواحی عمل جراحی، نحوه رژیم غذایی ثبت گردید. سپس بیماران به طور تصادفی به دو گروه مورد (دریافت کننده مکمل اپی‌گالوکاتچین گالات ۱۵ بیمار) و گروه دارونما (۱۵ بیمار) تقسیم‌بندی بیماران یک هفته تحت مطالعه و تجویز مکمل و دارونما قرار گرفتند. مکمل اپی‌گالوکاتچین گالات به صورت کپسول ۴۰۰ میلی‌گرم با درجه خلوص ۸۰ درصد از کاتچین از شرکت Vitami life کشور آمریکا خریداری شد. گاوژ بیماران به عهده پرستار بخش به صورت محلول پودر کاتچین در ۱۰ سی سی آب مقطر و در گروه شاهد فقط ۱۰ سی سی آب مقطر به صورت گاوژ داخل معده، بعد از گاوژ صبحگاهی خود بیماران به مدت یک هفته داده می‌شد. در طول مطالعه، ثبت GCS (توسط سرویس جراحی اعصاب که اطلاعی از گروه‌بندی بیماران نداشتند) و علایم حیاتی (در ساعت ۹ صبح به مدت یک هفته) انجام شد. همچنین جهت بررسی سطح پروتئین S100B میزان ۵ سی سی سرم روز اول و هشتم بستری بیماران هر دو گروه از طریق سانتریفیوژ تهیه شد و در فریزر با دمای ۸۰- درجه نگهداری گردید و برای سنجش میزان پروتئین S100B

<sup>1</sup> Low-density lipoprotein

<sup>2</sup> Multiple sclerosis

<sup>3</sup> Glasgow coma score scale

جدول ۱- ویژگی‌های اولیه جمعیت مورد مطالعه. داده‌ها به صورت درصد محاسبه شده است به غیر از \$ به صورت mean  $\pm$  SD و † از طریق آزمون تی مستقل، ‡ کای اسکور پیرسون.

سطح معنی داری	پلاسیبو	اپی گالو کاتچین گالات
سن (سال)	۴۷/۹۲ $\pm$ ۱۶/۳ \$	۴۵/۶۷ $\pm$ ۱۷/۷ \$
موارد تروما		
تصادف (ماشین، موتورسیکلت)	۱۴ (۹۳/۳٪)	۱۲ (۸۰٪)
سقوط	۱ (۶/۷٪)	۲ (۲۰٪)
بررسی موارد تروما بر اساس یافته‌های سی تی اسکن		
له شدگی	۲ (۲۰٪)	۲ (۱۳/۳٪)
هماتوم سابدرال دژ	۲ (۲۰٪)	۲ (۱۳/۳٪)
هماتوم سابدرال	۱ (۶/۷٪)	۲ (۱۳/۳٪)
هماتوم اپیدورال	۲ (۱۳/۳٪)	۱ (۶/۷٪)
هماتوم زیر سخت شامه	۳ (۲۰٪)	۳ (۲۰٪)
دپرس فرکتور	۱ (۶/۷٪)	۲ (۱۳/۳٪)
آسیب اکسونال منتشر شده	۲ (۱۳/۳٪)	۲ (۲۰٪)
موارد خروج طی مطالعه	۲ (۱۳/۳٪)	۱ ‡

### بحث و نتیجه گیری

هدف اصلی پژوهش حاضر بررسی اثر اپی گالوکاتچین گالات چای سبز بر بیماران دچار ترومای سر بستری شده در ICU بوده است که به وسیله اختلال در سطح هوشیاری مورد مطالعه قرار گرفتند. نتایج افزایش GCS در گروه EGCG در مقایسه با گروه دارونما، بهبود در سطح آگاهی بیماران تیمار شده با EGCG را نشان داد. نتایج حاصل از مطالعه حاضر با مطالعات تجربی قبلی دارای مطابقت می‌باشد. Itoh و همکاران گزارش دادند که هفت روز تجویز خوراکی حاوی آب ۱٪ W/V (EGCG 1:300)، بر بیماران مبتلا به آسیب مغزی، می‌تواند خسارت‌های عصبی را کاهش دهد (۲۱). Hau و همکاران گزارش دادند که تزریق داخل صفاقی محلول اپی گالوکاتچین گالات اثر حفاظتی به وسیله حفاظت در برابر آسیب‌های اکسیداتیو در موش‌های مبتلا به آسیب مغزی داشته است (۲۲) همچنین Zink و همکاران

از کیت تشخیصی شرکت BiovendorLaboratornimedica (با شماره کاتالوگ RD 192090100R.cat.No) و با روش آزمون آزمایشگاهی الیزا مورد محاسبه قرار گرفت.

### تجزیه و تحلیل داده‌ها

داده‌های این تحقیق با روش‌های مناسب آماری با نرم‌افزار SPSS و پیرایش ۱۶ آنالیز شد. برای مقایسه متغیرهای کمی در یک گروه در صورت نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون Paired-T.test و برای مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه در صورت نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون Independent-T.test استفاده شد. برای مقایسه داده‌های کمی بین دو گروه در صورت نرمال نبودن توزیع داده‌ها از آزمون ویلکاکسون استفاده شد. برای مقایسه متغیرهای کیفی دو حالتی مانند جنس بین دو گروه از آزمون Chi-Square استفاده گردید. تفاوت نتایج بین گروه‌های مختلف با حداقل  $P < 0/05$  معنی‌دار تلقی می‌گردد.

### یافته‌ها

ویژگی‌های اصلی بیماران مراجعه کننده در جدول ۱ ارائه شده است. دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری در ویژگی‌های اصلی خود نداشتند. همانطور که در جدول ۲ نشان داده شده است هفت روز بعد از TBI، GCS افزایش بیشتری را در گروه مورد (دریافت کننده EGCG) در مقایسه با گروه دارونما نشان داد ( $P < 0/05$ ). سطح هوشیاری GCS در طول مدت ۷ روز درمان خوراکی EGCG در ۱۵ بیمار دریافت کننده EGCG، با میانگین  $3/9 \pm 2/33$  نسبت به ۱۵ بیمار دریافت کننده دارونما، با میانگین  $3/05 \pm 1/14$  - افزایش یافته است. هفت روز تجویز EGCG منجر به کاهش معنی‌دار سطح S100B در گروه مورد شد ( $P < 0/05$ ). لازم به ذکر است میزان S100B در گروه مورد (دریافت کننده EGCG) نسبت به گروه دارونما با میزان  $41/9 \pm 23/96$ ؛ اما میزان S100B کاهش یافته در گروه مورد معنی‌دار نشان داده نشد ( $P < 0/05$ ) (جدول ۲).

جدول ۲- اثر اپی گالوکاتچین گالات روی سطح هوشیاری و سطح پروتئین S100B. داده‌ها به صورت درصد بیان شده است به غیر از † آزمون تی با نمونه‌های جفت؛ ‡ آزمون ویلکاکسون؛ میانگین (زیاد-کم)؛ † آزمون تی مستقل.

تعداد	اولیه	بعد از درمان	میانگین	تفاوت قبل و بعد از درمان	میانگین	مداخله
۱۵	۶/۲۶ $\pm$ ۲/۴	۱/۵ $\pm$ ۲/۶	۰/۱۳۴	۲/۹۳ $\pm$ ۳/۹	۰/۰۲۸†	سطح اپی گالو کاتچین گالات
۱۵	۶/۹ $\pm$ ۲/۸	۴/۶ $\pm$ ۳/۳	۰/۷۹۷‡	۰/۱۴ $\pm$ ۳/۰۵		هوشیاری پلاسیبو
۱۳	۶۰(۲۲-۳۹۳)	۳۰(۲۰-۱۲۰)	۰/۰۳۳‡	۲۳/۹۶ $\pm$ ۴۱/۹	۰/۷۷۳†	پروتئین اپی گالو کاتچین گالات
۱۵	۶۸(۲۰-۴۲۶)	۳۰(۲۰-۵۴۰)	۰/۲۰۹‡	۱۸/۶ $\pm$ ۵۳/۷۸		S100 پلاسیبو

4 Traumatic brain injury

5 Epigallocatechin gallate

سطح پروتئین S100B پس از TBI مؤثر بوده است. تعدادی از این گزارش‌ها سطح سرمی S100B را به‌عنوان نشانگر معتبری برای صدمه به مغز پیشنهاد داده‌اند (۳۰). مطالعات قبلی نشان دادند که تزریق ۵ میلی‌گرم پروتئین S100B به ورمیس مخچه موش‌ها اثر ضد آپوپتوز داشته است (۳۱). مطالعات نشان داد که S100B احتمالاً به گیرنده RAGE<sup>۶</sup> غشای سلول‌های عصبی در غلظت‌های پایین متصل می‌شود و موجب افزایش بقاء نورون با تولید در برابر گونه‌های اکسیژن فعال<sup>۷</sup> (ROS) و افزایش بیان عوامل ضد آپوپتوز می‌گردد (۳۴-۳۱).

مطالعه حاضر در تعداد محدودی از بیماران TBI انجام شد. به‌منظور کاهش اثر این کمبود ما سعی در انتخاب بیماران داشتیم که علت آسیب یکسانی داشتند. چون TBI در مردان شایع‌تر است، این مطالعه فقط بر روی بیماران مرد انجام شد. مطالعه حاضر راه را برای مطالعات بیشتر در جمعیت‌های بزرگتر هموار کرد. همچنین مطالعه‌ای کارآمد بر روی دلایل اساسی اثرات محافظتی EGCG توصیه می‌شود؛ در نتیجه استفاده از مکمل EGCG اثرات مطلوبی روی GCS در بیماران مبتلا به ترومای سر متوسط تا شدید داشت.

نتیجه گرفتند که اثر حفاظتی EGCG با کاهش خسارت رادیکال‌های آزاد و جلوگیری از آپوپتوز در سلول‌های عصبی آسیب دیده انجام می‌شود (۲۳).

ما مشاهده کردیم که بیماران که EGCG را دریافت کردند، به سرعت از دستگاه تنفس مصنوعی جدا شدند. سایتوکین‌های پیش التهابی مانند TNF $\alpha$ <sup>۸</sup> نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی ادم و آسیب مغزی بعد از تروما دارند (۲۴، ۲۵). عوامل دارای ویژگی‌های ضد التهابی می‌توانند جریان خون در بافت‌های آسیب دیده را افزایش دهند و پس از آن روند بهبود زخم و بیمار را بهبود بخشند (۲۶). بر اساس اطلاعات ما هیچ مطالعه انسانی اثر مکمل EGCG را در خسارت ثانویه ناشی از تروما بررسی ننموده است (۲۷). شواهد نشان می‌دهند که EGCG می‌تواند بیان ژن TNF $\alpha$  را مهار کند (۲۸، ۲۹).

در مطالعه‌ای بر روی مدل حیوانی مبتلا به مالتیپل اسکلروز، ترکیبی از (GA)<sup>۹</sup> و EGCG اثر مطلوبی بر بقاء و رشد آکسون نورون، از کاهش گونه‌های اکسیژن فعال و کاهش فعالیت NF-KB<sup>۸</sup> داشته است (۲۸). NF-kB نقش محوری را در روندهای التهابی داشته است. نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان داد که مکمل EGCG در کاهش

## منابع

- Bruns JR, Hauser WA. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. *Epilepsia*. 2003; 44: 2-10.
- Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br J Anaesth*. 2007; 99(1): 4-9.
- León-Carrión J, Domínguez-Morales Mdel R, Barroso y Martín JM, Murillo-Cabezas F. Epidemiology of traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage. *Pituitary*. 2005; 8(3-4): 197-202.
- Faria A, Pestana D, Teixeira D, Azevedo J, De Freitas V, Mateus N. et al. Flavonoid transport across RBE4 cells: A blood-brain barrier model. *Cell Mol Biol Lett*. 2010; 15(2): 234-41.
- Bullock MR, Povlishock JT. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007; 24 Suppl 1: S1-106.
- Alexander M. Mild traumatic brain injury: pathophysiology, natural history, and clinical management. *Neurology*. 1995; 45(7): 1253-60.
- Kuptniratsaikul V, Kovindha A, Suethanapornkul S, Manimmanakorn N, Archongka Y. Complications during the rehabilitation period in thai patients with stroke: A Multi center prospective study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2009; 88(2): 92-9.
- Castellano C, Cabib S, Puglisi-Allegra S. Psychopharmacology of memory modulation: evidence for multiple interaction among neurotransmitters and hormones. *Behav Brain Res*. 1996; 77(1-2): 1-21.
- Rosenfeldt F, Wilson M, Lee G, Kure C, Ou R, Braun L, de Haan J. Oxidative stress in surgery in an ageing population: pathophysiology and therapy. *Exp Gerontol*. 2013 ; 48(1): 45-54.
- Chen SD, Yang DI, Lin TK, Shaw FZ, Liou CW, Chuang YC. Roles of oxidative stress, apoptosis, PGC-1 and mitochondrial biogenesis in cerebral ischemia. *Int J Mol Sci*. 2011; 12(10): 7199-215.
- Higdon JV, Frei B. Tea catechins and polyphenols: health effects, metabolism, and antioxidant functions. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2003; 43(1): 89-143.
- Jäger AK, Saaby L. Flavonoids and the CNS. *Molecules*. 2011; 16(2): 1471-85.
- Croft KD. The chemistry and biological effects of flavonoids and phenolic acids. *Ann N Y Acad Sci*. 1998; 854: 435-42.

<sup>۶</sup> Tumor necrosis factor alpha

<sup>۷</sup> Glatiramer acetate

<sup>۸</sup> Receptor for advanced glycation end products

<sup>۹</sup> Reactive oxygen species

14. Guo Q1, Zhao B, Li M, Shen S, Xin W. Studies on protective mechanisms of four components of green tea polyphenols against lipid peroxidation in synaptosomes. *Biochim Biophys Acta*. 1996; 1304(3): 210-22.
15. Lin AM, Chyi BY, Wu LY, Hwang LS, Ho LT. The antioxidative property of green tea against iron-induced oxidative stress in rat brain, *Chin J Physiol*. 1998; 41(4): 189-94.
16. Karpiak SE, Serokosz M, Rapport MM. Effects of antisera to S100 protein and to synaptic membrane fraction on maze performance and EEG. *Brain Res*. 1976; 102(2): 313-21.
17. Middleton EJr. Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. *Adv Exp Med Biol*. 1998; 439: 175-82.
18. Hanasaki Y, Ogawa S, Fukui S. The correlation between active oxygens scavenging, and antioxidative effects of flavonoids. *Free Radic Biol Med*. 1994; 16(6): 845-50.
19. Bloomfield SM1, McKinney J, Smith L, Brisman J. Reliability of S100B in predicting severity of central nervous system injury. *Neurocrit Care*. 2007; 6(2): 121-38.
20. Woertgen C, Rothoerl RD, Metz C, Brawanski A. Comparison of clinical, radiologic, and serum marker as prognostic factors after severe head injury. *J Trauma*. 1999; 47(6): 1126-30.
21. Itoh T1, Tabuchi M, Mizuguchi N, Imano M, Tsubaki M, Nishida S, et al. Neuroprotective effect of epigallocatechin-3-gallate in rats when administered pre- or post-traumatic brain injury. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013; 120(5): 767-83.
22. Wei IH, Tu HC, Huang CC, Tsai MH, Tseng CY, Shieh JY. (-)-Epigallocatechin gallate attenuates NADPH-d/nNOS expression in motor neurons of rats following peripheral nerve injury. *BMC Neurosci*. 2011; 12:52. doi: 10.1186/1471-2202-12-52.
23. Zink BJ, Szmydynger-Chodobska J, Chodobski A. Emerging concepts in the pathophysiology of traumatic brain injury. *Psychiatr Clin North Am*. 2010; 33(4): 741-56.
24. Mandel S, Weinreb O, Amit T, Youdim MB. Cell signaling pathways in the neuroprotective actions of the green tea polyphenol-epigallocatechin-3-gallate: implications for neurodegenerative diseases. *J Neurochem*. 2004; 88(6): 1555-69.
25. Pan MH, Ghai G, Ho CT. Food bioactives, apoptosis, and cancer. *Mol Nutr Food Res*. 2008; 52(1): 43-52.
26. Chan PH. Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2001; 21(1): 2-14.
27. Herges K, Millward JM, Hentschel N, Infante-Duarte C, Aktas O, Zipp F. Neuroprotective Effect of Combination Therapy of Glatiramer Acetate and Epigallocatechin-3-Gallate in Neuroinflammation. *PLoS One*. 2011; 6(10): e25456. doi: 10.1371/journal.pone.0025456.
28. Yun HJ, Yoo WH, Han MK, Lee YR, Kim JS, Lee SI. Epigallocatechin-3-gallate suppresses TNF-alpha-induced production of MMP-1 and -3 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Rheumatol Int*. 2008; 29(1): 23-9.
29. Renno WM, Saleh F, Klepacek I, Al-Khaledi G, Ismael H, Asfar S. Green tea pain modulating effect in sciatic nerve chronic constriction injury rat model. *Nutr Neurosci*. 2006; 9(1-2): 41-7.
30. Townend WJ, Guy MJ, Pani MA, Martin B, Yates DW. Head injury outcome prediction in the emergency department: a role for protein S-100B? *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2002; 73: 542-6.
31. Kleindienst A1, McGinn MJ, Harvey HB, Colello RJ, Hamm RJ, Bullock MR. Enhanced hippocampal neurogenesis by intraventricular S100B infusion is associated with improved cognitive recovery after traumatic brain injury. 2005; 22(6): 645-55.
32. Iadecola C. Bright and dark sides of nitric oxide in ischemic brain injury. *Trends Neurosci*. 1997; 20(3): 132-9.
33. Mirrahimi B1, Mortazavi A, Nouri M, Ketabchi E, Amirjamshidi A, Ashouri A, et al. Effect of magnesium on functional outcome and paraclinical parameters of patients undergoing supratentorial craniotomy for brain tumors: a randomized controlled trial. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015; 157(6): 985-91.
34. Etezadi F, Akhlami M, Najafi A, Khajavi M, Shariat Moharari R, Mirrahimi B, et al. Evaluation of the anti-inflammatory effects of peri-operative infusion of magnesium sulfate on the microsurgical procedures for intracranial tumors. *Anesth Pain Med*. 2014; 4(5): e22379. doi: 10.5812/aapm.22379.