



مطالعه اثر عصاره هیدرواتانولی دانه انگور (*L. Vitis vinifera*) بر پارامترهای خونی در موش‌های صحرایی نر القاء شده با سیکلوفسفامید

بهنام طاهرخانی: کارشناسی ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران
ناصر میرازی: استاد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران (*نویسنده مسئول) mirazi205@gmail.com

چکیده

کلیدواژه‌ها

عصاره هسته‌ی انگور،
سیکلوفسفامید،
پارامترهای خون

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۲/۲۰

تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۵/۲۱

زمینه و هدف: از عوارض مصرف داروی سیکلوفسفامید آسیب‌رسانی به مغز استخوان و تغییر پارامترهای خونی است. عصاره هسته انگور دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضد میکروبی می‌باشد. در این مطالعه اثرات عصاره هسته انگور بر پارامترهای خون در رت‌های نر تیمار شده با سیکلوفسفامید بررسی شد.

روش کار: در این پژوهش تجربی تعداد ۴۲ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار در محدوده وزنی 20 ± 220 gr استفاده گردید. موش‌ها به‌طور تصادفی به ۶ گروه ۷ سری تقسیم شدند. گروه کنترل (روزانه ۰/۵ml نرمال سالین، درون صفاقی)، گروه شاهد (روزانه ۱۵mg/kg داروی سیکلوفسفامید، درون صفاقی)، گروه کنترل مثبت (روزانه ۲۰۰mg/kg عصاره هیدرواتانولی هسته انگور سیاه)، گروه‌های تیمار ۱ و ۲ و ۳ (به ترتیب ۱۰۰mg/kg، ۲۰۰mg/kg، ۴۰۰mg/kg عصاره هیدرواتانولی هسته انگور + ۱۵mg/kg داروی سیکلوفسفامید، درون صفاقی به مدت ۱۰ روز). در پایان آزمایشات، نمونه‌های خون به‌طور مستقیم از قلب موش‌ها تهیه گردید و پارامترهای خونی نظیر گلبول قرمز، گلبول سفید، هماتوکریت، هموگلوبین و پلاکت آنالیز و بررسی شد. **یافته‌ها:** تعداد گلبول‌های خونی و پلاکت‌ها در گروه شاهد کاهش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل نشان داد ($p < 0/001$). گروه کنترل مثبت افزایش معنی‌داری در پارامترهای خونی از قبیل تعداد RBC، PL و مقدار Hb نسبت به گروه دریافت‌کننده سیکلوفسفامید نشان می‌دهد ($p < 0/001$). همچنین تیمار با عصاره هسته انگور دارای اثرات افزایشی معنی‌داری در تعداد گلبول‌های خونی و پلاکت‌ها نسبت به گروه شاهد دارد ($p < 0/001$).

نتیجه‌گیری: مصرف عصاره هسته انگور به صورت وابسته به دوز دارای اثر محافظت‌کنندگی بر پارامترهای خونی در موش‌های القاء شده با داروی سیکلوفسفامید می‌باشد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی نداشته است.

شیوه استناد به این مقاله:

Taherkhani B, Mirazi N. Study of *Vitis vinifera* L. seed's hydroethanolic extract on blood parameters in male rats induced with cyclophosphamide. Razi J Med Sci. 2019;26(7):24-32.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.



Original Article

Study of *Vitis vinifera L.* seed's hydroethanolic extract on blood parameters in male rats induced with cyclophosphamide

Behnam Taherkhani, MSc, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Bu-Ali Sina University, Hamedan, Iran

Naser Mirazi, Professor, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Bu-Ali Sina University, Hamedan, Iran
 (*Corresponding author) mirazi205@gmail.com

Abstract

Background: Cyclophosphamide has damage effect on bone marrow and changes blood parameters. The seed of *Vitis vinifera L.* has anti-oxidants, anti-inflammatory and anti-bacterial effects. The aim of this study is to investigate the *Vitis vinifera* seed extract (VSE) on blood parameters in male rat treated by cyclophosphamide.

Methods and Material: 42 adult male Wistar rats (220±20 gr) were divided into 6 groups (n=7) randomly. The control group (0.5 ml normal saline- daily, i.p), witness group (15 mg/kg cyclophosphamide, i.p), positive control group (200mg/kg VSE, i.p), treated groups 1,2 & 3 (100 mg/kg, 200 mg/kg & 400 mg/kg VSE + 15 mg/kg cyclophosphamide daily, i.p, for 10 days). At the end of examinations, the animals were anesthetized with ethyl ether and blood samples were collected from heart directly. The blood parameters such as RBC, WBC, PL, HB and Hct were analysed.

Results: The blood cells and platelets were decreased in witness group comparing with control group significantly (p<0.001). The RBC, WBC, PL and hemoglobin significantly increased in positive control group compare to cyclophosphamide treated group (p<0.001). In treated groups with cyclophosphamide + VSE the blood cells and PL increased significantly compared with witness group (p<0.01).

Conclusion: The use of VSE has protective effects on blood parameters in rats induced with cyclophosphamide.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Keywords

Vitis vinifera seed's extract,
 Cyclophosphamide,
 Blood parameters

Received: 10/05/2019

Accepted: 12/08/2019

Cite this article as:

Taherkhani B, Mirazi N. Study of *Vitis vinifera L.* seed's hydroethanolic extract on blood parameters in male rats induced with cyclophosphamide. Razi J Med Sci. 2019;26(7):24-32.

*This work is published under [CC BY-NC-SA 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/) licence.



فنل‌های موجود در عصاره هسته انگور شامل فلاونوئیدها، اسیدگالیک، مونومریک فلاوان-۳-کاتچین، اپی-کاتچین-۳-گالیت و دیمیریک، مونومریک و پلی‌مریک پروآنتوسیانیدین می‌باشند. پروآنتوسیانیدین دیمر موجود در هسته انگور موثرترین ترکیب آنتی‌اکسیدان است (۶).

محققان به حضور فلاونوئیدها به عنوان یک عامل بسیار مهم در ترکیب عصاره هسته انگور اشاره دارند (۷). برخی مطالعات پیشنهاد کرده‌اند که روغن هسته انگور می‌تواند به عنوان ماده حفاظت کننده شیمیایی و محافظت کننده سلولی استفاده شود (۸). همچنین بررسی‌ها نشان داده است که هسته انگور دارای پتانسیل بسیار بالای در از بین بردن رادیکال‌های آزاد و مهار استرس اکسیداتیو می‌باشد که نقش باز دارندگی آن در مهار استرس اکسیداتیو به اثبات رسیده است (۹).

با توجه به اهمیت تحقیق و پژوهش در زمینه یافتن راه کارهای مناسب جهت به حداقل رساندن عوارض جانبی ناشی از مصرف داروهای ضد سرطانی و بهبود کیفیت روش‌های درمانی، بر آن شدیم تا اثرات درمانی عصاره هیدروالکلی هسته انگور (*Vitis vinifera's seed extract, VSE*) در موش‌های صحرایی تیمار شده با داروی سیکلوفسفامید را مورد سنجش و ارزیابی قرار دهیم.

روش کار

در این مطالعه تجربی ۴۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار، در محدوده وزنی 20 ± 20 گرم، از انستیتو پاستور تهران خریداری شد و به ۶ گروه ۷ سری تقسیم شدند و به مدت ۱۰ روز در اتاق حیوانات در شرایط کنترل شده (به منظور تطابق با محیط آزمایشگاه) از نظر نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) و دمای ۲۰ تا ۲۲ درجه سانتی‌گراد در حیوان‌خانه دانشکده علوم پایه دانشگاه بوعلی سینا همدان نگهداری شدند و هیچ گونه محدودیتی از نظر مصرف آب و غذا نداشتند. قفس‌های نگهداری حیوانات هفته‌ای ۴ بار ضد

سرطان پس از بیماری‌های قلبی عروقی، شایع‌ترین دلیل اصلی مرگ و میر در بیشتر جوامع می‌باشد. بروز سرطان به عواملی چون سن، جنس و زمینه ژنتیکی بستگی دارد (۱). یکی از روش‌های مقابله با کاهش و یا از بین بردن انواع سرطان‌ها شیمی درمانی می‌باشد (۲). سیکلوفسفامید یکی از داروهای مورد مصرف در شیمی درمانی است. این دارو با نام تجاری آندوکسان نیز شناخته می‌شود که یک داروی آنتی‌نئوپلاستیک (ضد سرطان) است که در بدن به یک متابولیت فعال آلکیل‌کننده تبدیل می‌گردد و یک جزء اساسی و مهم در بسیاری از ترکیبات دارویی مؤثر می‌باشد. سیکلوفسفامید به خوبی از دستگاه گوارش جذب و به‌طور گسترده‌ای در بافتها و مایعات بدن توزیع می‌گردد و از سدخونی - مغزی می‌گذرد و در کبد به متابولیت‌های فعال تبدیل شده و سرانجام از طریق کلیه‌ها دفع می‌شود (۳). از جمله عوارض جانبی سیکلوفسفامید بروز کم‌خونی، نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی، تهوع، استفراغ، ایجاد تومورهای ثانویه و ایجاد اختلالات دستگاه تناسلی می‌باشد. هر چند استفاده از این قبیل داروها در درمان سرطان‌ها اجتناب ناپذیر است، اما استفاده از مواد گیاهی و داروهای مکمل، جهت کاهش عوارض ناخواسته ایجاد شده توسط داروهای مورد مصرف در شیمی درمانی معقول می‌باشد. این قبیل ترکیبات محافظت کننده هر چه قدر از منابع طبیعی و گیاهان دارویی باشند، مفیدتر خواهند بود (۴).

از زمان‌های دور انگور در طب سنتی به عنوان مکمل رژیم غذایی مورد توجه بوده است که از آن جمله می‌توان به مصرف انگور در درمان یبوست، التهاب معده و روده، نقرس و اسهال خونی اشاره کرد (۵).

انگور از خانواده (*Vitis vinifera*) تییره Ampelidaceae جنس *Vitis* زیر جنس *Euvitis* و گونه انگور ایرانی است. هسته انگور ترکیبی از چربی، پروتئین، کربوهیدرات و ۵ الی ۸ درصد پلی‌فنل بوده که مقادیر آن بسته به گونه و جنس انگور متفاوت است. پلی

مخلوط را به مدت یک هفته در مکان تاریک و سرد (داخل یخچال) قرار گرفت. بعد از سپری شدن این زمان، محتویات بشر بوسیله قیف بوختر و ارلن خلاء در مرحله‌ی اول صاف شد. برای صاف شدن بهتر، محلول بدست آمده دوباره از صافی عبور داده شد. بعد از این مرحله محلول درون بالن ریخته و جهت جدا سازی حلال از عصاره در دستگاه روتاری در دمای حداکثر ۵۵ درجه سانتی‌گراد با دور متوسط قرار داده شد. پس از جداسازی حلال، مایع غلیظ با ویسکوزیته‌ی بالای بدست آمده را درون پلیت شیشه‌ای به صورت گسترده توزیع نموده و به منظور تبخیر آب و مواد فرار، در زیر هود به مدت ۴۸ ساعت قرار گرفت. در پایان جهت جلوگیری از نفوذ هوا و خشک شدن عصاره درب پلیت را به‌طور کامل توسط پارافیلیم بسته و تا زمان مصرف در فریزر ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. بعد از انجام آزمایش‌ها بر روی گروه‌های مورد مطالعه از تمامی حیوانات بعد از گذشت ۱۰ روز خون‌گیری به‌طور مستقیم از قلب انجام شد. نمونه‌های خون در لوله‌های استریل حاوی ماده ضد انعقاد EDTA جمع‌آوری و جهت انجام آزمایش بلافاصله به آزمایشگاه منتقل گردیدند. تا شاخصه‌های خونی نظیر؛ گلبول قرمز، گلبول سفید، پلاکت، هماتوکریت و هموگلوبین اندازه‌گیری شود. داده‌های حاصل با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS و آزمون‌های آماری کولموگروف-اسمیرنوف (به دلیل بیشتر بودن تعداد نمونه‌ها از ۳۰ سر) جهت بررسی نرمال بودن داده‌ها و آنالیز واریانس یک طرفه و تست تعقیبی Tukey جهت تعیین اختلاف بین داده‌ها استفاده شد و نتایج مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها

یافته‌های حاصل از پژوهش نشان داد که داروی سیکلوفسفامید سبب کاهش معنی‌دار تعداد RBC در گروه شاهد نسبت به گروه کنترل گردید ($p < 0/01$). در گروه تیمار ۱ نسبت به گروه کنترل نیز کاهش معنی‌دار مشاهده شد ($p < 0/05$). علاوه بر این مصرف عصاره هسته انگور در گروه کنترل مثبت و تیمار ۳ سبب افزایش معنی‌دار تعداد گلبول‌های قرمز نسبت به گروه شاهد گردید ($p < 0/001$). در گروه تیمار ۲ نیز این

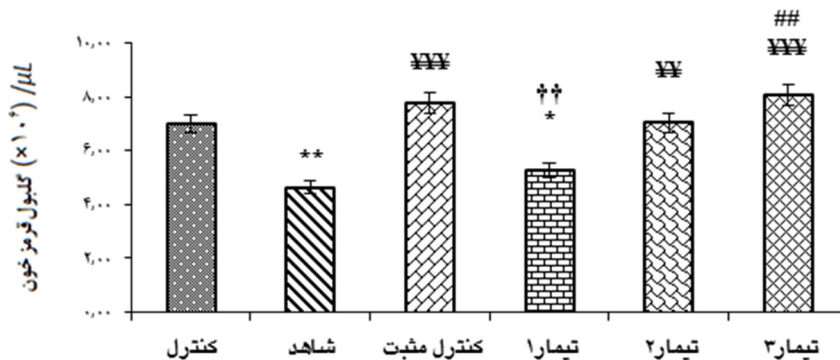
عفونی شده و خرده‌های چوب تعویض شد. شرایط نگهداری و انجام کلیه مراحل آزمایش بر اساس قوانین بین‌المللی کار با حیوانات آزمایشگاهی و همچنین رعایت اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی همدان با مجوز شماره ۱۵/۱۰/۱۶/۳۵/۱۶ پ مورخ ۱۳۹۷/۳/۱ انجام گرفت.

موش‌ها در ۶ گروه تقسیم شدند:

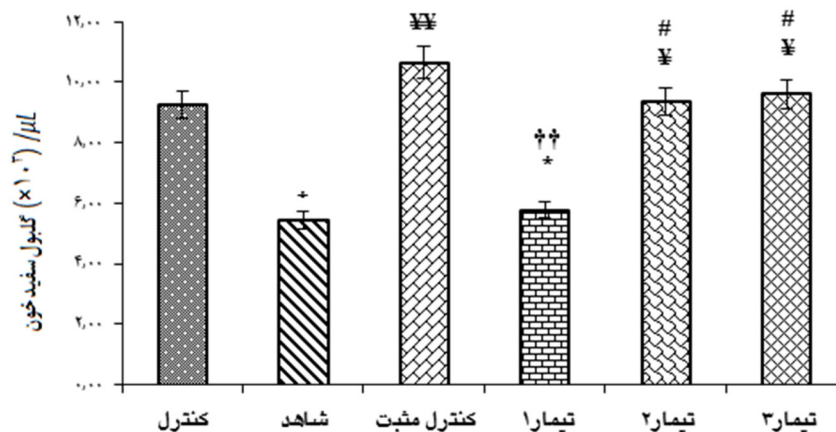
- الف- گروه کنترل، دریافت‌کننده‌ی نرمال سالین، ۰/۵ میلی لیتر داخل صفاقی
 ب- گروه شاهد، دریافت‌کننده داروی سیکلوفسفامید با دوز ۱۵ mg/kg، داخل صفاقی
 پ- گروه کنترل مثبت، دریافت‌کننده عصاره هیدروالکلی هسته‌ی انگور با دوز ۲۰۰ mg/kg، داخل صفاقی
 ت- گروه تیمار ۱، دریافت‌کننده عصاره هیدروالکلی با دوز ۱۰۰ mg/kg به همراه داروی سیکلوفسفامید با دوز ۱۵ mg/kg، داخل صفاقی
 ث- گروه تیمار ۲، دریافت‌کننده عصاره هیدروالکلی با دوز ۲۰۰ mg/kg به همراه داروی سیکلوفسفامید با دوز ۱۵ mg/kg، داخل صفاقی
 ج- گروه تیمار ۳، به تعداد ۷ سر دریافت‌کننده عصاره هیدروالکلی با دوز ۴۰۰ mg/kg به همراه داروی سیکلوفسفامید با دوز ۱۵ mg/kg، داخل صفاقی
 روش تهیه عصاره: عصاره‌گیری در این پژوهش بر اساس منابع قبلی انجام شد (۱۰). میوه‌ی گیاه انگور در اواخر فصل تابستان از باغات شهرستان تاکستان چیده و پس از شناسایی گیاه و رقم مورد نظر توسط هرباریوم دانشگاه بوعلی سینا، آگیری میوه انجام شد و هسته‌ی آن از تفاله جدا گردید. سپس هسته‌ها با آب شسته شده و به مدت یک هفته در سایه جهت خشک شدن قرار گرفت. دانه‌ها پس از خشک شدن به منظور جداسازی بهتر و موثرتر مواد فعال موجود در آن، بوسیله‌ی آسیاب برقی به پودر تبدیل شد. پودر حاصل از هسته‌ی انگور تقریباً به وزن ۵۰۰ گرم را در داخل بشر ریخته و جهت جداسازی مواد مؤثر و فعال، اتانل ۸۰٪ به آن اضافه شد. به گونه‌ای که پودر حاصل کاملاً با اتانل مخلوط و به آرامی هم زده و سپس دهانه‌ی بشر با پارافیلیم پوشانده شد. پس از آن ظرف حاوی

گروه کنترل گردید ($p < 0.05$). عصاره هسته انگور باعث افزایش معنی دار تعداد گلبولهای سفید در گروه کنترل مثبت ($p < 0.01$) و در گروههای تیمار ۲ و تیمار ۳ نسبت به گروه شاهد گردید ($p < 0.05$). نتایج نشان داد که مصرف عصاره در گروه کنترل مثبت نسبت به گروه تیمار ۱ سبب افزایش معنی دار تعداد گلبولهای سفید گردید ($p < 0.01$). همچنین مصرف عصاره در گروههای تیمار ۲ و تیمار ۳ سبب افزایش معنی دار تعداد

افزایش معنی دار بود ($p < 0.01$). نتایج نشان داد که مصرف عصاره در گروه کنترل مثبت نسبت به گروه تیمار ۱ سبب افزایش معنی دار تعداد گلبولهای قرمز گردید ($p < 0.01$). علاوه بر این مصرف عصاره در گروه تیمار ۳ سبب افزایش معنی دار تعداد گلبولهای قرمز نسبت به گروه تیمار ۱ گردید ($p < 0.01$ ، نمودار ۱). همچنین تزریق سیکلوفسفامید سبب کاهش معنی دار WBC در گروههای شاهد و تیمار ۱ نسبت به



نمودار ۱- مقایسه داده‌های حاصل از شمارش گلبولهای قرمز در گروه‌های مورد آزمون. * بیانگر معناداری نسبت به گروه کنترل، † بیانگر معناداری نسبت به گروه شاهد (دریافت کننده سیکلوفسفامید ۱۵ mg/kg)، > بیانگر معناداری نسبت به گروه کنترل مثبت (دریافت کننده عصاره هیدروالکلی هسته انگور ۲۰۰ mg/kg)، # بیانگر معناداری نسبت به گروه تیمار ۱ (دریافت کننده سیکلوفسفامید ۱۵ mg/kg + عصاره هیدروالکلی هسته انگور ۱۰۰ mg/kg). ($P < 0.05$) (*), ($P < 0.01$) (**), ($P < 0.001$) (***), ($P < 0.05$) (*), ($P < 0.01$) (**), ($P < 0.001$) (***).



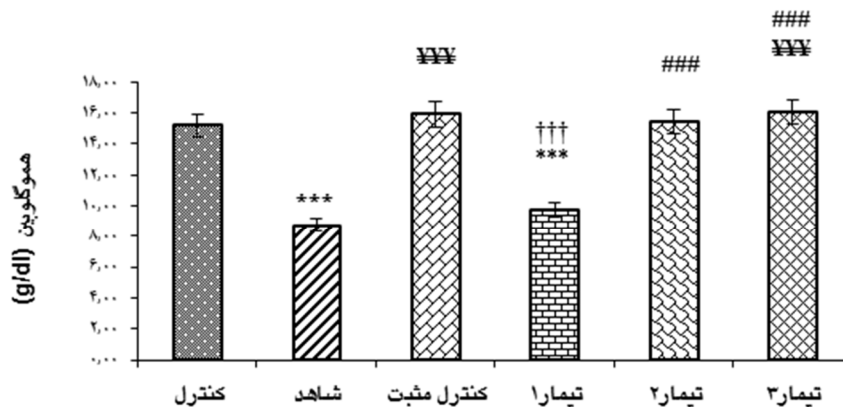
نمودار ۲- مقایسه داده‌های حاصل از شمارش گلبولهای سفید در گروه‌های مورد آزمون. * بیانگر معناداری نسبت به گروه کنترل، † بیانگر معناداری نسبت به گروه شاهد (دریافت کننده سیکلوفسفامید ۱۵ mg/kg)، > بیانگر معناداری نسبت به گروه کنترل مثبت (دریافت کننده عصاره هیدروالکلی هسته انگور ۲۰۰ mg/kg)، # بیانگر معناداری نسبت به گروه تیمار ۱ (دریافت کننده سیکلوفسفامید ۱۵ mg/kg + عصاره هیدروالکلی هسته انگور ۱۰۰ mg/kg). ($P < 0.05$) (*), ($P < 0.01$) (**), ($P < 0.05$) (*), ($P < 0.01$) (**), ($P < 0.001$) (***).

افزایش معنی دار مقدار هموگلوبین نسبت به گروه تیمار ۱ گردید ($p < 0.001$ ، نمودار ۳).

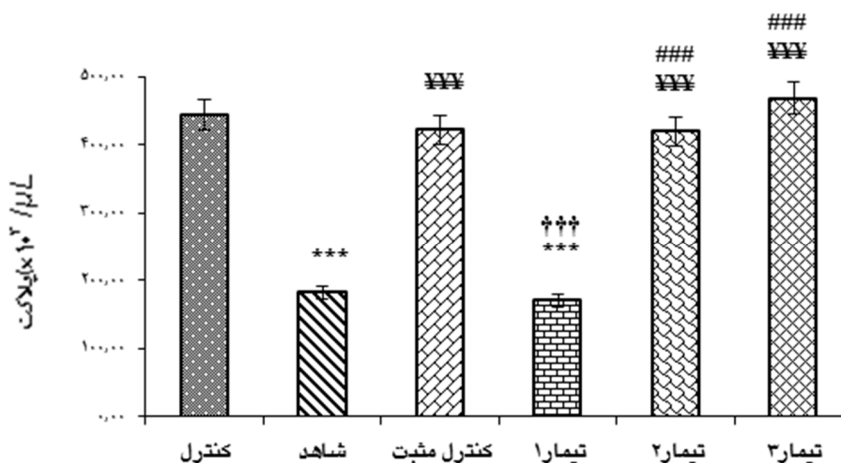
نتایج حاکی از آن بود در گروه شاهد تزریق سیکلوفسفامید و در گروه تیمار ۱ مصرف دارو به همراه عصاره موجب کاهش معنی دار پلاکت‌های خون (PL) نسبت به گروه کنترل گردید ($p < 0.001$). همچنین مصرف عصاره در گروه کنترل مثبت نسبت به گروه‌های شاهد و تیمار ۱ نشان از افزایش معنی دار تعداد پلاکت‌های خون داشت ($p < 0.001$). علاوه بر این

گلبول‌های سفید نسبت به گروه تیمار ۱ گردید ($p < 0.05$ ، نمودار ۲).

داروی سیکلوفسفامید باعث کاهش معنی دار هموگلوبین (Hb) خون نسبت به گروه کنترل گردید ($p < 0.001$). نتایج نشان داد به جز گروه تیمار ۱، مابقی گروه‌های دریافت کننده سیکلوفسفامید + عصاره هسته انگور افزایش معنی دار در سطح هموگلوبین خون نسبت به گروه شاهد داشتند ($p < 0.001$). علاوه بر این مصرف عصاره در گروه‌های تیمار ۲ و تیمار ۳ سبب



نمودار ۳- مقایسه داده‌های حاصل از بررسی هموگلوبین در گروه‌های مورد آزمون. * بیان گر معناداری نسبت به گروه کنترل، † بیان گر معناداری نسبت به گروه شاهد (دریافت کننده سیکلوفسفامید ۱۵ mg/kg)، > بیان گر معناداری نسبت به گروه کنترل مثبت (دریافت کننده عصاره هیدروآلتالی هسته انگور ۲۰۰ mg/kg)، # بیان گر معناداری نسبت به گروه تیمار ۱ (دریافت کننده سیکلوفسفامید ۱۵ mg/kg + عصاره هیدروآلتالی هسته انگور ۱۰۰ mg/kg). (### : $P < 0.001$), (*** : $P < 0.001$), (>>> : $P < 0.001$), (††† : $P < 0.001$).



نمودار ۴- مقایسه داده‌های حاصل از بررسی تعداد پلاکت‌ها در گروه‌های مورد آزمون. * بیان گر معناداری نسبت به گروه کنترل، † بیان گر معناداری نسبت به گروه شاهد، > بیان گر معناداری نسبت به گروه کنترل مثبت، # بیان گر معناداری نسبت به گروه تیمار ۱. (### : $P < 0.001$), (*** : $P < 0.001$), (>>> : $P < 0.001$), (††† : $P < 0.001$).

نتایج این تحقیق با مطالعه فوق مطابقت دارد. به طوری که عصاره هسته انگور توانست تعداد گلبول‌های قرمز را پس از دریافت سیکلوفسفامید به طور معنی‌داری افزایش دهد. ممکن است عصاره در دوزهای به کار رفته، به دلیل داشتن ترکیبات آنتی‌اکسیدانی مختلفی از قبیل پروآنتوسیانیدین و سایر مواد مؤثر در روند خون‌سازی توانسته باشد سبب افزایش تعداد گلبول‌های قرمز خون نسبت به گروه شاهد گردد. نتایج حاصل از این تحقیق با نتایج حاصل از مطالعات قبلی که اثر سمیت سلولی و آپوپتوتیک ترکیبات موجود در هسته انگور بر روی سلول‌های سرطانی را گزارش کردند مطابقت دارد (۱۸).

تأثیر داروی سیکلوفسفامید باعث شد تعداد گلبول‌های سفید در موش‌های صحرایی با اختلاف معنی‌داری کاهش یابد. به نظر می‌رسد دارو نه تنها از تکثیر سلول‌های سرطانی با مکانیسم آلکیلاسیون مولکول DNA می‌کاهد، بلکه در بافت خون‌ساز نیز از تکثیر سلول‌های اجدادی با مکانیسم مذکور مداخله نموده و موجب کاهش تعداد سلول‌های اجدادی گردد. نتیجه‌گیری‌ها بیانگر این موضوع است که عصاره هسته انگور سبب مهار تأثیر تخریبی اعمال شده توسط دارو گردیده است. نتایج حاضر با پژوهش‌های انجام شده قبلی که به اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی، ضد قارچی، ضد باکتریایی عصاره هسته انگور اشاره داشته است همسو می‌باشد (۱۸). احتمالاً دلیل این نوع اثر بخشی، به خاطر نحوه تأثیر و یا تحریک فاکتور محرک کلنی خاصی باشد که تعداد گلبول‌های سفید را تحت تأثیر قرار داده است. نتیجه به دست آمده در مطالعه حاضر در همراهی با نتایج حاصل از تأثیر عصاره هیدروالکلی قاصدک بر تعداد گلبول‌های سفید خون می‌باشد (۱۹). این اثر ممکن است با مکانیسم تحریک روند لکوسیتوز در بافت‌های خون‌ساز از طریق فعال کردن سنتز سایتوکین‌ها و برخی اینترلوکین‌های درگیر در خون‌سازی به وسیله ترکیب‌های موجود در عصاره هسته انگور انجام گیرد.

داروی سیکلوفسفامید مقدار هموگلوبین موجود در گلبول‌های قرمز را به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌دهد. این اثر کاهش‌ی نسبت به گروه کنترل معنادار تلقی شد. همانطوری که اثرات تخریبی داروی

مصرف عصاره در گروه‌های تیمار ۲ و تیمار ۳ سبب افزایش معنی‌دار پلاکت خون نسبت به گروه تیمار ۱ گردید ($p < 0.001$) (نمودار ۴).

بحث و نتیجه‌گیری

سیکلوفسفامید به عنوان یکی از داروهای آنتی‌نئوپلاسم در درمان برخی از تومورها کاربرد دارد. این دارو دارای عوارض مختلفی از جمله تأثیر بر بافت خون‌ساز می‌باشد. کم‌خونی و کاهش مقاومت بدن به دلیل کاهش تعداد گلبول‌های سفید با مصرف این دارو گزارش شده است (۱۱).

پروآنتوسیانیدین موجود در هسته انگور، موثرترین ترکیب آنتی‌اکسیدانی آن می‌باشد و تأثیر آن در بدن، ۲۰ برابر ویتامین C و ۵۰ برابر ویتامین E است (۱۲). این ترکیبات آنتی‌اکسیدان با خنثی نمودن رادیکال‌های آزاد، مانع تخریب سلولی ناشی از اثر این رادیکال‌ها شده که از دامنه وسیعی از بیماری‌ها و اختلالات ناشی از استرس‌های اکسیداتیو جلوگیری می‌کنند (۱۳ و ۱۴).

نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که عصاره هیدروالکلی هسته انگور به صورت وابسته به دوز بر برخی فاکتورهای خونی از جمله؛ تعداد گلبول‌های قرمز (RBC)، گلبول‌های سفید (WBC)، میزان هموگلوبین (Hb) و همچنین پلاکت خون (PL) مؤثر می‌باشد. آدنی در سال ۲۰۰۸ گزارش نمود عصاره متانولی هسته‌ی گریپ فروت به دلیل دارا بودن ویتامین C و خاصیت آنتی‌اکسیدانی سبب افزایش برخی فاکتورهای خونی از قبیل؛ گلبول‌های قرمز، گلبول‌های سفید و میزان هموگلوبین خون می‌شود (۱۵). با توجه با اینکه خواص آنتی‌اکسیدانی هسته انگور نیز در مطالعات قبلی گزارش گردیده است (۱۶). نتایج به دست آمده در پژوهش حاضر همسو با گزارش ارائه شده توسط آدنی می‌باشد. احتمال می‌رود افزایش تعداد گلبول‌های قرمز خون در اثر استفاده از عصاره هسته انگور با خاصیت آنتی‌اکسیدانی آن در ارتباط باشد. مولینکس و همکاران نشان دادند که سیکلوفسفامید اثرات تخریبی بر تکثیر سلول‌های اجدادی خون‌ساز اعمال می‌نماید. به نظر می‌رسد، کاهش تعداد گلبول‌های قرمز خون در اثر اختلال در روند ساخت سلول‌های اجدادی خون‌ساز به وسیله داروی سیکلوفسفامید صورت گرفته باشد (۱۷).

مطالعه حاضر نشان داد که عصاره هیدروآلکلی هسته انگور با دارا بودن ترکیب های شیمیایی نظیر آنتی اکسیدان ها و فلاونوئیدهای خاص می تواند در موش های مبتلا به کم خونی ناشی از تجویز سیکلوفسفامید سبب افزایش معنی دار در تعداد گلبول های قرمز و سفید، پلاکت و هموگلوبین خون گردد. شاید بتوان عصاره هسته انگور را به عنوان مکمل درمانی در پیشگیری عوارض جانبی حاصل از شیمی درمانی در بیماران سرطانی مورد استفاده قرار داد.

تقدیر و تشکر

این مقاله بر اساس بخشی از پایان نامه کارشناسی ارشد رشته فیزیولوژی جانوری دانشکده علوم پایه دانشگاه بوعلی سینا همدان به نگارش درآمده است که بدین وسیله از زحمات معاونت محترم پژوهشی دانشگاه و مسئول محترم تحصیلات تکمیلی دانشکده علوم پایه و سایر همکاران ایشان تقدیر و تشکر می گردد.

References

1. Kamesaki H. Mechanisms involved in chemotherapy-induced apoptosis and their implications in cancer chemotherapy. *Int J Hematol*; 1998. 68(1): 29-43.
2. Logo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. *Harrison principles of internal medicine*. 18th ed. United States: McGraw-Hill; 2012; 475-84.
3. Bokser L, Szende B, Schally AV. Protective effects of D- Typ6 – luteinizing hormone-releasing hormone micro capsules against cyclophosphamid – induced gonadotoxicity in Female rats. *Br J Cancer*; 1990. 61(6): 861-5.
4. Wang L, Alcon A, Yuan H, HO J, Li QJ, Martins-Green M. Cellular and molecular mechanisms of pomegranate juice-induced anti – metastatic effect on prostate cancer cells. *Integr Biol (Camb)*; 2011. 3: 742-54.
5. Shenoy SF, Keen CL, Kalgaonkar S, Polagruto JA. Effects of grape seed extract consumption on platelet function in postmenopausal women. *Thromb Res*; 2007. 121(3): 431- 2.
6. Kim YM¹, Ha YM, Jin YC, Shi LY, Lee YS, Kim HJ, et al. Palmatine from *Coptidis rhizoma* reduces ischemia reperfusion-mediated acute myocardial injury in the rat. *Food and Chemical Toxicology*. 2009; 47(12): 2097–2102.
7. Yassa N, Beni HR, Hadjiakhoondi A. Free

سیکلوفسفامید بر سلول های اجدادی مغز استخوان اثبات شده است (۱۷). به نظر می رسد، کاهش مقدار هموگلوبین خون بر اثر اختلال در ساخته شدن سلول ها و همچنین مکانیسم های سنتز هموگلوبین توسط داروی فوق صورت گرفته باشد. نتیجه گیری ها بیانگر این است که عصاره هسته انگور سبب مهار تاثیر تخریبی اعمال شده توسط دارو می گردد. ممکن است علت این امر مربوط به اثر عصاره در پرورده تکثیر سلولی و تاثیر آنتی اکسیدانی آن در جهت حفاظت از روند پروتئین سازی صورت گرفته باشد که با نتایج حاصل از تاثیر عصاره هسته ای گریپ فروت بر میزان هموگلوبین خون هم خوانی دارد (۱۵).

با توجه به نتایج حاصل از این پژوهش که در نمودار ۴ بدان اشاره شده است، اثرات داروی سیکلوفسفامید و عصاره هسته ای انگور بر تعداد پلاکت ها، بیان کننده این مطلب است که داروی مذکور در گروه شاهد به طور معناداری سبب کاهش پلاکت خون نسبت به سایر گروه ها به جز گروه تیمار ۱ شده است که این نتیجه با نتایج تحقیقات قبلی مطابقت دارد (۱۷). احتمال می رود عصاره توانسته بر روند تبدیل مگاکاروبلاست ها به پلاکت ها که با کمک فاکتورهای چون GM- و IL-6 و CFS روند تکاملی خود را طی می کنند، اثرات خود را اعمال نماید که نتیجه حاصل از این بررسی با نتایج حاصله از تاثیر عصاره هیدروآلکلی گل راعی بر میزان پلاکت خون در رت های بالغ نژاد ویستار همسو می باشد (۲۰). احتمالاً در این روند برخی از اینترلوکین های ناشناخته دیگر نیز دخالت داشته باشند که عصاره هسته انگور بر روی آنها تاثیر گذاشته است.

در این پژوهش محدودیت های پژوهشی زیادی از جمله عدم اعتبارات مالی کافی، عدم جدا سازی و تفکیک ترکیبات شیمیایی موثره موجود در عصاره هسته انگور، عدم تعیین مقادیر سرمی هورمون اریتروپوئیتین، محدودیت های زمانی انجام آزمایش، پرهزینه بودن انجام برخی آزمایشات تخصصی هماتولوژیک وجود داشت. با اینحال تصمیم داریم که با رفع موانع فوق، آزمایشات تکمیلی بیشتری در آینده به انجام برسانیم تا با کمک آن و استحصال نتایج تکمیلی مربوطه به طور دقیقتری به اثرات درمانی هسته انگور پرداخته شود.

radical scavenging and lipid peroxidation activity of the Shahani black grape. Pak J Biol Sci; 2008 Nov.11(21):2513-6.

8.Rasmussen SE, Frederiksen H, Struntze Krogholm K, Poulsen L. Dietary proanthocyanidins: occurrence, dietary intake, bioavailability and protection against cardiovascular disease. Mol Nutr Food Res; 2005. 49(2):159-74.

9.Tripathi BK, Srivastava AK. Diabetes mellitus: complications and therapeutics. Med Sci Monit; 2006. 12(5): 130-47.

10.Mo J, Panichayupakaranant P, Kaewnopparat N, Nitiruangjarras A, Reanmongkol W. Wound healing activities of standardized pomegranate rind extract and its major antioxidant ellagic acid in rat dermal wounds. J Nat Med; 2014. 68(2): 377-86

11.Duggina P, Kalla CM, Varikasuvu SR, Bukke S, Tartte V. Protective effect of centella triterpene saponins against cyclophosphamide-induced immune and hepatic system dysfunction in rats: its possible mechanisms of action. J Physiol Biochem; 2015. 71(3): 435-54.

12.Nassiri-Asl M, Hosseinzadeh H. Review of the pharmacological effects of *Vitis vinifera* (Grape) and its bioactive compounds. Phytother Res; 2009. 23(9): 1197-204.

13.Shi J, Yu J, Pohorly JE, Kakuda Y. Polyphenolics in grape seeds: biochemistry and functionality. J Med Food; 2003. 6(4): 291-9.

14.Bagchi D, Sen CK, Ray SD, Das DK, Bagchi M, Preuss HG, et al. Molecular mechanisms of cardioprotection by a novel grape seed proanthocyanidin extract. Mutat Res; 2003. 523-524: 87-97.

15.Adeneye AA. Haematopoietic effect of methanol seed extract of *Citrus paradisi* Macfad (grape fruit) in Wistar rats. Biomed Res; 2008. 19(1): 23-26.

16.Singh J, Kakkar P. Antihyperglycemic and antioxidant effect of *Berberis aristata* root extract and its role in regulating carbohydrate metabolism in diabetic rats. J Ethnopharmacol; 2009. 123(1):22-6.

17.Molyneux G, Andrews M, Sones W, York M, Barnett A, Quirk E, et al. Haemotoxicity of busulphan, doxorubicin, cisplatin and cyclophosphamide in the female BALB/c mouse using a brief regimen of drug administration. Cell Biol Toxicol; 2011. 27:13-40.

18.Bagchi D, Garg A, Krohn RL, Bagchi M, Bagchi DJ, Balmoori J, et al. Protective effects of grape seed proanthocyanidins and selected antioxidants against TPA-induced hepatic and brain lipid peroxidation and DNA fragmentation, and peritoneal macrophage activation in mice. Gen Pharmacol; 1998. 30(5): 771-6.

19.Modarresi J, Fathi Nasri MH, Dayani O, Rashidi L. The effect of pomegranate seed pulp feeding on DMI, performance and blood metabolites

of southern khorasan crossbred goats. Animal Sci Res; 2010. 20(2): 123-32.

20.Yaghobi L, Mirazi N. The effect of hydro-alcoholic extract of *Hypericum perforatum* L. on some blood parameters in male rats treated with cyclophosphamide. Armaghane-danesh, Yasuj Uni Med Sci J; 2016. 31:135-147. [Perisan]