

Protective effect of natural honey applied during ischemia and reperfusion on infarct size in ischemic heartheart

Moslem Najafi^{1,2*}, Afshin Gharakhani², Hamed Ghavemi², Tahereh Eteraf-Oskouei³

1. Research Center for Pharmaceutical Nanotechnology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

2. Dept. Pharmacology, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

3. Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Abstract

Introduction: In the current study, protective effect of natural honey applied during ischemia/reperfusion (I/R) was studied on infarct size in ischemic heartheart.

Methods: Ischemic hearthearts (n=8 per group) were mounted on a Langendorff apparatus at constant pressure then subjected to 30 min regional ischemia followed by 120 min reperfusion. In control group, the hearts were perfused by a modified Krebs-Henseleit solution throughout the experiment, however, in the test groups they were perfused by Krebs solution enriched by natural honey (0.125, 0.25, 0.5 and 1%). At the end of reperfusion, the infarct size was determined by triphenyltetrazolium chloride and computerized planimetry methods.

Results: The results showed that perfusion of ischemic hearthearts with natural honey produces significant reduction in infarct size and volume of infarcted tissue. In the control group, infarct size was $45.6 \pm 3.4\%$, while honey (0.125, 0.25, 0.5 and 1%) reduced it to 14.8 ± 5.1 ($p < 0.001$), 24.6 ± 7.3 ($p < 0.01$), 31.4 ± 7.3 ($p < 0.05$) and $42.6 \pm 6.1\%$ ($p > 0.05$), respectively. In addition, infarcted volume was lowered from $229 \pm 22 \text{ mm}^3$ (control) to 78 ± 26 ($p < 0.001$), 120 ± 30 ($p < 0.01$), 160 ± 31 ($p < 0.05$) and $201 \pm 45 \text{ mm}^3$ ($p > 0.05$), respectively.

Conclusion: The results of this study showed protective effects of natural honey against I/R injuries as reduction of infarct size. Probably, antioxidant activity of honey, scavenging of free radicals and presence of energy sources such as glucose are involved in its cardioprotective effect. Lower honey concentration seems to be more effective.

Keywords: Natural honey, Infarct size, Ischemia/Reperfusion, Isolated heart, Rat

* Corresponding Author Email: najafim@tbzmed.ac.ir
Available online @: www.phypha.ir/ppj

اثرات محافظتی تجویز عسل طبیعی در زمان ایسکمی و رپرفیوژن بر روی اندازه انفارکت قلب ایسکمیک

مسلم نجفی^{۱*}، افشین قره‌خانی^۲، حامد قویمی^۲، طاهره اعتراف اسکوئی^۳

۱. گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات نانوتکنولوژی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۲. گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۳. مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: مرداد ۸۶ بازبینی: آبان ۸۶ پذیرش: آبان ۸۶

چکیده

مقدمه: در این مطالعه، اثرات محافظتی تجویز عسل طبیعی در طول زمان ایسکمی و رپرفیوژن (I/R) بر روی اندازه انفارکت قلب رت بررسی شد.

روش‌ها: قلب ایزوله شده رت‌ها به ۵ گروه ۸ عددی تقسیم شده و با اتصال به دستگاه لانتگندورف با محلول کربس تحت فشار ثابت تغذیه شدند. گروه کنترل در طی استابیلیزاسیون، ۳۰ دقیقه ایسکمی ناحیه‌ای و ۱۲۰ دقیقه رپرفیوژن، محلول کربس معمولی دریافت داشت ولی در گروه‌های تست از زمان شروع ایسکمی تا انتهای رپرفیوژن (۱۵۰ دقیقه)، محلول کربس حاوی عسل طبیعی (غلظتهای ۰/۱۲۵، ۰/۲۵، ۰/۵ و ۰/۱) به قلب پرفیوژن شد. در انتهای رپرفیوژن، اندازه انفارکت با روش تری فنیل تترازولیوم کلراید و پلانیمتری کامپیوتری اندازه‌گیری گردید.

یافته‌ها: پرفیوژن عسل موجب کاهش برجسته در حجم ناحیه انفارکته و اندازه انفارکت قلب ایزوله گروه‌های تست گردید. اندازه انفارکت در گروه کنترل $45/6 \pm 3/4$ بود ولی با مصرف غلظتهای ۰/۱۲۵، ۰/۲۵، ۰/۵ و ۰/۱ عسل به ترتیب به $14/8 \pm 5/1$ ($p < 0.001$)، $24/6 \pm 7/3$ ($p < 0.01$)، $31/4 \pm 7/3$ ($p < 0.05$) و $42/6 \pm 6/1$ ($p > 0.05$) کاهش یافت. حجم ناحیه انفارکته نیز از $229 \pm 22 \text{ mm}^3$ (کنترل) به ترتیب به 78 ± 26 ($p < 0.001$)، 120 ± 30 ($p < 0.01$)، 160 ± 31 ($p < 0.05$) و $201 \pm 45 \text{ mm}^3$ ($p > 0.05$) رسید.

نتیجه‌گیری: این مطالعه برای نخستین بار اثرات محافظتی مصرف عسل طبیعی در طول زمان I/R را بر علیه آسیب‌های ایسکمیک قلب و به صورت کاهش اندازه انفارکت نشان داد. احتمالاً خواص آنتی اکسیدانی عسل، مهار تولید رادیکالهای آزاد و وجود منابع انرژی از جمله گلوکز در بهبود عملکرد قلب ایسکمیک و ایجاد اثرات محافظتی فوق دخیل می‌باشند. همچنین در این مطالعه غلظتهای پائین عسل اثرات محافظتی بیشتری در مقایسه با غلظت‌های بالاتر نشان دادند.

واژه‌های کلیدی: عسل طبیعی، اندازه انفارکت، ایسکمی - رپرفیوژن، قلب ایزوله، رت

مقدمه

بیماری‌های مختلف بکار رفته است [۹ و ۵]. مصریان باستان، آشوری‌ها، چینی‌ها، یونانی‌ها و رومی‌ها آن را برای التیام زخم‌ها و بیماری‌های شکم به کار می‌بردند [۵]. بیش از هزار سال قبل ابوعلی سینا مصرف عسل را برای درمان بیماری سل توصیه کرده و اثر ضد میکوباکتریال آن در تحقیقات اخیر نیز نشان داده شده است [۲]. عسل بر روی برخی

عسل از گذشته‌های خیلی دور به عنوان یک ماده دارویی موثر مورد توجه قرار گرفته [۲۱] و به صورت سنتی در درمان

najafim@tbzmed.ac.ir
www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:
وبگاه مجله:

مواد و روش‌ها

الف: مواد

مواد مورد استفاده عبارتند از: عسل طبیعی منطقه اسکو (استان آذربایجان شرقی)، پنتو باربیتال سدیم (شرکت کلا بلژیک)، اوانس بلو و تری فنیل تترازولیوم کلراید و مواد بکار رفته در تهیه محلول کربس شامل: کلرید سدیم، بیکربنات سدیم، کلرید پتاسیم، سولفات منیزیم، پتاسیم دی هیدروژن فسفات، D-گلوکز و کلرید کلسیم (شرکت مرک).

ب: حیوانات

رت‌های نر آلبینو از نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۷۰-۳۲۰ گرم در گروه‌های ۶ تایی در قفس‌های پلی اتیلنی شفاف استاندارد در شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی- تاریکی در دمای معمول آزمایشگاه (۲۱±۳ درجه سانتیگراد) نگهداری شدند و تا زمان انجام آزمایش آزادانه به آب و غذای کافی دسترسی داشتند.

پ: روش انجام مطالعه

رت‌های به صورت تصادفی به ۵ گروه ۸ عددی (شامل یک گروه کنترل و چهار گروه تحت درمان با غلظت‌های ۰/۱۲۵، ۰/۲۵، ۰/۵ و ۱٪ عسل طبیعی) تقسیم شده و بعد از بیهوشی با پنتوباربیتال سدیم (۵۰ mg/kg-ip)، قلب آنها با سرعت ایزوله گردید و پس از اتصال به دستگاه لانگندورف، جریان محلول کربس (pH=۷/۴) محتوی گاز کاربوژن (۹۵٪ اکسیژن و ۵٪ دی اکسید کربن) با فشار ثابت و دمای ۳۷ درجه سانتیگراد برقرار شد. محلول کربس بکار رفته در این مطالعه محتوی مواد زیر برحسب میلی مول بر لیتر بود [۱۱]: کلرید سدیم (۱۱۸/۵)، بیکربنات سدیم (۲۵)، کلرید کلسیم (۱/۷)، سولفات منیزیم (۱/۲)، پتاسیم دی هیدروژن فسفات (۱/۲)، D-گلوکز (۱۲) و کلرید پتاسیم (۴/۸).

برای ایجاد ایسکمی ناحیه‌ای (Regional ischemia)، یک نخ بخیه جراحی سیلک (با اندازه ۴ صفر) به دورشریان کرونر نزولی چپ قلب موقتاً گره زده شد و پس از ۳۰ دقیقه ایسکمی، گره باز شده و به مدت ۱۲۰ دقیقه رپرفیوژن انجام گرفت [۸]. رتهای گروه کنترل در طول ۲۰ دقیقه زمان تثبیت (Stabilization)، ۳۰ دقیقه ایسکمی ناحیه‌ای و ۱۲۰ دقیقه رپرفیوژن، محلول کربس معمولی دریافت داشته درحالی که گروه‌های چهار گانه تست از شروع ایسکمی تا انتهای رپرفیوژن

میکروب‌های دیگر از جمله استافیلوکوک اورئوس، خانواده آنتروباکتریاسه، آسینتوباکتر و بروسلا اثر آنتی بیوتیکی قوی دارد [۹ و ۵]. مقایسه اثرات درمانی عسل با موپیروسین در پیشگیری از عفونت‌های ناشی از کاربرد کاتتر در بیماران همودیالیزی نشان داد که عسل می‌تواند به‌عنوان یک جانشین سالم و ارزان و موثر برای موپیروسین عمل کند [۱۲]. در ضایعات ژنیتال راجعه ناشی از هرپس‌ها، مصرف موضعی عسل در کاهش علایم و نشانه‌های بیماری در مقایسه با کرم آسیکلوویر بهتر عمل کرده است [۱]. مصرف موضعی عسل در درمان زخم‌های عفونی متعاقب جراحی و مقاوم به آنتی بیوتیک‌های موضعی یا سیستمیک نیز مفید و موثر بوده است [۱۹]. همچنین به علت کمی درد ناشی از مصرف آن، ارزانی و سهولت مصرف، عسل به‌عنوان یک ماده ایده آل در التیام سوختگی‌های سطحی مطرح گردیده است [۱۷ و ۵]. مطالعه صورت گرفته توسط Gheldof و همکاران در سال ۲۰۰۳ بر روی نوعی عسل به نام Buckwheat honey شواهدی از وجود اثرات آنتی اکسیدانی عسل در شرایط In Vivo را بدست داده است [۶]. Schramm و همکارانش نیز در سال ۲۰۰۳ آنتی اکسیدانهای فنلی را در عسل شناسائی نمودند [۱۵]. برخی از یافته‌های دیگر حاکی از اثرات عسل در کاهش دادن بافت نکروزه است [۱۸]. عسل همچنین موجب افزایش قابل توجه در مقدار tumor necrosis factor-Alpha (TNF-α) و interleukin (IL)-۱β و IL-6 در محیط کشت سلولی شده است [۱۸]. علی‌رغم مطالعات فوق، تاکنون بیشتر مطالعات صورت گرفته بر روی اثرات درمانی عسل و فرآورده‌های آن به اثرات ضد میکروبی، ضد قارچی، ترمیم زخم‌های سطحی، کاهش درد و التهاب بافتی و یا مسمومیت و آلرژی به عسل و امثال آن متمرکز بوده و بر اساس اطلاعات ما و نتایج جستجو از منابع و بانکهای اطلاعاتی، مطالعات علمی چندانی پیرامون کاربرد عسل در بیماری‌های مختلف قلب و عروق صورت نگرفته و بسیاری از ابعاد کاربردهای درمانی بالقوه آن در این زمینه ناشناخته باقی مانده اند. لذا در این مطالعه، اثرات تجویز عسل طبیعی منطقه اسکو در طی ۳۰ دقیقه ایسکمی و ۱۲۰ دقیقه رپرفیوژن (I/R) بر روی اندازه انفارکت در قلب ایزوله ایسکمیک رت بررسی شد.

جدول ۱- اثرات تجویز غلظت‌های ۰/۱۲۵، ۰/۲۵، ۰/۵ و ۱٪ عسل طبیعی بر روی حجم ناحیه در معرض خطر (Risk zone volume)، حجم ناحیه انفارکت (Infarcted volume) و اندازه انفارکت در قلب ایزوله رت متعاقب ۳۰ دقیقه ایسکمی و ۱۲۰ دقیقه رپرفیوژن.

گروه	تعداد رت	حجم ناحیه در معرض خطر (mm) ³	حجم ناحیه انفارکت (mm) ³	درصد اندازه انفارکت
کنترل	۸	۴۲±۴۹۹	۲۲۹±۲۲	۴۵/۶±۳/۴
عسل (۰/۱۲۵٪)	۸	۴۲±۵۲۱	۷۸±۲۶***	۱۴/۸±۵/۱***†
عسل (۰/۲۵٪)	۸	۵۲±۴۸۳	۱۲۰±۳۰***	۲۴/۶±۷/۳**†
عسل (۰/۵٪)	۸	۵۰±۵۰۲	۱۶۰±۳۱*†	۳۱/۴±۷/۳*
عسل (۱٪)	۸	۷۵±۴۷۲	۲۰۱±۴۵	۴۲/۶±۶/۱

داده‌ها بصورت $\text{SEM} \pm \text{Mean}$ بیان شده‌اند. *** معادل $p < 0.001$ ، ** معادل $p < 0.01$ و * معادل $p < 0.05$ در مقایسه با گروه کنترل. † معادل $p < 0.01$ و ‡ معادل $p < 0.05$ در مقایسه با گروه دریافت کننده محلول ۱٪ عسل.

با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه (با پس آزمون LSD) مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. مقادیر $p < 0.05$ معنی دار تلقی گردید.

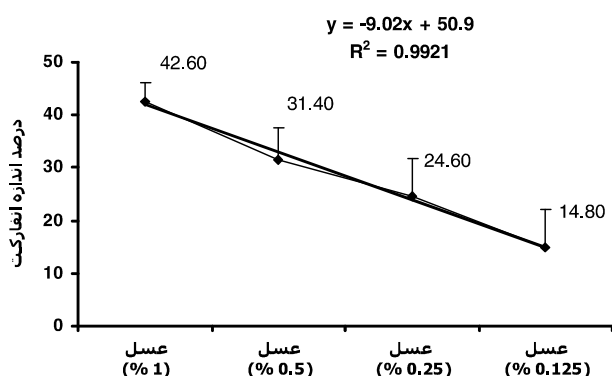
یافته‌ها

نتایج مربوط به اثرات تجویز عسل طبیعی بر روی Risk Zone، حجم ناحیه انفارکت و درصد اندازه انفارکت در قلب ایزوله رت در جدول شماره ۱ خلاصه شده‌اند. همان گونه که در جدول مذکور و شکل شماره ۱ نیز دیده می‌شود پرفیوژن عسل طبیعی موجب کاهش معنی دار در اندازه انفارکت و حجم ناحیه انفارکت قلب ایزوله گروه‌های تست در مقایسه با کنترل می‌شود. اندازه انفارکت در گروه کنترل $45/6 \pm 3/4$ بود ولی با مصرف غلظت‌های ۰/۱۲۵، ۰/۲۵، ۰/۵ و ۱٪ عسل به ترتیب به $14/8 \pm 5/1$ ($p < 0.001$)، $24/6 \pm 7/3$ ($p < 0.01$)، $31/4 \pm 7/3$ ($p < 0.01$) و $42/6 \pm 3/4$ بود ولی

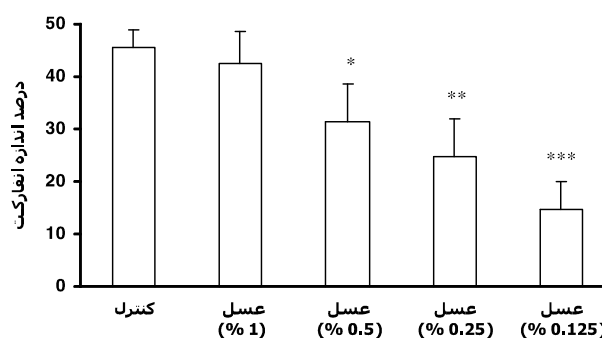
(جمعاً به مدت ۱۵۰ دقیقه) به ترتیب با محلول کربس حاوی غلظت‌های ۰/۱۲۵، ۰/۲۵، ۰/۵ و ۱٪ عسل طبیعی تغذیه شدند. با اتمام رپرفیوژن، نمونه‌های مورد مطالعه با محلول ۱٪ اوانس بلو رنگ آمیزی شده و متعاقب آنکوباسیون با محلول ۱٪ تری فنیل تترازولیوم کلراید، در فرمالین ثابت گردیدند. با این رنگ آمیزی، نواحی انفارکت بصورت رنگ پریده و نواحی غیر انفارکت به رنگ قرمز آجری دیده می‌شوند. در نهایت حجم ناحیه در معرض خطر ایسکمی (Risk zone)، حجم ناحیه انفارکت و درصد اندازه انفارکت با روش پلانیمتری کامپیوتری اندازه گیری شد [۱۶، ۱۳، ۱۰]. برای محاسبه درصد اندازه انفارکت، ابتدا حجم ناحیه انفارکت تعیین شده و به حجم Risk zone تقسیم گردیده و در ۱۰۰ ضرب می‌گردد.

تجزیه و تحلیل آماری

کلیه داده‌ها بصورت $\text{SEM} \pm \text{Mean}$ بیان شدند. داده‌های جمع آوری شده به کمک نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۹) و



شکل ۲- رابطه خطی معکوس بین درصد کاهش اندازه انفارکت با غلظت‌های ۰/۱۲۵، ۰/۲۵، ۰/۵ و ۱٪ عسل طبیعی در قلب ایزوله رت‌های گروه‌های تست. داده‌ها بصورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ بیان شده‌اند. (تعداد رت در هر گروه = ۸ سر).



شکل ۱- اثرات تجویز غلظت‌های ۰/۱۲۵، ۰/۲۵، ۰/۵ و ۱٪ عسل طبیعی بر روی اندازه انفارکت قلب ایزوله رت متعاقب ۳۰ دقیقه ایسکمی و ۱۲۰ دقیقه رپرفیوژن. داده‌ها بصورت $\text{SEM} \pm \text{Mean}$ بیان شده‌اند. (تعداد رت در هر گروه = ۸ سر). *** معادل $p < 0.001$ ، ** معادل $p < 0.01$ و * معادل $p < 0.05$ در مقایسه با گروه کنترل.

خطی معکوس بین افزایش غلظت عسل با کاهش اندازه انفارکت (با توان دو ضریب همبستگی معادل $r^2 = 0.992$) برقرار بود که در طی آن با کاهش غلظت عسل بکار رفته اندازه انفارکت نیز کاهش بیشتری نشان داد (شکل شماره ۲). همچنین حجم ناحیه انفارکت نیز با پرفیوژن غلظتهای ۰/۱۲۵، ۰/۲۵ و ۰/۵٪ عسل کاهش کاملاً معنی‌دار و واضحی نشان داد. در این مورد نیز غلظتهای پائین عسل در مقایسه با محلول ۱٪ آن کاهش بیشتری در حجم نواحی انفارکت ایجاد نمودند (جدول شماره ۱). مشاهده این نوع رفتار فارماکولوژیک در مورد داروها و مواد طبیعی چندان غیر متعارف نبوده و می‌تواند برای داروهای مختلفی بوجود آید (مثلاً داروهای ضد آریتمی در دوزهای بالا حتی اثرات آریتمی زائی نشان می‌دهند). به نظر می‌رسد عسل نیز همانند برخی داروها از یک غلظت مشخص به بالا قادر به افزایش اثرات محافظتی نبوده و حتی به علت متابولیسم ناکافی بخشی از قند موجود در آن ممکن است با تولید لاکتات و اسیدی نمودن محیط داخل سلولی اثرات زیانباری نیز ایجاد نماید.

همانطوری که قبلاً نیز اشاره شد از آنجائی که تاکنون بررسی‌های علمی چندان در مورد کاربرد عسل در بیماری‌های مختلف قلب از جمله در شرایط I/R صورت نگرفته، لذا مکانیسم اثرات محافظتی عسل در کاهش اندازه انفارکت در قلب رت نیز به‌خوبی معلوم نیست هر چند ممکن است اثرات آنتی اکسیدانی و جلوگیری از تشکیل رادیکالهای آزاد توسط عسل که در شرایط In Vitro نشان داده شده است نقش مهمی داشته باشند [۳ و ۶]. وجود اثرات آنتی اکسیدانی در Buckwheat honey شرایط In Vivo نیز نشان داده شده است [۶]. مطالعه دیگری بوسیله Schramm و همکارانش وجود آنتی اکسیدانهای فنلی را در عسل مطرح کرده است [۱۵]. آنالیزهای کروماتوگرافیک فراکسیون‌های فنلی غیر قطبی انواع عسل حاکی از آن است که بیشتر آنها دارای ترکیبات فنلی مشابهی هستند [۷ و ۱۵]. در حالت کلی نیز پیشنهاد شده که اثر آنتی اکسیدانی عسل نتیجه حضور و فعالیت ترکیبات متعددی از جمله فنل‌ها، پتیدها، اسیدهای آلی، آنزیمها و ... است [۷ و ۱۵]. علاوه بر اثر آنتی اکسیدانی مذکور ممکن است فعالیت ضد التهابی [۱۴ و ۳] و تحریک تولید سیتوکین‌های التهابی، تحریک سیستم ایمنی نیز در اثرات محافظتی عسل نقش داشته باشند [۱۸]. برخی از یافته‌ها حاکی از اثرات عسل در کاهش بافت نکروزه است [۱۸] که این کاهش

($p < 0.05$) و $1/6 \pm 0.42\%$ ($p > 0.05$) کاهش یافت. در محدوده غلظت‌های مورد مطالعه، ارتباط بین میزان کاهش اندازه انفارکت با غلظت عسل از یک رابطه خطی معکوس با معادله $y = 9.02x + 50.9$ و با توان دو ضریب همبستگی معادل $r^2 = 0.992$ پیروی می‌کرد بطوری که با کاهش غلظت عسل بکار رفته اندازه انفارکت نیز کاهش بیشتری نشان داد (شکل شماره ۲). غلظتهای فوق همچنین حجم ناحیه انفارکت را نیز از $229 \pm 22 \text{ mm}^3$ (کنترل) به ترتیب به 78 ± 26 ($p < 0.001$)، 120 ± 30 ($p < 0.01$)، 160 ± 31 ($p < 0.05$) و $201 \pm 45 \text{ mm}^3$ ($p > 0.05$) پائین آوردند. همان‌گونه که در جدول شماره ۱ نیز دیده می‌شود مقایسه اثرات غلظتهای پائین عسل با محلول ۱٪ آن بر روی کاهش حجم نواحی انفارکت تفاوت آماری معنی‌دار نشان داد ($p < 0.05$) ولی اندازه انفارکت فقط با غلظتهای ۰/۱۲۵ و ۰/۲۵٪ دارای تفاوت آماری با غلظت ۱٪ بود (به ترتیب $p < 0.01$ و $p < 0.05$).

بحث

هر چند که مصرف سنتی عسل و سایر محصولات و فرآورده‌های تولیدی بوسیله زنبور از قدمتی بسیار زیاد و باستانی برخوردار است [۲ و ۵] اما تاکنون مطالعات علمی چندان پیرامون اثرات پرفیوژن محلول عسل بر علیه آسیبهای ناشی از پدیده I/R بویژه بر روی اندازه انفارکت صورت نگرفته است و این مطالعه نخستین پژوهشی است که در نوع خود بر روی اثرات تجویز عسل در طی ۳۰ دقیقه ایسکمی و ۱۲۰ دقیقه ریپرفیوژن انجام گرفته است. مطالعه حاضر برای اولین بار نشان داد که مصرف عسل در طی ایسکمی و ریپرفیوژن، اندازه انفارکت و حجم ناحیه انفارکت را بصورت برجسته‌ای در قلب ایزوله رت‌ها کاهش می‌دهد. بطوریکه پرفیوژن محلول کربس محتوی غلظتهای ۰/۱۲۵، ۰/۲۵، ۰/۵ و ۱٪ عسل، اندازه انفارکت را در مقایسه با گروه کنترل به ترتیب 68% ($p < 0.001$)، 46% ($p < 0.01$)، 31% ($p < 0.05$) و 7% (بدون تفاوت معنی‌دار) کاهش داد. کاهش میزان اندازه انفارکت با غلظتهای ۰/۱۲۵ و ۰/۲۵٪ عسل دارای تفاوت آماری با غلظت ۱٪ بود (جدول شماره ۱). در محدوده غلظتهای بکار رفته عسل در مدل مورد مطالعه ما، میزان کاهش اندازه انفارکت وابسته به غلظت عسل مصرفی بوده و یک رابطه

- [3] Bilsel Y, Bugra D, Yamaner S, Bulut T, Cevikbas U, Turkoglu U, Could honey have a place in colitis therapy? Effects of honey, prednisolone and disulfiram on inflammation, nitric oxide, and free radical formation. *Digest Surg* 19 (2002) 306-311.
- [4] Chow J, Probiotics and prebiotics: a brief overview. *J Ren Nutr* 12 (2002) 76-86.
- [5] Chowdhury M, Honey: is it worth rubbing it in? *J Royal Soc Med* 92 (1999) 663-664.
- [6] Gheldof N, Wang XH, Engeseth NJ, Buckwheat honey increases serum antioxidant capacity in humans. *J Agri Food Chem* 51 (2003) 1500-1505.
- [7] Gheldof N, Wang XH, Engeseth NJ, Identification and quantification of antioxidant components of honeys from various floral sources. *J Agri Food Chem* 50 (2002) 5870-5877.
- [8] Gross JG, Auchampach AH, Reperfusion injury: Does it exist? *J Mol Cell Cardiol* 42 (2007) 12-18.
- [9] Haberecht A, Comparison of honey with pure sugars as an ingredient in starch based extrudates. [Dissertation], Queensland University., 2003.
- [10] Hans J, Geissler JH, Davis LK, Buja M, Laine AG, Brennan LM, Mehlhorn U, Allen JS, Esmolol and cardiopulmonary bypass during reperfusion reduce myocardial infarct size in dogs. *Ann Thorac Surg* 72 (2001) 1964-1969.
- [11] Hausenloy JD, Maddock LH, Baxter FG, Yellon MD, Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening: a new paradigm for myocardial preconditioning. *Cardiovasc Res* 55 (2002) 534-543.
- [12] Johnson DW, EPS CV, Mudge DW, Joan Wiggins K, Armstrong K, Hawley CM, Campbell SB, Randomized, controlled trial of topical exit-site application of honey versus mupirocin for the prevention of patheter-Associated infections in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 16 (2005) 1456-1462.
- [13] Khalil NP, Siebeck M, Huss R, Pollhammer M, Khalil NM, Neuhof C, Fritz H, Histochemical assessment of early myocardial infarction using 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride in blood-perfused porcine hearts. *J Pharmacol Toxicol Meth* 54 (2006) 307-312.
- [14] Lusby PE, Coombes A, Wilkinson JM, Honey: a potent agent for wound healing? *J Wound Ostomy Continence Nurs* 29 (2002) 295-300.
- [15] Schramm DD, Karim M, Schrader HR, Holt RR, Cardetti

در بافت نکروزه شاید بتواند تاییدی بر یافته‌های مطالعه حاضر نیز باشد. عسل همچنین موجب افزایش مقدار $\text{TNF-}\alpha$ و برخی از اینترلوکین‌ها در محیط کشت سلولی شده است [۱۸]. از طرف دیگر حضور مقادیر قابل توجهی از منابع تولید انرژی در ترکیب عسل مانند گلوکز و فروکتوز [۲۰ و ۴] نیز ممکن است در عملکرد محافظتی آن سهم قابل توجهی دارا باشند.

مطالعه حاضر، برای اولین بار نشان داد که پرفیوژن نسبتاً طولانی مدت (۱۵۰ دقیقه) عسل طبیعی به قلب ایزوله رت در طول زمان ایسکمی و رپرفیوژن اثرات محافظتی برجسته‌ای بر علیه آسیب‌های ناشی از I/R داشته و اندازه انفارکت قلبی و حجم نواحی انفارکت را بطور واضح کاهش می‌دهد. در مجموع و با توجه به اطلاعات موجود به نظر میرسد که اثرات محافظت قلبی عسل در این شرایط به مجموعه‌ای از مکانیسم‌های شناخته شده از جمله اثر آنتی اکسیدانی آن و مهار تولید رادیکال‌های آزاد و دسترسی مناسب بافت قلب به منابع تولید انرژی از جمله گلوکز و فروکتوز و در نتیجه بهبود عملکرد قلب مربوط باشد. در شرایط In Vivo نیز علاوه بر مکانیسم‌های فوق، ممکن است اثرات ضد التهابی و یا برخی مکانیسم‌های ناشناخته نقش داشته باشند. انجام آزمایشات تکمیلی می‌تواند به شناسایی هر چه بهتر اثرات عسل و مکانیسم‌های دخیل در عملکردهای محافظتی فوق کمک نماید. بخشی از این مطالعات هم اکنون در گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی تبریز در جریان است.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همکاری معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز در تأمین هزینه‌های مالی اجرای این پژوهش سپاسگزاری می‌نماید.

منابع

- [1] Al-Waili NS, Topical honey application vs. acyclovir for the treatment of recurrent herpes simplex lesions. *Med Sci Monit* 10 (2004) 94-98.
- [2] Asadi-Pooya A, Pnjehshahin MR, Beheshti S, The antimycobacterial effect of honey: an in vitro study. *Riv Biol-Biol* 96 (2003) 491-496.

- A, Honey stimulates inflammatory cytokine production from monocytes. *Cytokine* 21(2003) 242-247.
- [19] Vardi A, Barzilay Z, Linder N, Cohen HA, Paret G, Barzilay A, Local application of honey for treatment of neonatal postoperative wound infection. *Acta Paediatr* 87 (1998) 429-432.
- [20] White JW, editor. *Composition of honey*. London: Heinemann, 1979.
- [21] Zumla A, Lulat A, Honey: a remedy rediscovered. *J Royal Soc Med* 82 (1989) 384-385.
- M, Keen CL, Honey with high levels of antioxidants can provide protection to healthy human subjects. *J Agri Food Chem* 51 (2003) 1732-1735.
- [16] Schwarz RE, Somoano Y, Hale LS, Kloner AR, What is the required reperfusion period for assessment of myocardial infarct size using triphenyltetrazolium chloride staining in the rat? *J Thromb Thromblys* 10 (2000) 181-187.
- [17] Subrahmanyam M, Topical application of honey in treatment of burns. *Br J Surg* 78 (1991) 497-498.
- [18] Tonks AJ, Cooper RA, Jones KP, Blair S, Parton J, Tonks