دانشور
پزشکی

دوماهنامه علمی–پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال نوزدهم– شماره ۹۵
آبان ۱۳۹۰

وصول: ۱۳۹۰/۶/۳۱
آخرین اصلاحات: ۱۳۹۰/۸/۱۵
پذیرش: ۱۳۹۰/۸/۲۲

# بررسی اثر فراکشن ایمونومدولاتور سیر (R10) بر فشارخون، پروتئین،کراتینین و اسید اوریک موش باردار و غیر باردار

**نویسندگان: سکینه مؤیدمحسنی[1*]، انسیه سادات میرشریف[2]، فاطمه ایوبی[2]، مرضیه اقتداردوست[3]، سیدمحمدرضاعمادی[4]، مرجان حشمتی[5]، طوبی غضنفری[6]**

۱- استادیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۲- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۳- کارشناس ارشد سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقاتی تنظیم پاسخ‌های ایمنی دانشگاه شاهد، تهران، ایران.

٤- دانشجوی پزشکی،کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی ،دانشگاه شاهد، تهران، ایران.

۵- استادیار، گروه تشریح و پاتولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد، تهران، ایران

٦- استاد، گروه ایمونولوژی و مرکز تحقیقاتی تنظیم پاسخ‌های ایمنی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد، تهران، ایران

* نویسنده مسئول: سکینه مؤیدمحسنی **E-mail: smmohseni@shahed.ac.ir**

## چکیده

**مقدمه:** با توجه به اثراتی که سیر بر سیستم ایمنی دارد و رابطه ای که بین سیستم ایمنی و نتیجه بارداری به اثبات رسیده بر آن شدیم اثر فراکشن ایمونومدولاتور سیر ( R10 ) را بر پارامترهای مهم در دوران بارداری بررسی کنیم.

**مواد و روش‌ها:** ۳۰ راس موش بالب سی ماده یک هفته بعد از جفتگیری به چهار گروه دریافت کننده فراکشن R10 به مدت یک هفته، دو هفته و *گروه‌های* کنترل متناسب با خود *تقسیم*شدند. تزریق فراکشن با دوز ۰/۲ میلی گرم بر کیلوگرم *به‌صورت* درون صفاقی و تا روز هجدهم بارداری ادامه‌داشت؛ در این فاصله، فشارخون *موش‌ها* اندازه‌گیری و برای سنجش پروتئین و کراتینین نمونه ادرار و به‌منظور سنجش اسیداوریک نمونه سرم *جمع‌آوری* شد.

**نتایج:** تزریق ۰/۲ میلی گرم بر کیلوگرم فراکشن R10 سیر به مدت دو هفته موجب افزایش معنی دار فشارخون سیستولی و کاهش معنی دار پروتئین ادرار و نسبت پروتئین به کراتینین ادرار *موش‌های* غیرباردار گشت. کراتینین ادرار در هیچ یک از *گروه‌ها* تفاوت معنی دار نداشت. هر دو گروه باردار و غیرباردار دریافت‌کننده دو هفته فراکشن اسید اوریک بالاتری نسبت‌به گروه کنترل نشان‌می‌دهند.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به اینکه دوز استفاده‌شده از فراکشن R10 سیر در این مطالعه که از دوزهای موثر بر سیستم ایمنی بیشتر بوده‌است اثر افزایشی بر فشارخون و اسید اوریک سرم دارد ، و ازآنجایی‌که تغییرات مشاهده‌شده در جهت ایجاد پراکلامپسی است، احتیاط در مصرف مقادیر بالای سیروفراکشن R10 در زمان بارداری و مطالعات بیشتر در مدل‌های حیوانی و انسان پیشنهادمی‌شود.

**واژگان کلیدی:** فراکشن ایمنومدولاتور سیر(R10)، فشار خون، پروتئین، کراتینین، اسید اوریک، پر اکلامپسی، بارادر



Archive of SID
www.SID.ir

## مقدمه

سیر با نام علمی Allium Sativum گیاهی از خانواده Liliaceae است. در طب سنتی ایران برای آن، آثاری مختلف درنظرگرفته‌شده‌است از آن جمله می‌توان اثر ضدعفونی‌کنندگی، اشتها آور، هضم‌کننده غذا، صفرابر، خلط آور، نیرودهنده، کاهش‌دهنده فشارخون و ضد سرطان و موثر در درمان بیماری قند را نام برد(۱).

در سال‌های اخیر توجه زیادی به جنبه‌های مختلف آثار دارویی عصاره سیر و جداسازی ترکیب‌های مختلف آن معطوف شده، گزارش‌های فراوانی در این خصوص وجوددارد. در اغلب موارد آثار در مانی سیر را مربوط به ترکیب‌های ارگانوسولفوره آن مانند آلیسین می‌دانند (۲). از جمله ترکیبات مهم دیگر سیر، پروتئین‌های آن است که تحقیقات نشان‌می‌دهد که دو پروتئین ٤٥ و ١٤ کیلودالتنی شامل الیناز و لکتین‌های سیر دو پروتئین عمده موجود در سیر هستند(۳)؛ مطالعات غضنفری و همکاران نشان‌می‌دهد که خواص ایمونومدولاتوری سیر شامل تقویت پاسخ‌های سلولی و افزایش ازدیاد حساسیت تاخیری، شیفت پاسخ‌های سایتوکاینی به سمت Th1 در مدل لیشمانیوزو... مربوط به ماده ای موثره است که در فراکشن R10 جداشده‌است(٤).

مطالعات نشان‌می‌دهد که سیستم ایمنی نقشی مهم در حاملگی چه در شرایط طبیعی و چه در شرایط پاتولوژیک ایفامی‌کند و بین پارامترهای ایمنی و نتیجه بارداری رابطه تنگاتنگی وجوددارد و پاسخ‌های ایمنی غیرطبیعی در اوایل بارداری، سقط جنین را افزایش می‌دهند (۵). به‌طور نمونه در حاملگی طبیعی پاسخ‌های سایتوکاینی به سمت Th2 شیفت‌می‌یابند ولی در حاملگی پراکلامپسی پاسخ Th1 غالب است(٦، ۷). پراکلامپسی یکی از اختلالات فشارخون بارداری است که با فشارخون بالا و وجود پروتئین در ادرار مشخص می‌شود(۸)؛ از دیگر نشانگرهای پراکلامپسی بالابودن اسید اوریک سرم است که برخی آن را حساس‌ترین نشانه پراکلامپسی می‌دانند(۹)؛ همچنین تعیین نسبت پروتئین به کراتینین ادرار نیز به‌عنوان یکی دیگر از معیارهای تشخیص پر اکلامپسی مطرح شده‌است(۱۰).

با توجه به آثار متعدد سیر و فراکشن R10 آن بر پاسخ‌های ایمنی و رابطه ای که سیستم ایمنی با روند بارداری دارد این سئوال در ذهن ایجاد می‌شود که اثر سیر و فراکشن موثره آن در دوران بارداری به چه صورتی است. از این رو در این مطالعه بر آن شدیم اثر فراکشن R10 سیر را بر فشارخون، پروتئین،کراتینین و اسید اوریک در موش بالب سی ماده در دو وضعیت باردار و غیرباردار تعیین نمائیم.

## مواد و روش‌ها

### تهیه فراکشن R10

برای فراکشن گیری از عصاره سیر از روش استفاده‌شده توسط غضنفری و همکاران(۱۱) یعنی سیستم اولترافیلتراسیون آمیکون استفاده‌شد، به‌طوری که عصاره آبی سیر ازچندین فیلتر با اندازه‌های۵، ۱۰، ۳۰، ۵۰و ۱۰۰ کیلودالتونی عبور داده‌شد که درنهایت فراکشن R10 تهیه شد.

### حیوان آزمایشگاهی و تجویز R10

تعداد ۳۰ راس موش بالب سی ماده با وزن تقریبی ۲۵ گرم از انستیتوپاستور تهران–ایران تهیه شد. موش‌های ماده حدود ۱۰ روز از محیط موش‌های نر جدا نگهداشته شد بعد از طی این دوره موش‌های نر و ماده در مجاورت هم قرارگرفته و روزانه با کنترل پلاک واژنی، موش‌های باردار جدا می‌شد. بعد از گذشت یک هفته موش‌ها اعم از باردار و غیرباردار به‌طور تصادفی به چهار گروه تقسیم‌شدند. یک گروه فراکشن R10 سیر را به مدت یک هفته و گروه دیگر این فراکشن را به مدت دو هفته از طریق تزریق درون صفاقی و با دوز ۰/۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت‌کردند. متناسب با گروه‌های دارو، گروه کنترل که دریافت‌کننده سرم فیزیولوژی‌بودند تعریف‌شد. تعداد موش‌های گروه‌های یک هفته ۷ راس و گروه‌های دو هفته ۸ راس درنظرگرفته‌شد. موش‌ها از شروع جفت‌گیری به مدت هفده روز نگهداری و در روز هجدهم با رعایت کامل



Archive of SID



www.SID.ir

دستورالعمل کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه شاهد کشته‌شدند.

**فشارخون**

فشارخون سیستولی تمامی موش‌ها در سه زمان قبل از جفت‌گیری، انتهای هفته اول تزریق و انتهای هفته دوم تزریق با دستگاه فیزوگراف ( AD instrument power lab 4/30-UK) و با کمک نرم‌افزار Lab chart اندازه‌گیری شد. به‌طور متوسط در هر مرحله فشارخون هر موش سه مرتبه اندازه‌گیری و میانگین آن درنظرگرفته‌شد.

**پروتئین و کراتینین ادرار**

ادرار موش‌ها در چهار مرحله قبل از جفت‌گیری، انتهای هفته اول تزریق و انتهای هفته دوم تزریق و روز کشتن در اپندورف جمع‌آوری و در دمای منهای ۲۰ درجه نگهداری شد. برای سنجش پروتئین از روش برادفورد از دستورالعمل موجود در بروشور معرف برادفورد (SIGMA-ADRICH-B6916-Germany) استفاده‌شد. کراتینین ادرار با استفاده از کیت سنجش کراتینین (پارس آزمون- ایران) سنجیده شد. هر نمونه ادرار به‌صورت دو مرتبه تکرار مورد بررسی قرارگرفت.

**اسید اوریک سرم**

ابتدا موش مورد بررسی با حجم بالای دی اتیل اتر بیهوش و قبل از ایستادن کامل قلب از تپش، به میزان ۱/۵ سی‌سی از قلب هر موش خون گرفته‌شد و در لوله‌های جدا گانه ریخته‌شد. بعد از تشکیل لخته، سرم جمع‌آوری و در دمای ۷۰- درجه سانتیگراد به‌منظور سنجش اسید اوریک نگهداری شدند. اسید اوریک سرم با کیت مربوط (زیست شیمی- ایران) سنجیده شد. هر نمونه سرم به‌صورت سه مرتبه تکرار مورد بررسی قرارگرفت.

**آنالیز آماری**

داده‌های به‌دست‌آمده به‌وسیله آزمون آماری تی استیودنت و آنووا با نرم‌افزار SPSS Ver19 مورد بررسی قرارگرفت؛ و سطح معنی‌داری P<0.05 درنظرگرفته‌شد.

## نتایج

**فشارخون**

فشارخون سیستولی تمامی موش‌های تحت آزمایش در سه مرحله مختلف اندازه‌گیری و یادداشت‌شد. میانگین فشارخون موش‌ها قبل از جفت‌گیری ۸۱/٦۵±۰/۲۲ میلی/متر جیوه برآورد شد. تزریق یک هفته فراکشن، میزان فشارخون را به ۱/٦۹ ± ۸٦/۸۵ رساند و تزریق دو هفته به ۲/۰۱ ±۱۳۱/۸۷ میلی/متر جیوه افزایش‌داد. اختلاف مشاهده‌شده بین فشارخون گروه دریافت‌کننده دو هفته فراکشن با قبل از جفت‌گیری و دریافت‌کننده یک هفته با آزمون آماری معنی‌دار (P<0.05) شد.

در هفته دوم تزریق، فشارخون موش‌های باردار و غیرباردار به‌طور جداگانه ثبت‌شد. فشارخون موش‌های غیرباردار بعد از دو هفته دریافت فراکشن از ۸۱/٦۵±۰/۲۲ میلی‌متر جیوه در قبل از جفت‌گیری به ۲/۸۵ ± ۱۲۳/۸۳ و در موش باردار به ۱۰/۲۵ ±۱۵٦ میلی/متر جیوه تغییر یافته است. با وجود افزایش چشمگیر در فشارخون موش‌های دریافت‌کننده فراکشن تنها اختلاف فشارخون موش‌های غیرباردار با قبل از جفت‌گیری معنی‌دار گزارش‌شد. در نمودار ۱ اثر تزریق دو هفته فراکشن R10 بر فشارخون موش باردار و غیرباردار آورده‌شده‌است.

**کراتینین ادرار**

سنجش کراتینین ادرار موش‌ها نشان‌می‌دهد که میزان این بیو مارکر در ادرار موش‌ها در انتهای یک هفته تزریق فراکشن R10 از حدود ۰/۳٦ در گروه کنترل به ۰/٤۲ میلی‌گرم بر دسی لیتر رسیده‌است. میزان کراتینین در گروه کنترل دو هفته ۰/٤۲ میلی‌گرم بر دسی لیتر بوده که بعد از تزریق دو هفته پیوسته این فراکشن به ۰/۵۱ میلی‌گرم بر دسی لیتر رسید. نتایج روز نهایی آزمایش نشان‌می‌دهد که در گروه یک هفته میزان کراتینین از ۰/۳۹ به ۰/۵۲ میلی‌گرم بر دسی لیتر (به ترتیب گروه کنترل و دریافت‌کننده فراکشن) افزایش یافته، در گروه دو هفته نیز به ترتیب از ۰/٤۷ به ۰/۵۷



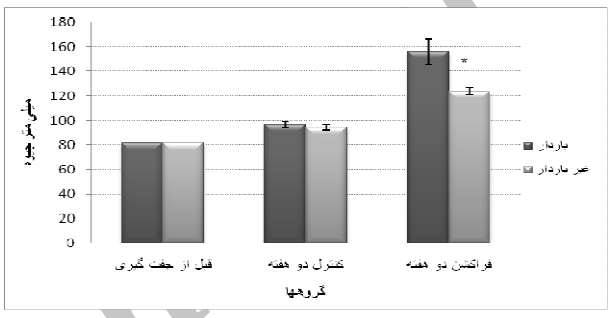
Archive of SID



www.SID.ir

میلی‌گرم بر دسی لیتر افزایش یافته است. با اینکه کراتینین ادرار در تمامی‌گروه‌های دریافت‌کننده فراکشن R10 سیر نسبت‌به گروه کنترل خود افزایش نشان‌می‌دهد ولی آنالیز آماری هیچ کدام از این تفاوتها را معنی‌دار تشخیص نداده است.

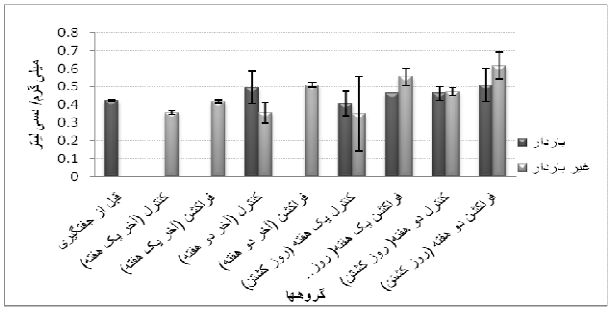
بعد از امکان تشخیص موش باردار از غیرباردار کراتینین ادرار موش‌ها به تفکیک وضعیت بارداری نیز مورد بررسی قرارگرفت. نتایج نشان‌داد که تزریق R10 به مدت یک هفته کراتینین ادرار موش غیرباردار را از ۰/۳۵ به ۰/۴۲ میلی‌گرم بر دسی لیتر تغییرداده‌است وتزریق دو هفته، کراتینین این موش‌ها را از ۰/۳۵ به ۰/۵۱ میلی‌گرم بر دسی لیتر افزایش‌داده‌است. کراتینین ادرار روز نهایی تست در گروه کنترل یک هفته در موش غیرباردار ۰/۳۵ میلی‌گرم بر دسی لیتر بوده، در گروه تزریق یک هفته فراکشن ۰/۵۶ میلی‌گرم بر دسی لیتر است در همین گروه‌ها کراتینین ادرار موش‌های باردار ۰/۴۰ و ۰/۴۶ میلی‌گرم بر دسی لیتر به ترتیب در گروه کنترل و فراکشن مشاهده‌شد. موش غیرباردار در گروه کنترل دو هفته کراتینینی در حدود ۰/۴۷ میلی‌گرم بر دسی لیتر داشت ولی گروه دریافت‌کننده فراکشن ۰/۶۱ میلی‌گرم بر دسی لیتر گزارش‌شد. در گروه باردار کراتینین از ۰/۴۶ به ۰/۵۱ میلی‌گرم بر دسی لیتر (به ترتیب گروه کنترل و فراکشن) افزایش یافته بود. این نتایج در نمودار ۲ قابل مشاهده است. اختلاف‌های مشاهده‌شده در هیچ یک از گروه‌ها معنی‌دار نبوده‌است.




**نمودار ۱- اثر تزریق فراکشن R10 به مدت دو هفته بر فشارخون سیستولی موش باردار و غیرباردار میانگین فشارخون و خطای انحراف معیار نشان‌داده‌شده‌است.**

**P<0.05 سطح معنی‌داری درنظرگرفته‌شد.**

***: معنی‌دار با قبل از جفت‌گیری**




**نمودار ۲- اثرتزریق یک و دو هفته فراکشن R10 سیر بر کراتینین ادرار موش باردار و غیرباردار میانگین کراتیتن ادرار و خطای انحراف معیار نشان‌داده‌شده‌است.**

**P<0.05 سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.**





www.SID.ir

**پروتئین ادرار**

پروتئین ادرار در نمونه‌های جمع‌آوری شده با روش برادفورد سنجیده شد. میزان پروتئین قبل از جفت‌گیری ۰/٦۲۲ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر بود و بعد از دو هفته تزریق به ۰/٤۸٤ میلی‌گرم بر میلی لیتر رسید، در گروه کنترل دو هفته میزان پروتئین در حدود ۰/۵۰٦ است. در انتهای آزمایش یکبار دیگر نمونه ادرار موش‌ها جمع‌آوری و پروتئین آن سنجیده شد. در این زمان میزان پروتئین گروه یک هفته از ۰/٦۳ به ۰/۲۳ میلی‌گرم بر میلی لیتر (به ترتیب گروه کنترل و فراکشن) کاهش‌یافته‌بود. در گروه دو هفته میزان پروتئین از ۰/٤۵ به ۰/۳۰ میلی‌گرم بر میلی لیتر (به ترتیب گروه کنترل و فراکشن) کاهش‌یافته‌بود. اختلاف بین گروه دریافت‌کننده فراکشن به مدت دو هفته در روز انتهایی تست با قبل از جفت‌گیری معنی‌دار است(P<0.05).

بعد از تشخیص موش‌های باردار مقدار پروتئین ادرار این موش‌ها از موش‌های غیرباردار قابل تفکیک بود. نتایج به‌دست‌آمده نشان‌می‌دهد میزان پروتئین ادرار موش غیرباردار در گروه کنترل دو هفته ۰/۵۰٦ میلی‌گرم بر میلی لیتر و در گروه فراکشن ۰/٤۸ میلی‌گرم بر میلی لیتر بوده‌است. در روز انتهایی تست پروتئین ادرار موش‌های باردار در گروه کنترل یک هفته ۰/٦۳ میلی‌گرم بر میلی لیتر و در گروه دریافت‌کننده فراکشن ۰/۲۲ میلی‌گرم بر میلی لیتر تعیین شد. میزان پروتئین ادرار موش‌های باردار دریافت‌کننده فراکشن به مدت دو هفته ۰/۳۸ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر و موش‌های گروه کنترل ۰/٦۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر بوده ،همچنین پروتئین موش‌های غیرباردار از ۰/٤۰ به ۰/۲٦ میلی‌گرم بر میلی لیتر (به ترتیب در گروه کنترل و فراکشن) کاهش‌یافته است. همان‌طورکه نتایج نشان‌می‌دهد تزریق فراکشن R10 به مدت یک و دو هفته موجب کاهش پروتئین ادرار در موش‌های باردار و غیرباردار شده‌است و اختلاف بین موش‌های غیرباردار دریافت‌کننده دو هفته فراکشن با قبل از جفت‌گیری از لحاظ آماری معنی‌دار است(P<0.05). داده‌های این تست در نمودار ۳ نشان‌داده‌شده‌است.

با توجه به اهمیت نسبت پروتئین به کراتینین ادرار در تشخیص پراکلامپسی، نسبت بین این دو بیومارکر در موش باردار و غیرباردار تعیین شد. نتایج نشان‌می‌دهد که این نسبت در موش‌های باردار در گروه یک هفته در روز انتهایی تست از ۰/٤۱ ± ۱/۵ به ۰/۰۸ در گروه دریافت‌کننده یک هفته فراکشن کاهش‌یافته است. در گروه کنترل دو هفته این نسبت ۰/۹۸± ۱/۷۸ است ولی در گروه فراکشن دو هفته ۰/۰٤±۰/۷۵ است. در موش‌های غیرباردار با نمونه‌های روز انتهایی تست این نسبت تعیین شد. در گروه کنترل یک هفته ۰/٦±۱/٤ و در گروه فراکشن ۰/۲٤±۰/۹٤ بود و در گروه دو هفته ۰/۲۲±۰/٦۷ در گروه کنترل و ۰/۲۱±۰/۵ در گروه فراکشن است. این نسبت در نمونه‌های قبل از جفت‌گیری نیز تعیین شد و ۰/٤۱ ± ۱/٦٦ به‌دست‌آمد. نتایج در نمودار ٤ آورده‌شده‌است. نسبت پروتئین به کراتینین ادرار در موش‌های غیرباردار دریافت‌کننده فراکشن به مدت دو هفته با قبل از جفت‌گیری تفاوت معنی‌دار دارد (P<0/05).

**اسید اوریک سرم**

بعد از کشتن موش‌ها و تهیه سرم هر موش اسید اوریک موجود در آنها با توجه به دستورالعمل شرکت سازنده کیت سنجیده شد. میزان اسیداوریک سرم در موش‌های گروه کنترل یک هفته ۰/۵٦± ٦/۲ میلی‌گرم بر دسی لیتر بوده که بعد از دریافت‌یک هفته فراکشن به ۰/٦۸ ± ۵/۹٤ کاهش‌یافته است. درباره گروه دوم اسیداوریک سرم از ۰/۱٤± ۵/۱ در گروه کنترل به ۰/۳۸ ± ۷/۰۲ میلی‌گرم بر دسی لیتر در گروه دریافت‌کننده دو هفته فراکشن تغییر یافته است. تغییر مشاهده‌شده در گروه دوم از نظر آماری معنی‌دار گزارش‌شد (P<0.05).

به دلیل مشخص‌بودن بارداری هر موش در روز انتهایی تست سرم موش‌ها به تفکیک وضعیت بارداری بررسی‌شد. نتایج نشان‌می‌دهد که در گروه باردار اسید اوریک از ۰/۷۸ ±٦/۱۸ به ۰/۳۹ ± ۵/۲۵ میلی‌گرم بر

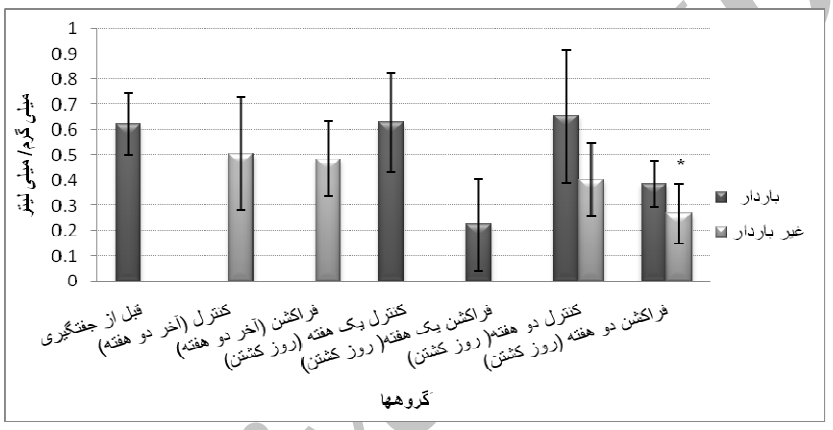


Archive of SID



www.SID.ir

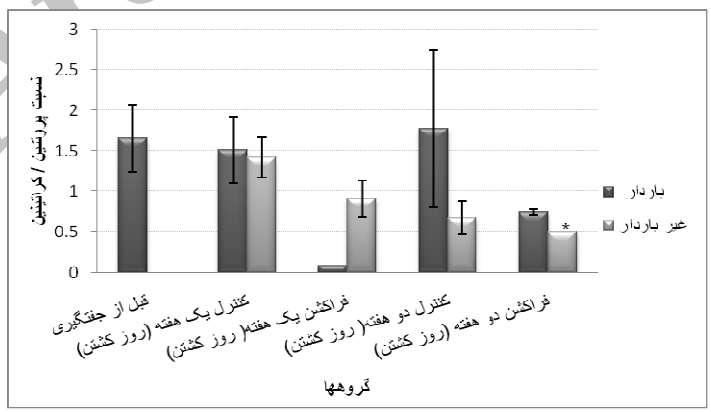
دسی لیتر در گروه یک هفته کاهش‌یافته ولی در همین موش‌های باردار با دریافت‌دو هفته فراکشن اسید اوریک از ۰/۲۰ ± ٤/٩٤ به ٥/٤٤ ± ٦/٤٤ میلی‌گرم بر دسی لیتر (به ترتیب گروه کنترل و فراکشن) افزایش یافته است. در موش‌های غیرباردار اسید اوریک سرم در کنترل یک هفته ۰/۸۸ ± ٦/۰۲ و در سرم موش‌های دریافت‌کننده یک هفته فراکشن ۰/٦۳ ± ٥/٥٥ میلی‌گرم بر دسی لیتر به‌دست‌آمد. در گروه دو هفته اسید اوریک از ۰/۲۱ ± ٥/۳۷ در گروه کنترل به ۰/٤٦ ± ۷/٥۹ میلی‌گرم بر دسی لیتر در گروه فراکشن افزایش یافته بود. آنالیز آماری نشان‌می‌دهد که اسید اوریک سرم موش‌های باردار بعد از دریافت‌دو هفته فراکشن R10 سیر اختلاف معنی‌داری با گروه کنترل خود دارد. درباره موش‌های غیرباردار باز هم اختلاف بین گروه دریافت‌کننده فراکشن به مدت دو هفته با گروه کنترل خود و با گروه دریافت‌کننده فراکشن معنی‌دار بود (P<0.05). داده‌های این نتایج در نمودار ٥ آورده شده است.




**نمودار ۳- اثر تزریق یک و دو هفته فراکشن R10 سیر بر پروتئین ادرار موش باردار و غیرباردار میانگین پروتئین ادرار و خطای انحراف معیار نشان‌داده‌شده‌است.**

**P<0.05 سطح معنی‌داری درنظرگرفته‌شد.**

*** معنی‌دار با قبل از جفت‌گیری**




**نمودار ٤- اثرتزریق یک و دو هفته فراکشن R10 سیر بر نسبت پروتئین به کراتینین ادرار موش باردار و غیرباردار نسبت پروتئین به کراتینین ادرار و خطای انحراف معیار نشان‌داده‌شده‌است.**

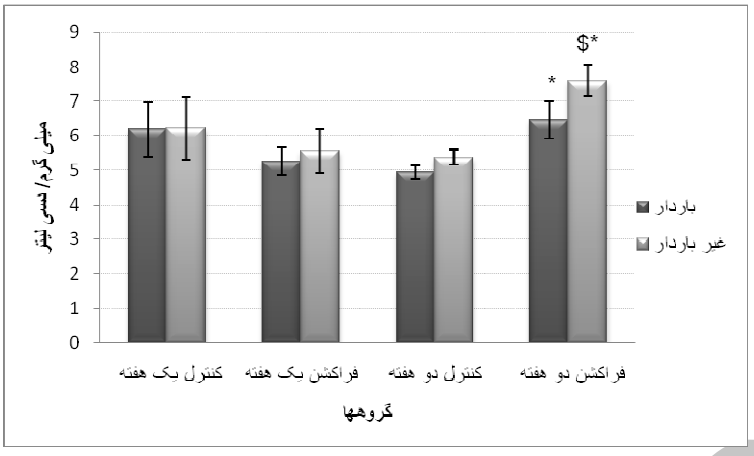
**P<0.05 سطح معنی‌داری درنظرگرفته‌شد.**

*** معنی‌دار با قبل از جفت‌گیری**





Archive of SID
www.SID.ir




**نمودار ۵- اثرتزریق یک و دو هفته فراکشن R10 سیر بر اسید اوریک سرم موش باردار و غیرباردار**
**میانگین اسید اوریک سرم و خطای انحراف معیار نشان‌داده‌شده‌است. $P<0.05$ سطح معنی‌داری درنظرگرفته‌شد.**
***= معنی‌دار با گروه کنترل دو هفته**
**$= معنی‌دار با گروه فراکشن یک هفته**

## بحث و نتیجه‌گیری

اهمیت دوارن بارداری و خطرات متعددی که در این زمان حیات مادر و جنین را تهدید می‌کند بر کسی پوشیده نیست؛ بنابراین یکی از نکاتی که باید درباره هر فرآورده جدید مشخص شود بررسی آثار آن در دوران حاملگی است. در سال‌های اخیر مطالعات متعددی درباره تاثیر سیر بر سیستم ایمنی انجام‌شده و فراکشن ایمونومدولاتور آن جداسازی و شناسایی شده‌است. این مطالعات همچنین نشان‌داده‌است که سیر و فراکشن R10 آن باعث افزایش پاسخ‌های سایتوکاینی Th1 و کاهش Th2می‌شود(٤). از آنجاییکه در طی حاملگی طبیعی غلبه پاسخ Th2 و در وضعیت پراکلامپسی شیفت پاسخ به سمت Th1 وجوددارد(٦، ٧)؛ به این دلیل بررسی اثر R10 بر فشارخون دوران حاملگی و سایر متغیرهای وابسته به آن ضروری به‌نظرمی‌رسد. در این مطالعه بر آن شدیم اثر فراکشن R10 سیر که به‌عنوان فراکشن ایمونومدولاتور سیر نیز شناخته می‌شود بر پارامترهای بیوشیمیایی، مانند پروتئین و کراتینین ادرار، اسید اوریک سرم و پارامتر فیزیولوژیک فشارخون در موش‌های باردار و غیرباردار مورد بررسی قراردهیم.

در مطالعه ضیائی و همکاران در سال ۲۰۰۰ اشاره شده‌است که تجویز روزانه ۸۰۰ میلی‌گرم قرص سیر به ۵۰ زن باردار در سه ماهه سوم بارداری موجب کاهش فشارخون تنها[1] این افراد در مقایسه با زنان دریافت‌کننده دارونما شده‌است ولی بر فشارخون سیستولی و دیاستولی اثر معنی‌داری نداشته‌است (۱۲). در مطالعه حاضر تزریق فراکشن R10 سیر به مدت دو هفته موجب افزایش فشارخون سیستولی موش‌های غیرباردار شده‌است و در موش باردار افزایش فشارخون مشاهده‌شد اگر چه این افزایش معنی‌دار نبوده است، با توجه به تعداد کم نمونه‌های گروه باردار بررسی دقیقتر با تعداد نمونه بیشتر توصیه می‌شود، از طرفی در مطالعه ضیایی و همکاران از سیر به‌صورت تام استفاده‌شده‌است درحالی‌که در مطالعه حاضر از فراکشن ایمونو مدولاتور سیر (R10 ) استفاده‌شد و چه بسا وجود ترکیبات دیگر در سیر تام باعث تعدیل آثار اجزای مختلف آن می‌شود.

با قدری تامل در فشارخون موش‌های باردار و غیرباردار این نکته نمایان می‌شود که در موش غیرباردار تجویز دو هفته فراکشن موجب افزایش ۵۰درصد و در موش باردار موجب افزایش ۹۰درصد در فشارخون شده‌است و احتمال‌دارد این عدم معنی‌داری با وجود افزایش چشمگیر در فشارخون موش باردار مربوط به تعداد موش‌های باردار در این گروه باشد.

1. Hypertension Alone





Archive of SID
www.SID.ir

در نگاه کلی مطالعه حاضر نشان‌می‌دهد که پروتئین ادرار در موش‌های غیرباردار در گروه دو هفته فراکشن نسبت‌به قبل از جفت‌گیری کاهش معنی‌دار داشته‌است؛ و در موش باردار اثری معنی‌دار ندارد؛ البته توجه در نتایج نشان‌می‌دهد که میزان پروتئین ادرار در موش غیرباردار کاهش‌یافته ولی در موش باردار تغییری قابل‌توجه نداشته‌است؛ یعنی نسبت‌به موش غیرباردار بالاتر است که شاید بتوان گفت به‌طور کلی، فراکشن R10 با دو هفته تزریق موجب افزایش پروتئینوری موش باردار نسبت‌به غیرباردار می‌شود. مطالعات متعددی نشان‌دهنده رابطه بین وجود پروتئین در ادرار و بالا رفتن احتمال پراکلامپسی در افراد باردار است؛ ولی با وجود این، چون پروتئینوری به‌صورت تاخیری ظاهر می‌شود، ممکن است تعدادی از افراد باردار به انتهای حاملگی برسند و با وجود مشاهده سایر علائم پراکلامپسی هنوز افزایش پروتئین در ادرار آنها به حد غیر طبیعی نرسد (۱۳)؛ و با توجه به دوران سه هفته ای بارداری در موش امکان دارد برای افزایش پروتئین ادرار متعاقب بالابودن فشارخون به زمان بیشتری نیاز باشد؛ همچنین Pedraza-Chaverrí و همکارن در سال ۲۰۰۳ نشان‌می‌دهند که دآلیل سولفید، یک ترکیب مشتق از سیر، پروتئینوری ناشی از آسیب کلیوی جنتامایسین را در رتهای دریافت‌کننده آن کاهش‌می‌دهد و آنها این اثر ترکیب سیر را به کاهش استرس اکسیداتیو در کورتکس کلیه نسبت‌می‌دهند(۱٤)؛ شاید هم این کاهش پروتئینوری متعاقب استفاده از فراکشن از اثر حفاظتی سیر از آسیب کلیوی ناشی از فشارخون بالا نشأت بگیرد، به‌هرحال جهت تأیید اثر فراکشن R10 سیر بر پروتئینوری مطالعات تکمیلی لازم به‌نظرمی‌رسد.

ذکر این نکته ضروری است که در اغلب مطالعات پروتئینوری با نمونه ادرار ۲٤ ساعته سنجیده‌شده‌است ولی در مطالعه حاضر از نمونه ادرار تصادفی (یک نمونه در روز) استفاده‌شد. مطالعه مبشری و همکاران در سال ۱۳۸۳ نشان‌می‌دهد که بین پروتئین ادرار ۲٤ ساعته و نسبت پروتئین به کراتینین ادرار تصادفی همبستگی بسیار بالائی وجوددارد و هرچند جمع‌آوری ادرار ۲٤ ساعته برای سنجش پروتئین موجود در ادرار قابل اعتمادتر است ولی تعیین نسبت پروتیئن به کراتینین ادرار در نمونه تصادفی ادرار می‌تواند جایگزین مناسب و قابل اعتمادی برای نمونه ۲٤ ساعته باشد(۱۰). از این رو کراتینین نمونه ادرارهای موجود نیز سنجیده شد و نتایج نشان‌می‌دهد کراتینین ادرار در موش‌های باردار و غیرباردار تحت اثر فراکشن چه در گروه دریافت‌کننده یک هفته چه گروه دریافت‌کننده دو هفته، نسبت‌به قبل از جفت‌گیری و کنترل تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. نسبت بین دو مارکر پروتئین به کراتینین ادرار در گروه غیرباردار و دریافت‌کننده دو هفته فراکشن نسبت‌به قبل از جفت‌گیری کاهش معنی‌دار نشان‌می‌دهد. در مابقی گروه‌ها کاهش غیر معنی‌دار ولی چشمگیر مشاهده می‌شود که شاید این کاهش در نسبت پروتئین به کراتین ادرار در هر دو گروه موش (با توجه به افزایش کراتینین در این گروه‌ها) ناشی از کاهش چشمگیر پروتئین در ادرار دانست که در بالا به توضیح علت احتمالی آن پرداخته‌شد.

نتایج درباره اسید اوریک سرم قابل تامل است هر دو گروه موش باردار و غیرباردار با دریافت‌دو هفته فراکشن سطح سرمی‌بالاتری از اسید اوریک را نسبت‌به گروه کنترل نشان میدهند این اختلاف نه تنها در هر دو گروه معنی‌دار است بلکه در موش غیرباردار نسبت‌به گروه دریافت‌کننده یک هفته فراکشن نیز معنی‌دار است. مطالعات متعددی تأیید کننده ارتباط افزایش اسید اوریک سرم و پرفشاری خون هستند(۱۵-۱۷) و محققان سازوکار اثر اسید اوریک بر پرفشاری خون را در بسیاری از مطالعات مورد بررسی قرارداده‌اند و از مهم‌ترین عواملی می‌توان به تحریک پرولیفراسیون سلول‌های ماهیچه صاف عروق(۱۸) و کاهش غلظت نیتریک اکساید اندوتلیال(۱۹) اشاره‌کرد؛ همچنین مطالعات زیادی افزایش غلظت اسید اوریک را در پراکلامپسی تأییدکرده‌اند و برخی آن را حساس‌ترین نشانگر پراکلامپسی می‌دانند(۹). با توجه به این مطالب



Archive of SID



www.SID.ir

شاید دلیل دیگر بر افزایش فشارخون ناشی از اثر فراکشن R10 بالا رفتن اسید اوریک سرم تحت اثر این فراکشن باشد.

در انتها ذکر این نکته ضروری است که تمامی نتایج به‌دست‌آمده در موش‌های باردار و غیرباردار کاملا مشابه بوده‌است و نمی‌توان مطرح‌کرد که فراکشن R10 با دوز ۰/۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم اثر متفاوتی در دوران بارداری دارد؛ ولی با توجه به اهمیت دوران بارداری و شرایط خاصی که در این دوران بر بدن حاکم است که هرگونه تغییر در پارامترهای فیزیولوژیک و بیوشیمیایی بدن می‌تواند حیات مادر و جنین را تهدیدکند؛ اهمیت نتایج به‌دست‌آمده در موش‌های باردار را دو چندان می‌کند.

با توجه به نتایج به‌دست‌آمده می‌توان اینطور نتیجه‌گیری کرد که فراکشن R10 سیر با دوز ۰/۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب افزایش فشارخون سیستولی و اسید اوریک سرم و کاهش پروتئین ادرار شود و با توجه به این نتایج باید اثر سایر غلظت‌های فراکشن نیز مورد بررسی قراربگیرد؛ به‌خصوص، لازم است مطالعاتی کامل‌تر درباره آثار اجزای مختلف سیر با دوزهای متفاوت بر روند بارداری انجام پذیرد.

## منابع


1. Avicenna A. Al-Qanun Fil-Teb: 221-30، 286 - 8; 1991.
2. Ghazanfari T، Hassan Z، Yaraee R. Experimental effect of Garlic Extract and its fractions on L. major growth curve. Kousar Med. 2000;5:117 - 22.
3. Schagger H، Jagow G. Tricine-sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis for the separation of proteins in the range from 1 to 100 kDa. Anal Biochem. 1987;166:368 - 79.
4. Ghazanfari T، Hasan Z، Ebrahimi M. Immunomodulatory activity of aprotein isolated from garlic. Int Immunopharmacol. 9-5:1540;2002.
5. Kwak-Kim J، Gilman-Sachs A، Kim C. T helper 1 and 2 immune responses in relationship to pregnancy, nonpregnancy, recurrent spontaneous abortions and infertility of repeated implantation failures. Chem Immunol Allergy 2005;88:64-79.
6. Martinez-Orgado J، Gonzalez R، Alonso M، Salaices M. Impairment of fetal endothelium-dependent relaxation in a rat model of preeclampsia by chronic nitric oxide synthase inhibition. J Soc Gynecol Investig. 2004 11(2):82-6.
7. Visser N, Rijn Bv, Rijkers G, Franx A, Bruinse H. Inflammatory changes in preeclampsia: current understanding of the maternal innate and adaptive immune response. Obstet Gynecol Surv. 2007;62(3):191-201.
8. Cunningham F, Gant N, Leveno K, Gilstrop L, Hauth J, Wenstrom K. Williams Obstetrics. 21 ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2001
9. Fakhri M, M AS, Mohammadpour T. Comparative study of serum uric acid levels in peeclamptic amd normal pregnant women and its related outcomes. Journal of mazandaran university of medical sciences. 2.34-26:(47) 15:00.
10. Mobsheri E، Azarhoush R، Khoddam H، Rabeia M، Tazik M. The comparison of total Protein/Creatinine ratio versus 24-hour urine protein in women with suspected preeclampsia J Gorgan Uni Med Sci. 2004;6(2):97-102.
11. Ghazanfari T, Hassan Z, Ebrahimi M. Immunomodulatory activity of a protein isolated from garlic extract on delayed type hypersensitivity. International Immunopharmacology. 2002;2:1541-9.
12. Ziaei S، Hantoshzadeh S، Rezasoltani P، Lamyian M. The effect of garlic tablet on plasma lipids and platelet aggregation in nulliparous pregnants at high risk of preeclampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001;99(2):201-6.




Archive of SID



www.SID.ir

13. Shahgheibi S, Naghshbandi M, Shahsavari S, Khaledian A. Assessment of correlation of 4 hour and 24 hour urine protein in pregnant women with hypertensive disorders Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences. 2007;11(4):1-5.

14. Pedraza-Chaverrí J, Maldonado P, Barrera D, Cerón A, Medina-Campos O. Hernández-Pando R. Protective effect of diallyl sulfide on oxidative stress and nephrotoxicity induced by gentamicin in rats. Mol Cell Biochem. 2003;254(1-2):125-30.

15. Alper J, Chen W, Yau L, Srinivasan S, Berenson G, Hamm L. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. Hypertension. 2005;45:34-8.

16. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, MLTuck. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. Hypertension. 2003;42: 474-80.

17. Nagahama K, Inoue T, Iseki K, Touma T, Kinjo K, Ohya Y. Hyperuricemia as a predictor of hypertension in a screened cohort in Okinawa، Japan. Hypertens Res. 2004;27:835-41.

18. Rao G, Corson M, Berk B. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression. Biol Chem. 1991;266:8604-8.

19. Feig D, Mazzali M, Kang D-H, Nakagawa T, Price K, Kannelis J. Serum uric acid: a risk factor and a target for treatment? Am Soc Nephrol 2006;17:S69-73.

Archive of SID



www.SID.ir