مقاله پژوهشی

ارمغان دانش، مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج
دوره ۱۸، شماره٦، مهر ۱۳۹۲(شماره پی در پی۷۸)

ارزیابی اثرات عصاره دارچین بر تغییرات هیستومورفومتری مخچه جنین موش‌های صحرایی دیابتی

علیرضا رفعتی[۱*]، سیده سارا هاشمی[۲]، امید کوهی حسین آبادی[۳]

[۱] گروه فارماکولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد سروستان، سروستان، ایران،[۲] گروه سلول های بنیادی، بیمارستان مادر و کودک غدیر، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران،[۳] معاونت پژوهشی و فناوری، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱۰/۲٤ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۱۲/۱۵

چکیده

زمینه و هدف: در مادران آبستن، دیابت حاملگی زمانی رخ می دهد که پانکراس به مقدار کافی انسولین ترشح نکند و در نتیجه گلوکز در خون مادر و خون جنین افزایش می‌یابد و سبب عوارض بسیاری در فرزندان می‌شود. هدف این مطالعه ارزیابی اثرات عصاره دارچین بر تغییرات هیستو مورفومتری مخچه جنین های ۱۸ و ۲۰ روزه موش‌های صحرایی دیابتی بود.

روش بررسی: دراین مطالعه تجربی، ۳۲ سر موش صحرایی ماده سالم تهیه شده و به صورت تصادفی به چهار گروه مساوی؛ کنترل سالم، دیابتی، سالم تحت درمان با عصاره دارچین و دیابتی تحت درمان با عصاره دارچین تقسیم شدند. گروه‌های دیابتی با تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین دیابتی شدند. هر چهار گروه با جفت‌گیری طبیعی باردار شدند و از روز اول بارداری عصاره دارچین در دوز ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کردند. بعد از تشکیل سیستم عصبی، در روز هجدهم و بیستم دوره بارداری چهار قطعه از موش‌های مادر بیهوش شده و جنین‌های آنها خارج گشته و نمونه‌گیری به عمل آمد. از نمونه‌ها اسلایدهای بافتی تهیه شده و پارامترهای مختلفی در مخچه بررسی شدند. داده‌ها با آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه و تست تعقیبی دانکن تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: ضخامت ماده خاکستری، تعداد سلول‌های ماده خاکستری و نسبت ماده خاکستری به سفید مخچه در گروه دیابتی نسبت به سایر گروه‌های مورد آزمایش در جنین‌های ۱۸ و ۲۰ روزه و هم‌چنین تعداد سلول‌های ماده سفید مخچه در روز ۱۸ جنینی به صورت معنی‌داری کمتر بود ($p<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: عصاره دارچین با کاهش سطح سرمی قند خون مادر می‌تواند از عوارض ناشی از دیابت بر مخچه جنین جلوگیری نماید.

واژه‌های کلیدی: عصاره دارچین، دیابت، مخچه، موش صحرایی

***نویسنده مسئول: دکتر علیرضا رفعتی**، سروستان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد سروستان، گروه فارماکولوژی

Email: rafati@iausarv.ac.ir

مقدمه

دیابت، یکی از شایع‌ترین بیماری‌های دستگاه غدد درون‌ریز بدن محسوب می‌شود که با توجه به تغییر در روش زندگی و نوع تغذیه، میزان شیوع آن در حال گسترش می‌باشد(۱). دیابت دوران بارداری در بیش از ۸ درصد از کل بارداری‌ها اتفاق می‌افتد(۲). علیرغم پیشرفت زیاد در کنترل عوارض دیابت در زنان باردار، ریسک تولد نوزادان ناهنجار در آنها هم‌چنان به طور معنی‌داری بیش از جمعیت سالم است. مطالعات آزمایشگاهی نیز اثرات زیان‌بار دیابت را بر جنین ثابت کرده است. جنین در دوران بارداری تحت تأثیر تغییرات هورمونی و متابولیکی بدن مادر قرار دارد و این تغییرات می‌تواند اثرات قابل توجهی بر رشد و نمو ارگان‌های مختلف بدن جنین ایجاد کند(۳). دیابت در زمان حاملگی به علت افزایش عوارض جنینی از قبیل ماکروزومی، ناهنجاری‌های جنینی، آسیب‌های زایمانی، زایمان زودرس، مرگ جنین با علت نامشخص و مشکلات بعد از تولد مورد توجه قرارگرفته است(۵ و ٤).

دستگاه عصبی یکی از مهم‌ترین دستگاه‌هایی است که در اثر دیابت آسیب می‌بیند(۶). به طوری که آسیب به اعصاب دستگاه گوارش و ناحیه تولید مثلی و هم‌چنین درگیری اعصاب حسی گزارش شده است(۷). اگرچه دیابت حاملگی در انسان در هفته ۲۴ بارداری رخ می‌دهد و لیکن مواردی از تشکیل غیر طبیعی سیستم عصبی مرکزی و ستون مهره‌ها در آنها دیده شده است(۸). دیابت با اثر روی مغز سبب تغییرات نوروفیزیولوژیک و اختلال در ساختار و عمل مغز نظیر کاهش تراکم ماده خاکستری و ماده سفید می‌شود(۹). دیابت نوع ۱ می‌تواند سبب اختلال و بی‌نظمی در ساختار مخچه و هیپوپلازی یا عدم تشکیل مخچه در نوزاد شود(۱۱و ۱۰). هم‌چنین هیپرگلیسمی ناشی از دیابت مادری، سبب کاهش تعداد سلول‌ها و ضخامت ماده خاکستری و سفید در مخچه نوزادان موش صحرایی می‌شود (۱۲). گزارشی دیگر نشان دهنده تأثیر هیپرگلیسمی بر توقف تولید نروپپتید Y که از نوروترانسمیترهای مهم مغزی جنین است، می‌باشد(۱۳). امکان تغییرات رفتاری تحت اثر هیپرگلیسمی طولانی مدت مادر بر مغز جنین مورد توجه محققین مختلف قرار گرفته است(١٤). تحقیقات نشان می‌دهند که در بچه‌های دیابتی تا سن ٤ سالگی مشکلات یادگیری وجود دارد و تفاوت بین یادگیری دختران و پسران نیز در این سن مشاهده شده است(۱۵). هم‌چنین بین میزان فهم و حافظه شنوایی در فرزندان مادران دیابتی با سالم تفاوت زیادی وجود دارد و توانایی تشخیص صداها در آنها متفاوت می‌باشد(١٦).

بنابراین از آنجا که حاملگی‌های متأثر از دیابت در خطر بالای پیامدهای ناگوار نزدیک زایمان، ناهنجاری‌های جنینی و توسعه‌ی بیماری دیابت نوع ۲ در آینده می‌باشند مداخلات درمانی ضروری است(۱۷). از آنجا که درمان با داروهای شیمیایی کاهنده قند خون می‌تواند عوارض جانبی متعددی داشته باشد، لذا دستیابی به ترکیباتی که بتوانند با

حداقل عوارض جانبی، به خصوص در دوران بارداری قند خون را کاهش داده و بر روی جنین اثر سوء نداشته باشد، ضروری به نظر می‌رسد درمان سنتی دیابت با استفاده از برخی گیاهان و عصاره‌های گیاهی در سراسر جهان شناخته شده است(۱۸). اثرات پایین آورنده قند خون به وسیلهٔ دارچین از چندین سال قبل مورد مطالعه قرار گرفته است(۱۹).

دارچین گیاهی است معطر و مطبوع که از نظر ترکیبات شیمیایی دارای روغن‌های فرار، سینامون آلدهید، ترپنها، سینامیل الکل، لیمونن، فلاندرن و سافرول می‌باشد(۲۰). برخی از مطالعات نشان می‌دهند که پلی فنل‌های موجود در دارچین از تشکیل محصولات نهایی گلیکوزیله شده در داخل سرم جلوگیری می‌کند(۲۱). کیم و همکاران(۲۰۰۶) بیان می‌کنند که در دارچین ترکیباتی وجود دارد که ترشح انسولین را تشدید می‌کند که ابتدا به عنوان فاکتور تقویت کننده انسولین نام‌گذاری شده و سپس این فاکتور به عنوان پلیمر میتیل هیدروکسی چالکون توصیف شد(۲۲). در سال ۱۹۹۰ گزارش شد که ترکیبات موجود در دارچین باعث تقویت عمل انسولین و کاهش مقاومت انسولینی می‌شود(۲۳). در موش‌هایی که تحت رژیم غذایی غنی از فروکتوز بودند و از این طریق مقاومت انسولینی در بدن آنها ایجاد شده بود، عصاره دارچین از طریق افزایش ترشح انسولین و افزایش برداشت گلوکز باعث کاهش مقاومت انسولینی گردید(۲۴). عصاره دارچین باعث افزایش فعالیت انسولین تا ۲۰ برابر می شود. پلی فنل دارچین باعث افزایش متابولیسم گلوکز تا چندین برابر در سلول‌های چربی موش می‌شود(۲۵). شواهدی محکم و قوی پیشنهاد می‌کنند که پلی فنل دارچین دارای فعالیت شبه انسولینی در سلول‌های حیوانات و انسان است(۲۶).

با در نظر گرفتن اثرات پایین آورنده قند خون به وسیله دارچین و هم‌چنین با توجه به عوارض متعدد و خطرناکی که بیماری قند در جنین افراد دیابتی ایجاد می‌نماید، بررسی راههای درمان، تخفیف و پیش‌گیری از آن لازم است. لذا هدف این مطالعه ارزیابی تغییرات بافتی مخچه در جنین‌های مادران دیابتی و سالم تحت درمان با عصاره دارچین در مقایسه با گروه کنترل دیابتی و سالم بود.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی ۳۲ سر موش صحرایی ماده بالغ از نژاد اسپراگ- داولی با وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم و سن ۳ تا ۴ ماهه از مرکز حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی شیراز تهیه شده و در اتاقی با دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد و شرایط نوری ۱۲ ساعت نور، ۱۲ ساعت تاریکی و تهویه مناسب قرار داده شدند. تغذیه حیوانات با پلت استاندارد صورت گرفت. حیوانات به طور تصادفی به چهار گروه مساوی تقسیم شدند. گروه اول (کنترل غیردیابتی)؛ فرزندان مادران سالمی که مادران آنها معادل حجم عصاره، روزانه سرم فیزیولوژی به صورت خوراکی در طول حاملگی دریافت کردند. گروه دوم؛ فرزندان

مادران سالمی که مادران آنها عصاره دارچین را به میزان ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم روزانه به صورت خوراکی در طول حاملگی دریافت کردند(۲۷). گروه سوم (گروه کنترل دیابتی) که فرزندان مادران دیابتی در طول آزمایش معادل حجم عصاره، روزانه سرم فیزیولوژی به صورت خوراکی در طول حاملگی دریافت کردند. گروه چهارم؛ فرزندان مادران دیابتی که مادران آنها عصاره دارچین را با دوز ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم روزانه به صورت خوراکی در طول حاملگی دریافت کردند(۲۷).

جهت تهیه عصاره، پوست دارچین تهیه شده را به قطعات کوچک تقسیم نموده و با استفاده از آسیاب این قطعات را پودر نموده و ۳۰ گرم از این پودر را درون یک ارلن استر یل قرار داده و ۴۰ سی‌سی سرم فیزیولوژی به آن اضافه گردید. سپس به مدت ۲۴ ساعت در محیط خنک قرار داده شد، پس از یک شبانه روز با استفاده از دستگاه شیکر مجدداً محتویات ارلن به مدت ۵ دقیقه کاملاً مخلوط می‌شد. در این مرحله پس از صاف کردن نمونه به وسیله کاغذ واتمن و محاسبه مقدار باقیمانده عصاره در محلول، غلظت دارچین در محلول نهایی مشخص شد و دوز مورد نظر تهیه شد(۲۷).

برای دیابتی کردن موش‌ها از داروی استرپتوزوتوسین استفاده شد. این دارو با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و به صورت داخل صفاقی تزریق شد(۶). قند خون حیوانات پس از یک هفته با گلوکومتر بررسی شد و نمونه‌هایی که گلوکز خونشان در محدوده ۳۰۰ـ۲۰۰ میلی‌گرم در صد همراه بودند به عنوان گروه دیابتی جهت آزمایش‌ها منظور شدند(۲۸).

حیوانات هر گروه در مرحله استروس سیکل جنسی همراه با یک موش نر جهت جفت‌گیری و ایجاد لقاح در یک قفس قرار داده شدند. با تشخیص پلاک واژینال در روز بعد، روز صفر برای حیوانات در نظر گرفته شد(۲۹). موش‌های صحرایی باردار در طول بارداری، عصاره و داروی مربوط به خود را از طریق دهانی و با استفاده از نیدل گاواژ(روزانه و به میزان ۱ سی‌سی) دریافت می‌نمودند. در روز ۱۸ و ۲۰ دوران جنینی، روزانه چهار قطعه از موش‌های مادر(در هر چهار گروه مورد مطالعه) بیهوش شده و جنین‌های آنها خارج گردید(حداقل ۵ جنین)، تا مراحل روند تشکیل و تکامل سیستم عصبی مرکزی در ناحیه مخچه مورد بررسی هیستولوژیک و هیستومورفومتریک قرار گیرند. مادران پس از بیرون آوردن جنین‌ها به روش انسانی کشته می‌شدند. نمونه‌های جدا شده با سرم فیزیولوژی شستشو داده شده و جهت ثبوت به محلول فرمالین بافر ۱۰ درصد منتقل شدند.

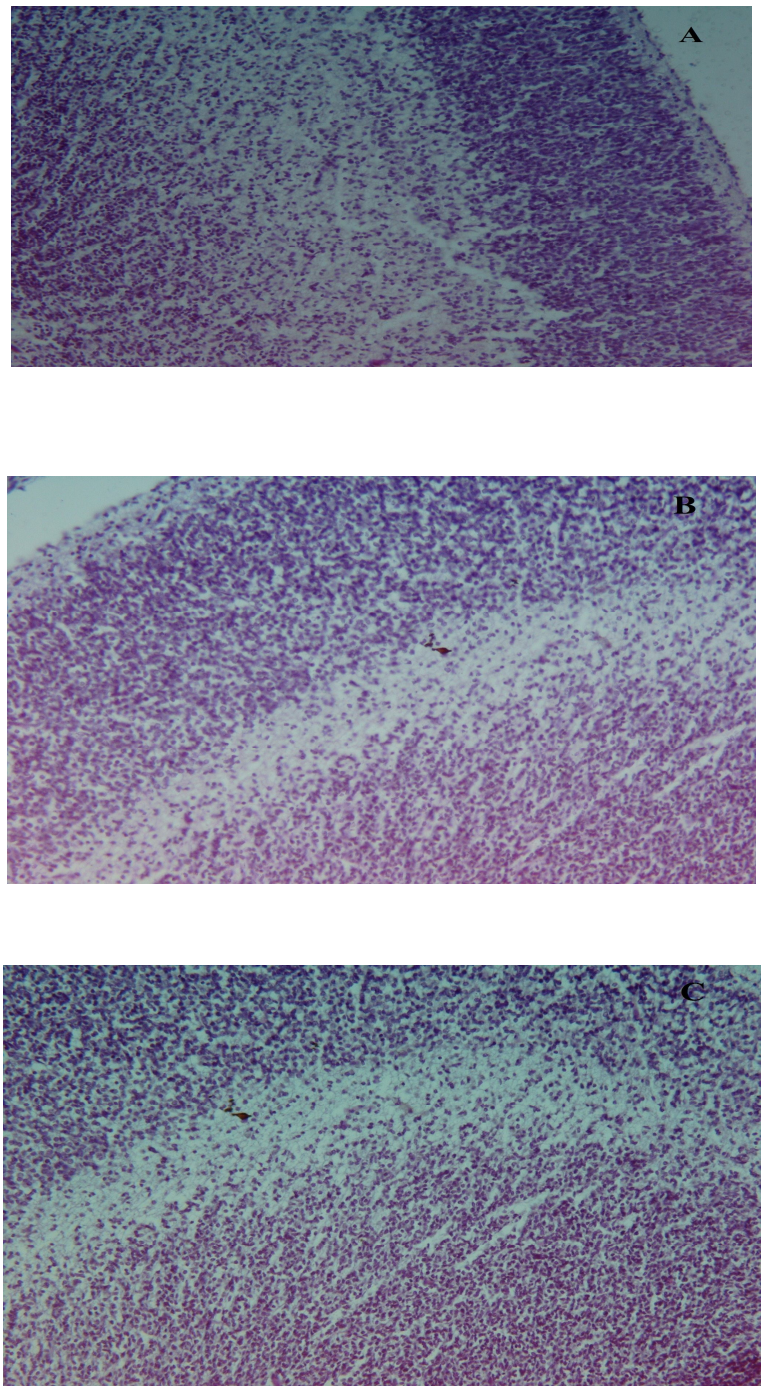
از نمونه‌ها پس از طی مراحل آماده‌سازی بافتی به وسیله دستگاه اتوتکنیکون (ساخت شرکت Lipshaw ایالات متحده آمریکا)، بلوک‌های پارافینی تهیه شده و سپس به وسیله دستگاه میکروتوم (ساخت شرکت Baird & Tatlock کشور انگلستان) مقاطعی با ضخامت ۵ میکرون تهیه گردید. لام‌های به دست آمده به وسیله هماتوکسیلین‌ـ ائوزین رنگ

آمیزی شدند. جهت مطالعات هیستومورفومتری مقاطع تهیه شده به وسیله میکروسکوپ نوری بررسی شدند و فاکتورهای مربوطه شامل؛ ضخامت ماده خاکستری(میکرون)، ضخامت ماده سفید (میکرون)، تعداد سلول‌های موجود در ماده خاکستری (میلی‌متر مربع)، تعداد سلول‌های موجود در ماده سفید (میلی‌متر مربع)، نسبت ماده خاکستری به سفیددر مخچهٔ هر چهار گروه اندازه‌گیری شدند. اندازه‌گیری ضخامت ماده خاکستری و سفید، تعداد سلول‌ها در ماده خاکستری و سفید در واحد سطح و نسبت ماده خاکستری به سفید به وسیله میکروسکوپ المپیوس ساخت کشور ژاپن و نرم افزار Olysia انجام می‌گرفت. در این ارزیابی حداقل ۸ منطقه در ماده خاکستری و سفید از هر اسلاید مورد بررسی قرار می‌گرفت و میانگین آنها به طور جداگانه ثبت می‌شد.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده ازنرم افزارSPSS و آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه و تست تکمیلی دانکن تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

بر اساس نتایج حاصله، ضخامت ماده خاکستری، ضخامت ماده سفید، تعداد سلول‌های ماده خاکستری در واحد سطح، تعداد سلول‌های ماده سفید در واحد سطح و نسبت ماده خاکستری به سفید در گروه کنترل دیابتی نسبت به سایر گروه‌های مورد آزمایش کاهش یافت. در روز هجدهم دوران جنینی ضخامت ماده خاکستری، تعداد سلول‌های ماده خاکستری در واحد سطح و نسبت ماده خاکستری به سفید در گروه کنترل دیابتی در مقایسه با سایر گروه‌های مورد آزمایش اختلاف معنی‌داری را نشان داد ($p<0/05$). برای مثال ضخامت ماده خاکستری مخچه در جنین‌های مادران سالم گروه‌های کنترل و عصاره دارچین به ترتیب ۵۳۸/۱۱ و ۵۲۳/۱۸ میکرومتر بود، درحالی که در جنین‌های مادران دیابتی گروه‌های کنترل و عصاره دارچین به ترتیب ۴۵۴/۵۷ و ۵۰۲/۴۱ میکرومتر بود. اما ضخامت ماده سفید و تعداد سلول‌های ماده سفید در واحد سطح در گروه کنترل دیابتی نسبت به سایر گروه‌های مورد آزمایش تفاوت معنی‌داری را نشان نداد($p>0/05$). در روز بیستم دوران جنینی ضخامت ماده خاکستری، تعداد سلول‌های ماده خاکستری در واحد سطح، تعداد سلول‌های ماده سفید در واحد سطح و نسبت ماده خاکستری به سفید در گروه کنترل دیابتی در مقایسه با سایر گروه‌های مورد آزمایش اختلاف معنی‌داری را نشان داد($p<0/05$)، به طوری که تعداد سلول‌های ماده خاکستری در واحد سطح در جنین‌های مادران سالم گروه‌های کنترل و عصاره دارچین به ترتیب؛ ۲۶۵۴۲/۱۲ و ۲۶۴۷۱/۴۱ بود، درحالی که در جنین‌های مادران دیابتی گروه‌های کنترل و عصاره دارچین به ترتیب؛ ۲۳۱۲۱/۸۴ و ۲۵۴۶۱/۲۲ بود، اما ضخامت ماده سفید در گروه کنترل دیابتی نسبت به سایر گروه‌های مورد آزمایش تفاوت معنی‌داری را نشان نداد(جدول و تصویر ۱).



تصویر۱: مقایسه مقطعی از مخچه در گروه‌های مورد آزمایش در روز بیستم دوران جنینی (A کنترل سالم، B دیابتی، C دیابتی تحت درمان با عصاره دارچین. رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین. میکروسکوپ المپیوس، بزرگ نمایی×۱۰).

جدول۱: مقایسه میانگین و انحراف معیار ابعاد و تعداد سلول‌های مخچه در چهار گروه مورد مطالعه در دوران جنینی

متغیر / گروه	ضخامت ماده خاکستری مخچه (میکرون)	ضخامت ماده سفید مخچه (میکرون)	تعداد سلول های ماده خاکستری مخچه (در *میلی متر مربع*)	تعداد سلول های ماده سفید مخچه (در *میلی متر مربع*)	نسبت ماده خاکستری به سفید در مخچه
روز ۱۸؛					
کنترل	۵۳۸/۱۱ ± ۲۲/۱۲ [a]	۲۸/۳۲ ± ۵/۱۲	۲۹۱۴۱/۱۲ ± ۳۵۱/۱۸ [a]	۱۵۱۲۶/۶۸ ± ۱۸۱/۴۱	۱۸/۲۴± ۰/۰۹ [a]
دیابتی	۴۵۴/۵۷ ± ۲۵/۶۸ [b]	۲۶/۴۱ ± ۳/۱۲	۲۶۶۵۱/۴۱ ± ۲۴۳/۱۱ [b]	۱۴۸۴۱/۱۸ ± ۱۶۸/۱۲	۱۷/۵۸± ۰/۲۱ [b]
کنترل دارچین	۵۲۳/۱۸± ۲۴/۸۱ [a]	۳۱/۱۲± ۴/۲۱	۲۸۹۷۶/۲۱ ± ۲۹۸/۱۴ [a]	۱۵۰۸۲/۲۱± ۱۶۱/۷۱	۱۸/۳۴± ۰/۱۹ [a]
درمان دارچین	۵۰۲/۴۱ ± ۳۱/۶۱ [a]	۲۳/۴۱ ± ۴/۱۲	۲۸۶۴۱/۱۱ ± ۳۱۲/۱۶ [a]	۱۴۹۸۴/۱۲ ± ۱۲۱/۱۴	۱۸/۰۶ ± ۰/۱۸ [a]
روز۲۰؛					
کنترل	۵۶۴/۲۲ ± ۳۸/۱۲ [a]	۴۱/۹۶ ± ۱/۱۲	۲۶۵۴۲/۱۲ ± ۷۲۱/۱۶ [a]	۱۵۳۷۶/۴۴ ± ۴۳۱/۴۴ [a]	۱۵/۸۶± ۱/۲۲ [a]
دیابتی	۴۶۱/۱۲ ± ۲۹/۱۳ [b]	۲۷/۴۱ ± ۱/۷۳	۲۳۱۲۱/۸۴ ± ۷۴۱/۶۸ [b]	۱۳۶۸۶/۱۲ ± ۴۶۴/۱۹ [b]	۱۴/۵۶± ۱/۱۱ [b]
کنترل دارچین	۵۵۹/۷۶± ۲۶/۱۴ [a]	۳۵/۳۱ ± ۱/۳۹	۲۶۴۷۱/۴۱± ۶۴۸/۷۲ [a]	۱۵۲۲۹/۶۳± ۳۴۱/۶۶ [a]	۱۵/۷۱ ± ۰/۹۶ [a]
درمان دارچین	۵۱۵/۹۱ ± ۳۴/۸۶ [a]	۳۳/۴۴ ± ۲/۲۱	۲۵۴۶۱/۲۲ ± ۸۲۱/۵۹ [a]	۱۴۵۵۶/۲۴ ± ۶۵۴/۱۵ [a]	۱۵/۶۸±۱/۲۱ [a]

b و a: حروف انگلیسی غیر مشابه نشان دهندهٔ تفاوت معنی‌دار است. ($p<۰/۰۵$).

بحث

شیوع دیابت بارداری در بسیاری از کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه به شدت در حال افزایش است و سبب ایجاد ناهنجاری‌های مختلفی در جنین می‌شود(۳۰). یکی از راه‌های کاهش شیوع ناهنجاری‌های جنینی، کنترل قند خون مادر در دوران بارداری است. هدف این مطالعه ارزیابی اثرات عصاره دارچین بر تغییرات هیستو مورفومتری مخچه جنین موش‌های صحرایی دیابتی بود.

نتایج این مطالعه نشان دهندهٔ کاهش معنی‌دار تعداد سلول‌های ماده خاکستری و سفید مخچه در گروه دیابتی در روزهای ۱۸ و ۲۰ جنینی نسبت به سایر گروه‌های مورد مطالعه بود. در دوران جنینی در گروه دیابتی به علت گلوکز بالای خون مادر و افزایش انتقال آن از طریق جفت، افزایش گلوکز خون جنین رخ می‌دهد(۱۸). این موضوع می‌تواند سبب نوروپاتی و کاهش تعداد نورون‌ها در جنین و در نهایت نوزاد گردد(۳۱). هم‌چنین دراثر دیابت، عروق خون‌رسان اعصاب صدمه می‌بیند و موجب آسیب به اعصاب و در نتیجه مرگ سلول‌های عصبی می‌گردد(۶). تحقیقات روی موش‌های دیابتی نشان می‌دهد که تغییرات پاتولوژیکی نظیر ایجاد نورون‌های تیره و از بین رفتن نورونی در مناطق مختلف مغز به خصوص هیپوکامپ اتفاق می‌افتد. عقیده برآن است که هیپرگلیسمی سبب تشدید آسیب ایسکمی می‌شود.

دیابت و ایسکمی سبب ایجاد استرس اکسیداتیو در اثر اختلال در زنجیره تنفسی میتوکندری می‌شود و خود سبب تولید بیش از حد اکسیژن‌های فعال شده که اکسیژن فعال به عنوان فاکتور اصلی در پاتوژنز مرگ سلولی در نظر گرفته می‌شود. هم‌چنین دیابت حاملگی سبب تغییراتی در ساختار و دانسیته

نورون‌ها در هیپوکامپ می‌شود به طوری که تراکم نورون‌های این ناحیه کم می‌شود(۳۲).

دیابت نوع ۱ می‌تواند سبب اختلال و بی‌نظمی در ساختار مخچه و آسیب به آن شود مشخص شده در این اختلال میزان اتوآنتی بادی ضد گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز در بدن افزایش می‌یابد(۳۴). هم‌چنین اگر نوزادی به بیماری دیابت دچار شده باشد این عارضه سبب عدم تشکیل یا هیپوپلازی مخچه در نوزاد می‌شود(۱۷). خاکسار و همکاران(۲۰۱۰) با بررسی اثر دیابت مادری بر تغییرات هیستومورفومتری مخچه نوزادان موش صحرایی نشان دادند که هیپرگلیسمی که در اثر دیابت مادری در جنین رخ می‌دهد، سبب کاهش تعداد سلول‌ها و ضخامت ماده خاکستری و سفید مخچه می‌شود(۱۲). مطالعات نشان داده‌اند که رادیکال‌های آزاد به دلیل تمایل قوی به گرفتن الکترون، باعث آسیب به دیگر ملکول‌ها ازجمله اسیدهای چرب غشاءهای بیولوژیک و اکسیداسیون آنها می‌شوند. در نتیجه سیالیت، ساختار و عملکرد غشاء به خطر می‌افتد(۳۵). ترکیب‌های آنتی‌اکسیدان‌ها قادرند غشاءهای سلولی را در برابر این آسیب‌ها محافظت کنند(۳۶). در این مطالعه مقایسه بین گروه کنترل و درمان (سالم و دیابتی) نشان دهنده تأثیر مثبت عصاره آبی دارچین در پیشگیری از بروز اثر دیابت بر روی مخچه جنین‌ها می باشد که می‌توان آن را به خاصیت آنتی‌اکسیدانی آن نسبت داد.

مطالعه اندراگلو و همکاران (۱۹۹۹) نشان داد که ترکیب‌های آنتی‌اکسیدانی در دارچین وجود دارند(۳۷). اثر آنتی‌اکسیدانی دارچین را بیشتر مربوط به دو ترکیب اوژنول و متیل هیدروکسی چالکون می‌دانند(۲۲). مطالعات نشان داده‌اند که بیش از ۵۰ ترکیب مختلف در دارچین وجود دارد که بیش از همه متیل هیدروکسی چالکون در متابولیسم گلوکز مؤثر است(۳۸). این ماده محلول در آب است و باعث افزایش اکسیداسیون گلوکز می‌شود(۳۹). متیل هیدروکسی چالکون موجب می‌شود که سلول چربی پاسخ بیشتری به انسولین نشان دهد که این عمل از طریق فعال کردن فعالیت کینازی گیرنده انسولین و مهار فعالیت فسفاتازی این گیرنده انجام می‌دهد(۳۸). هم‌چنین در مطالعه‌ای آندرسون و همکاران نشان دادند که این ماده سلول‌های چربی را با فعال کردن آنزیم انسولین- رسپتورکیناز نسبت به انسولین حساس ساخته و با ممانعت از عمل انسولین- رسپتور فسفاتاز که باعث بلوکه شدن عمل انسولین می‌شود، منجر به فسفریله شدن گیرنده انسولین شده و در نتیجه حساسیت انسولین افزایش می‌یابد(۴۰).

در مطالعات آزمایشگاهی ثابت شده که عصاره دارچین باعث افزایش فعالیت فسفریلاسیون گیرنده بتای انسولین شده و از طرفی باعث کاهش فعالیت تیروزین فسفاتاز می‌شود و بدین ترتیب خاصیت شبه انسولینی را نشان می‌دهد(۴۱). در تعدادی از مطالعات، تحریک ترشح انسولین و جلوگیری از افزایش مقاومت سلولی نسبت به انسولین را به عنوان مکانیسم اثر دارچین معرفی کرده‌اند(۴۲) و نشان داده شده است که پلی فنل‌های دارچین مثل

هورمون انسولین باعث تحریک برداشت گلوکز می‌شوند و بیوسنتز گلیکوژن را از طریق فعال نمودن آنزیم گلیکوژن سنتتاز و ممانعت از عمل گلیکوژن سنتتاز کیناز، تحریک می‌کنند(۴۴و۴۳). پلی‌فنل‌های داخل دارچین به عنوان تنظیم کننده‌های رسپتورهای انسولین سلول‌های چربی موش شناخته شده‌اند(۲۵). برودهارست و همکاران(۲۰۰۰) وجود این فاکتور را در دارچین تأیید نموده و بیان کردند که این ترکیب باعث افزایش سه برابری فعالیت انسولین در متابولیسم گلوکز در سلول چربی اپیدرمال موش می‌شود(۴۵). نتایج این مطالعات با مطالعه حاضر هم‌خوانی داشته است.

نتیجه‌گیری

در نهایت می‌توان گفت هیپرگلیسمی که در اثر دیابت مادری در جنین رخ می‌دهد، اثرات زیان باری روی مخچه دارد، به طوری که دیابت می‌تواند، سبب کاهش تعداد سلول‌ها و ضخامت ماده خاکستری و سفید مخچه شود. این امر سبب عوارض و صدمات غیر قابل جبرانی بر سیستم عصبی جنین می‌شود. با استناد به نتایج بیوشیمیایی و بافت شناسی مطالعات گذشته و نتایج این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که عصاره دارچین با اثر آنتی اکسیدانی و افزایش ترشح انسولین در مادران دیابتی باعث کاهش قند خون در آنهاو جلوگیری از تأثیر دیابت بر سیتم عصبی جنین‌ها شده است.

تقدیر و تشکر

از معاونت محترم پژوهشی و فنآوری دانشگاه آزاد اسلامی واحد سروستان، برای تصویب این طرح پژوهشی و تخصیص بودجه و پشتیبانی مالی قدردانی می‌شود.

REFERENCES:

1.Murry RK, Graner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper's Illustrated Biochemistry. 26th ed. Mc Graw Hill: New York; 2003. P: 270-85.
2.Moore T. Diabetes in pregnancy. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD(editors). Maternal-fetal medicine: principles and practice. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2004; 1023-61.
3.Lucas MJ. Diabetes complicating pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2001; 28: 513-36.
4.Nakamura U, Iwase M, Uchizono Y, Sonoki K, Sasaki N, Imoto H, et al. Rapid intracellular acidification and cell death by H2O2 and alloxan in pancreatic ß cells. Free Radical Biology & Medicine 2006; 40: 2047-55.
5.Pampfer S, Vanderheyden I, McCraken JE, Vesala J, DeHertogh R. Increased cell death in rat blastocysts exposed to maternal diabetes in utero and to high glucose or tumor necrosis factor alpha in vitro. Development 1997; 124: 4827-35.
6.Wyngaarden JB, Smite LH. Cecil Textbook of medicine. 16th ed. W.B. Saunders co: Philadelphia; 1982;1053-71.
7.Harrison TR, Braunwal DE, Wilson JD. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. McGraw Hill: New York; 2000; 2109-42.
8.Aberg A, Westbom L, kallen B. Congenital malformation among infants whose mothers had gestational diabetes or pre-existing diabetes. Early Human Development 2002; 61: 85-95.
9.Musen G, Lyoo IK, Sparks CR. Effects of Type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxel-based morphometry. Diabetes 2006; 1(55): 326-33.
10.Bayreuther C, Hieronimus S, Ferrari P, Thomas P, Lebrun C. *Auto-immune cerebellar ataxia with anti-GAD antibodies accompanied by de novo late-onset type 1 diabetes mellitus*. Diabetes & Metabolism 2008; 34(4): 386-8.
11.Hoveydaa N, Shieldb JPH, Garrettc C. Neonatal diabetes mellitus and cerebellar hypoplasia/agenesis: report of a new recessive syndrome. J Med Genet 1999; 36: 700-4.
12.Khaksar Z, Jelodar GH, Hematian H. Effect of maternal diabetes on cerebellum histomorphometry in neonatal rats. Journal of Shaheed Sadoughi University of Medical Sciences 2010; 18(1): 56-63.
13.Singh BS, Westfall TC, Devascar SU. Maternal diabetes-induced hyperglycemia and acute intracerebral hyperinsulinism suppress fetal brain neuropeptide Y concentrations. Endocrinology 1997; 138(3): 963-9.
14.Hepper PG, Leader LR. *Fetal habituation.* Fetal Maternal Med Rev 1996; 8: 10-123.
15.Meredith A, Fox MA, Chen RS, Holmes CS. Gender differences in memory and learning in children with insuline-dependent diabetes mellitus (IDDM) over a 4-year follow-up interval. Pediatric Psychology 2003: 28(8); 569-78.
16.Regnier RA, Nelson CA, Katbleen M. Neurophysiologic evaluation of auditory recognition memory in healthy newborn infants and infants of diabetic mothers. *The Journal Of Pediatric* 2000; 137: 777-84.
17.Gabbe SG, Gregory RP, Power ML, Williams SB, Schulkin J. Management of diabetes mellitus by obstetrician-gynecologists. Obstet Gynecol 2004; 103(6): 1229-34.
18.Almeida HG, Campos JJ, Kfouri C, Tanita MT, Dias AE, Souza MM. Profile of patients with diabetes type 1: insulinotherapy and self-monitoring. Rev Assoc Med Bras 2002; 48(2): 151-5.
19.Gray AM, Flatt PR. Actions of the traditional anti-diabetic plant, Agrimony eupatoria (agrimony): effects on hyperglycaemia, cellular glucose metabolism and insulin secretion. Br J Nutr 1998; 80(1): 109-14.
20.Mathew S, Abraham TE. Studies on the antioxidant activities of cinnamon bark extracts, through various in vitro models. Food Chem 2006; 94(4): 520–28.
21.Peng X, Cheng KW, Ma J, Chen B, Ho CT, Lo C, et al. Cinnamon bark proanthocyanidins as reactive carbonyl scavengers to prevent the formation of advanced glycation endproducts. J Agric Food Chem 2008; 56(6): 1907-11.
22.Kim SH, Hyun SH, Choung SY. Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice. *J Ethnopharmacol* 2006; 104: 119 - 23.
23.Khan A, Bryden NA, Polansky MM, Anderson RA. Insulin potentiating factor and chromium content of selected foods and spices. Biol Trace Elem Res 1990; 24(3): 183-8.

24.Anderson RA, Polansky MM. Tea enhances insulin activity. J Agric Food Chem 2002; 50(24): 7182-6.
25.Cao H, Polansky MM, Anderson RA. Cinnamon extract and polyphenols affect the expression of tristetraprolin, insulin receptor, and glucose transporter 4 in mouse3T3-L1 apidocytes. Arch Biochem Biophys 2007; 459(2): 214–22.
26.Imparl-Radosevich J, Deas S, Polansky MM, Baedke DA, Ingebritsen TS, Anderson RA, et al. Regulation of PTP-1 and insulin receptor kinase by fractions from cinnamon: implications for cinnamon regulation of insulin signaling. Horm Res 1998; 50(3): 177-82.
27.Qin B, Nagasaki M, Ren M, Bajotto G, Oshida Y, Sato Y. Cinnamon extract prevents the insulin resistance induced by a high-fructose diet. Horm Metab Res 2004; 36(2): 119-25.
28.Jones CW. Gestational diabetes and its impact on the neonate. Neonatal Network 2001; 20(6): 17-23
28.Kar A. Comparative evaluation of hypoglycaemic activity of some Indian medicinal plants in alloxan diabetes rats. J Ethnopharmacol 2003; 84(1): 105-8.
29.Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, Bischoff KJ, Hamman RF, McDuffie RS. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. Diabetes Care 2005; 28(3): 579-84.
30.Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. 11th ed. Elsevier Saunders: Philadelphia; 2006; 961-76.
31.Tehranipour M, Khakzad MR. Effect of maternal diabetes on hippocampus neuronal density in neonatal rats. Journal of Biological Sciences 2008; 8(6): 1027-32.
32.Iwasaki H, Sato R, Shichiri M, Hirata Y. A patient with type 1 diabetes mellitus and cerebellar ataxia associated with high titer of circulating anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. Endocr J 2001; 48(2): 261-8.
33.Bayreuther C, Hieronimus S, Ferrari P, Thomas P, Lebrun C. Auto-immune cerebellar ataxia with anti-GAD antibodies accompanied by de novo late-onset type 1 diabetes mellitus. Diabetes Metab 2008; 34(4): 386-8.
34.Halliwell B, Gutterridge JMC. Role of free radical and catalytic metal ions in human disease. An Overview Method In Enzymology 1989; 186: 1-85.
35.Rice Ewans CA, Eurdon RM. Free radical damage and it's control. Elsevier Amsterdam 1994; 113: 46-9.
36.Onderoglu S, Sozer S, Mine Erbil K, Ortac R, Lermioglu F. The evolution of long-term effects of cinnamon bark and olive leaf on toxicity induced by streptozotocin administration to rats. Journal of Pharmacy and Pharmacology 1999; 51: 1305- 12.
37.Safdar M, Khan A, Khatta KM, Siddique M. Effect of various doses of cinnamon on blood glucose in diabetic individuals. Pakistan Journal of Nutrition 2004; 3(5): 268-72.
38.Fannworth NR, Segelman AB. Hypoglycemic plants. Tile and Till 1971; 57: 52-6.
39.Anderson RA, Broadhurst CL, Polansky MM, Schmidt WF, Khan A, Flanagan VP, et al. Isolation and characterization of polyphenol type-A polymers from cinnamon with insulinlike biological activity. J Agric Food Chem 2004; 52(1): 65-70.
40.Olefsky JM. Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. J Clin Invest 2000; 106(4): 467-72.
41.Baker WL, Gutierrez-Williams G, White CM, Kluger J, Coleman CI. Effect of cinnamon on glucose control and lipid parameters. *Diabetes Care* 2008; 31: 41 -3.
42.Ziegenfuss TN, Hofheins JE, Mendel RW, Landis J, Anderson RA. Effects of a water-soluble cinnamon extract on body composition and features of the metabolic syndrome in pre-diabetic men and women. *J Int Soc Sports Nutr* 2006; 3: 45- 53.
43.Jarvill-Taylor KJ, Anderson RA, Graves DJ. A hydroxychalcone derived from cinnamon functions as a mimetic for insulin in 3T3-L1 adipocytes. J Am Coll Nutr. 2001; Aug; 20(4): 327-
44.Broadhurst CL, Polansky MM, Anderson RA. Insulin-Like biological activity of culinary andmedicinal plant aqueous extracts in vitro. J Agric Food Chem 2000; 48(3): 849-52.

Armaghane-danesh, Yasuj University of Medical Sciences Journal (YUMSJ

Original Article

Effects of *Cinnamon* Extract on Cerebellum Histomorphometry in Diabetic Rats' Fetus

Rafati AR[1*], Hashemi SS[2], Koohi Hosseinabadi O[3]

[1] Department of Pharmacology, Islamic Azad University, Sarvestan Branch, Sarvestan, Iran, Assistant Professor, Department of Stem Cell, Mother and Child Ghadir Hospital, Shiraz University of Medical Science, Shiraz, Iran, [3]Vice – Chancellor for Research Affairs, Shiraz University of Medical Science, Shiraz, Iran.

Received: 06 Morch 2013 Accepted:14 JAN 2013

Abstract

Background & aim: In pregnant women, maternal diabetes occurs when the pancreas does not produce enough insulin, so glucose increases in the mother's blood and the blood of the fetus; therefore causing many complications in children. The aim of this study was to evaluate the effects of cinnamon on morphometric histologic changes on fetal cerebellum of diabetic rats at days 18 and 20.

Methods: In this study, 32 healthy female Wistar rats were prepared and randomly divided into four groups, normal control, diabetic, healthy subjects treated with cinnamon and cinnamon extract-treated diabetic groups. Diabetic groups were subjected by intraperitoneal of streptozotocin. All groups were charged with natural mating and they received a dose of 60 mg/ kg of cinnamon at the first day off pregnancy. After formation of the nervous system, in the eighteenth and twentieth day of pregnancy, the mother of the four mice were anesthetized and the fetus was removed for sampling. The histological slides were prepared and various parameters were studied in the cerebellum. Data were analyzed using one-way ANOVA and Duncan test.

Results: The thickness of gray matter, and the gray matter white cells in the cerebellum of diabetic rats compared to other groups tested at days of18 and 20 and embryonic cells in the white matter of the cerebellum at day 18 was significantly decreased ($p< 0.05$).

Conclusion: Administration of cinnamon extract reduces mothers' blood sugar levels; therefore preventing the complications of diabetes on the fetal cerebellum.

Key words: *cinnamon* extract, Diabetes, cerebellum, Rat.

[*]**Corresponding Author: Rafati AR,** Department of Pharmacology, Islamic Azad University, Sarvestan Branch, Sarvestan, Iran
Email: rafati@iausarv.ac.ir