

# اثر آنتی‌اکسیدانی عصاره هیدروالکی میوه و هسته سنجد در برابر مارک‌های استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات

مسلم صداقت طلب<sup>۱</sup>، امید عمادی<sup>۲</sup>، نرگس روستایی<sup>۳</sup>، ناهید آذر مهر<sup>۴</sup>، فاطمه بیژنی<sup>۵</sup>، امیر حسن دوستی مطلق<sup>۶\*</sup>

گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران، <sup>۱</sup> کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران، <sup>۲</sup> گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران، <sup>۳</sup> مرکز گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران  
تاریخ وصول: تاریخ پذیرش:

## چکیده

**زمینه و هدف:** استفاده از گیاهان دارویی در بین مردم از زمان‌های قدیم رایج بوده و در سال‌های اخیر به استفاده درمانی از آنها توجه خاصی شده است. از آن جایی که استرس اکسیداتیو از علل محتمل در ایجاد هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات می‌باشد، لذا هدف مطالعه حاضر تعیین و مقایسه تأثیر عصاره هیدروالکی هسته و میوه سنجد بر فاکتورهای استرس اکسیداتیو بیماران مبتلا به هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات بوده است.

**روش بررسی:** در این مطالعه نیمه تجربی که در سال ۱۴۰۰ در دانشگاه علوم پزشکی یاسوج انجام شد. ۹۶ بیمار بالای ۴۵ سال مبتلا به هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات با نمره علایم بین المللی پروستات (IPSS) زیر ۲۰ با تخصیص تصادفی به دو گروه دریافت کننده دارونما (۶۰۰ میلی‌گرم آرد سفید گندم به مدت یک ماه) و دارو (۶۰۰ میلی‌گرم عصاره هیدروالکی سنجد به مدت یک ماه) تقسیم شدند. از هر بیمار قبل و بعد از مطالعه نمونه خون جهت بررسی سطح فاکتورهای استرس اکسیداتیو شامل توتال تیول (TSH)، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام پلاسما (FRAP)، مالون دی‌الدئید (MDA) و متابولیت‌های نیتریک اکساید (NO) تهیه شد و در پایان مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفت. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از آزمون‌های تی تست، ویل کاکسون و من-ویتنی تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** نتایج مطالعه حاضر نشان داد عصاره هیدروالکی هسته و میوه سنجد، میزان MDA را در گروه دریافت کننده عصاره (۴۸۰/۷±۶۵) در مقابل (۴۵۷/۸±۵۱) نسبت به گروه دارونما (۴۵۴/۸±۵۰) در مقابل (۴۴۷/۳±۳۶) کاهش داد. با این وجود این کاهش معنی‌دار نبود. همچنین میزان متابولیت‌های NO در گروه دریافت کننده عصاره هیدروالکی هسته و میوه سنجد (۶/۷±۷/۸) به (۱۵/۷±۹) نسبت به گروه دارونما (۵/۵±۳) در مقابل (۱۶/۶±۹) افزایش کمتری نشان داد که این افزایش نیز معنی‌دار نبود. علاوه بر این، تفاوت معنی‌دار آماری در میزان FRAP و TSH بین گروه‌های دریافت کننده دارو و دارو نما وجود نداشت (p>۰/۰۵).

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد مصرف عصاره هیدروالکی میوه و هسته سنجد ممکن است بتواند با کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و همچنین مهار تولید NO، تا حدودی میزان استرس اکسیداتیو را در بیماران هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات کاهش دهد.

**واژه‌های کلیدی:** عصاره هیدروالکی سنجد، استرس اکسیداتیو، آنتی‌اکسیدان، هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات

\*نویسنده مسئول: امیر حسین دوستی مطلق، یاسوج، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، مرکز گیاهان دارویی

Email: amirhosseindoustimotlagh@gmail.com

## مقدمه

هیپرپلازی خوش خیم پروستات (BPH) یک اختلال اورولوژی شایع در مردان است که با افزایش تکثیر سلول‌های اپیتلیال و استرومایی پروستات و در نتیجه افزایش اندازه و تعداد آنها و بزرگ شدن پروستات همراه است (۱). میزان BPH با افزایش سن افزایش می‌یابد، به طوری که تقریباً ۹۰ درصد با رسیدن به سن ۸۵ سال به این بیماری مبتلا می‌شوند (۲). علایم هیپرپلازی خوش خیم پروستات به دو دسته تقسیم می‌شوند؛ علایم انسدادی مانند کاهش نیرو و اندازه ادرار، تأخیر در شروع ادرار، احساس تخلیه ناکامل ادرار و خروج ادرار به صورت قطره قطره، علایم غیر انسدادی یا تحریکی مانند اضطراب در ادرار، تکرر ادرار، شب ادراری (۳ و ۴). از عوارض مرتبط با BPH می‌توان به احتباس حاد ادرار هم‌اچوری، عفونت‌های دستگاه ادراری و سنگ‌های ادراری اشاره کرد (۲). علت و پاتوژنز BPH به خوبی شناخته نشده است. پژوهش‌ها نشان می‌دهد که پارامترهایی از جمله واسطه‌های التهابی، هورمون‌ها، رژیم غذایی، ژن‌های التهابی و استرس اکسیداتیو (OS) نقش مهمی در پیشرفت BPH دارند (۵). اگرچه هنوز دقیقاً مشخص نیست که چه زمانی و چرا التهاب مزمن رخ می‌دهد، این فرضیه مطرح شده است که BPH یک بیماری التهابی مرتبط با سیستم ایمنی است و التهاب ممکن است به طور مستقیم به رشد پروستات کمک کند (۶). نشان داده شده که در شرایط التهابی تکثیر سلول‌های پروستات در BPH به شدت افزایش می‌یابد.

سلول‌های سیستم ایمنی در شرایط BPH فعال شده و سایتوکاین‌هایی از جمله TNF- $\alpha$ ، IL-1 $\beta$  و IL-6 تولید می‌شود. این سایتوکاین‌ها باعث بزرگ شدن پروستات و رشد سلول‌های اپیتلیال می‌شوند (۷). استرس اکسیداتیو عدم تعادل بین تولید و سم‌زدایی گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) است که می‌تواند باعث آسیب بافت شود. لکوسیت‌ها منبع اصلی ROS هستند و وجود التهاب باعث تولید بیش از حد ROS می‌شود که می‌تواند سیستم محافظتی آنتی‌اکسیداتیو را مختل کند. بنابراین استرس اکسیداتیو می‌تواند ناشی از تولید بیش از حد اکسیدان یا کاهش دفاع آنتی‌اکسیدانی باشد (۸). به طور معمول استرس اکسیداتیو به وسیله مکانیسم‌های حفاظتی از جمله آنزیم‌های سوپر اکسید دیسموتاز (SOD)، گلوکاتایون پراکسیداز (GPX) و کاتالاز (CAT) و آنتی‌اکسیدان‌های غیر انزیمی مثل آلفا توکوفرول و اسکوربات از بین می‌رود (۵). سلول می‌تواند استرس اکسیداتیو ملایم را تحمل کند، اما در حالت شدیدتر، ترکیبات اکسیدان (ROS) با اجزای سلولی مانند؛ لیپید، پروتئین و DNA غشای سلولی واکنش داده و متعاقباً عوارض پاتولوژیکی ایجاد می‌کنند (۹). بهترین و مرسوم‌ترین روش جهت اندازه‌گیری رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو، تعیین محصولات حاصل از واکنش رادیکال‌های آزاد با مولکول‌های زیستی (لیپیدها، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک) به عنوان بیومارکر می‌باشد. محصول اکسیداسیون لیپیدها، ترکیب مالون دی‌آلدئید (MDA) و محصول اکسیداسیون پروتئین‌ها ترکیب پروتئین

لینولئیک، پالمیتیک، اولئیک و لینولئیک، اسید مالیک، فسفولیپید، بتا سیتواسترول، ویتامین A و B و نیز ویتامین K است (۲۰ و ۱۹). در طب سنتی ایران، از میوه سنجد برای تسکین درد و التهاب در بیماران مبتلا به آرتريت روماتوئید و تسريع روند بهبود زخم در ناحیه آسیب دیده استفاده می‌شود (۲۱). در پژوهش‌های مختلف فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی (۲۲ و ۲۳)، ضدالتهابی (۲۴)، آنتی‌موتازنیک و ضد میکروبی (۲۵) گیاه سنجد اثبات شده است. با توجه به این که ترکیبات تانن، فلاونوئیدها و فنل‌های موجود در سنجد عاملی بالقوه بر فعالیت آنتی‌اکسیدانی، ضد سرطانی، ضد درد و ضدالتهابی می‌باشند، هم‌چنین با توجه به نقش استرس اکسیداتیو و التهاب در پیشرفت BPH، این مطالعه با هدف تعیین و مقایسه تأثیر عصاره هیدروالکی هسته و میوه سنجد بر فاکتورهای استرس اکسیداتیو بیماران مبتلاء به هایپرپلازی خوش‌خیم پروستات انجام شد.<sup>۱</sup>

### روش بررسی

در این مطالعه نیمه‌تجربی که در سال ۱۴۰۰ در دانشگاه علوم پزشکی یاسوج انجام شد، ۹۶ بیمار بالای ۴۵ سال مبتلا به هایپرپلازی خوش‌خیم پروستات با نمره علایم بین المللی پروستات (IPSS)<sup>(۱)</sup> زیر ۲۰ با تخصیص تصادفی انتخاب و به دو گروه مساوی دریافت‌کننده دارونما (۶۰۰ میلی‌گرم آرد سفید

کربونیل (PCO) می‌باشد (۱۰). پژوهش‌های مختلف نقش مؤثر آنتی‌اکسیدان‌ها را در جلوگیری و پیشرفت BPH نشان داده‌اند (۱۱). بنابراین، جستجو برای موادی با فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی/ضد التهابی که می‌تواند پاتوژنز BPH را بدون عوارض جانبی مهار کند، به عنوان جایگزینی برای عوامل شیمی درمانی که در حال حاضر در مدیریت BPH استفاده می‌شود، حایز اهمیت است.

استفاده از گیاهان دارویی در بین مردم از گذشته رایج بوده و در سال‌های اخیر به استفاده درمانی از آنها توجه خاصی شده است (۱۲). امروزه از میان درمان‌های مکمل و جایگزین درمان‌های گیاهی بیشترین تنوع را دارد (۱۳). از جمله گیاهانی که در درمان سنتی قابل توجه می‌باشد سنجد با نام علمی *Elaeagnus angosifolia* از خانواده *Elagnaceae* است (۱۴). این گیاه در مناطق خشک و نیمه خشک رشد می‌کند و بومی شمال آسیا و اروپا است و در سراسر هیمالیا گسترش یافته است و کاربردهای مختلف زیست محیطی، دارویی و اقتصادی دارد (۱۵). تمام قسمت‌های سنجد مانند؛ ریشه، پوست، گل، برگ و میوه دارای خواص دارویی هستند و در صنایع غذایی، بهداشتی، دارویی و عطرسازی استفاده می‌شوند (۱۶). سنجد حاوی مقادیر زیادی از ترکیباتی مانند؛ اسیدهای فنولیک، فلاونوئیدها، گلیکوزیدهای قطبی، سیتواسترول‌ها، کاروکارول، ترپنوئید (۱۸ و ۱۷)، تانن، اسید کلوزنیک، کربوهیدرات، پتاسیم، منیزیم، سدیم، آهن، کلسیم، روی، مس، اسیدهای چرب

1-International prostate symptom score (IPSS)

گندم به مدت یک ماه) و دارو (۶۰۰ میلی‌گرم عصاره هیدروالکلی سنجد به مدت یک ماه) تقسیم شدند.

گروه دریافت کننده دارو قوطی سفید رنگی که بر روی آن حرف لاتین A و گروه دریافت کننده پلاسیبو قوطی سفید رنگ مشابه که روی آن حرف B نوشته شده بود را دریافت می‌کردند. برای ایجاد توالی تصادفی از تصادفی‌سازی محدود (restricted randomization)، جهت برابری کلیه گروه‌های مورد مطالعه از نظر حجم نمونه، به روش قانون تخصیص تصادفی (Random allocation rule) انتخاب شد.

قبل از شرکت در مطالعه رضایت آگاهانه از همه بیماران دریافت گردید و به همه بیماران حق انصراف از مطالعه در هر زمانی از مطالعه داده شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: مردان بالای ۴۵ سال، وجود علائم ادراری تحتانی متشکل از تکرر ادرار، احساس عدم تخلیه کامل ادرار، قطع و وصل شدن ادرار، احساس نیاز به تخلیه سریع ادرار، کاهش قدرت ادرار، نیاز به فشار هنگام تخلیه ادرار و شب ادراری و وجود امتیاز زیر ۲۰ در سیستم امتیازبندی پروستات بین‌المللی (IPSS) (علائم خفیف تا متوسط) بود. معاینه و سونوگرافی و آزمایشات مربوطه برای اولین بار تشخیص هایپرپلازی خوش خیم پروستات برای آنان گذاشته شد.

معیارهای خروج از مطالعه شامل مردان مبتلا به بزرگی خوش خیم پروستات و کاندید مداخله جراحی در شروع یا حین مطالعه، پیشرفت علائم حین

مطالعه، ایجاد عوارض دارویی، عدم رضایت بیمار از ادامه درمان، تشخیص مواردی مانند: سرطان پروستات، التهاب پروستات و سنگ مجاری ادراری که گاهی علائم مشابه با BPH دارند، عدم استفاده دارو در مدت ۳۰ روز به طور کامل، عدم مراجعه به هنگام جهت دریافت نمونه سرم بعد از پایان مصرف دارو بودند.

کورسازی برای بیماران و پژوهشگر صورت گرفت، به این ترتیب که بعد از ویزیت بیمار به وسیله متخصص اورولوژی و در صورت داشتن معیارهای ورود به مطالعه بیماران به اتاق جداگانه ای که پژوهشگر در آن قرار داشت، مراجعه می‌نمود و بعد از پر کردن پرسشنامه IPSS و در صورت داشتن علائم خفیف تا متوسط با توجه به این پرسشنامه، رضایت‌نامه شرکت در مطالعه را امضاء نموده و شماره تلفن همراه بیمار نوشته شده و مجدداً نزد متخصص اورولوژی ارجاع داده می‌شد و بعد از تحویل دارو به بیمار به وسیله ایشان، مشخصات بیمار و داروی دریافتی در برگه‌ای نوشته شده و در پاکت‌نامه قرار داده می‌شد و سپس کدگذاری بر روی پاکت مهر و موم شده صورت گرفته و در پایان مطالعه در اختیار پژوهشگر قرار می‌گرفت. در پایان ۳۰ روز با بیماران تماس گرفته شد و هر بیمار مجدداً ویزیت گردیده و بعد از اطمینان از صحت مصرف دارو ها تا انتهای آن، پاکت مربوط به هر بیمار با حضور متخصص اورولوژی به وسیله پژوهشگر باز شد تا پژوهشگر از نوع داروی مصرفی به وسیله هر

عصاره تهیه شده با وزن‌های برابر ۶۰۰ میلی‌گرم درون کپسول‌های ژلاتینی قرار گرفت به منظور تولید دارونما نیز از آرد گندم با وزن ۶۰۰ میلی‌گرم در هر کپسول استفاده گردید و به هر کدام از شرکت کنندگان در مطالعه گفته شد به مدت ۳۰ روز هر شب یک عدد کپسول حاوی ۶۰۰ میلی‌گرم عصاره سنجد یا دارونما را مصرف نمایند. در همه قوطی‌ها کپسول‌هایی کاملاً مشابه از نظر اندازه، کل، رنگ بسته‌بندی و تعداد وجود داشته و برای اطمینان از مصرف کامل داروها به بیماران گفته شد در جلسه بعدی ویزیت قوطی کپسول‌ها را به همراه خود بیاورند و به بیماران تأکید شد که در این مدت به جز داروی مربوطه هیچ ترکیب گیاهی و دارویی که در مطالعه تداخل نماید مصرف نکرده و عادات‌های غذایی و سبک زندگی خود را در این مدت تغییر ندهند. میزان دوز داروی مورد نظر بر اساس مطالعه انسانی انجام شده روی این گیاه و معدل‌سازی آن به عصاره هیدروالکلی ۶۰۰ میلی‌گرم محاسبه گردید.

اندازه‌گیری غلظت مالون دی‌آلدئید موجود در سرم بیماران پس از واکنش با تیوباربیتوریک اسید و سنجش میزان جذب نوری محصول قرمز رنگی تولید شده که در ۴۱۲ نانومتر می‌باشد، صورت گرفت.

مقدار TSH بر اساس واکنش DTNB با گروه‌های تیول و تشکیل ترکیبات (۲ نیترو-۵-تیوبنزویک اسید) و دی‌سولفید تعیین شد. به طور خلاصه، ۲۵ میکرولیتر نمونه، ۱۰ میکرولیتر DTNB، ۱۵۰ میکرولیتر Tris-EDTA و ۷۹۰ میکرولیتر متانول مطلق به یک میکروتیوب اضافه شد. سپس میکروتیوب

بیمار مطلع گردد و در پرسشنامه مربوط به هر بیمار نوع داروی مصرفی ثبت گردید. همچنین نمونه‌خون بیماران برای بررسی فاکتورهای استرس اکسیداتیو جمع‌آوری و مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۱). از بیماران انتخاب شده در شروع مطالعه و در انتهای مطالعه ۱۰ سی‌سی نمونه‌خون جهت بررسی مارکرهای استرس اکسیداتیو تهیه شد و میزان مارکرهای استرس اکسیداتیو شامل توتال تیول (TSH)، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام پلاسما (FRAP)، مالون دی‌الدئید (MDA) و متابولیت‌های نیتریک اکساید (NO) سنجش شدند.

حدود ۷ کیلوگرم میوه گیاه *Elaeagnus angustifolia* از یک فروشگاه معتبر در شهر یاسوج، خریداری و به وسیله گروه بیولوژی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج شناسایی و دور از تابش مستقیم خورشید برای مدت ۳ روز در هوای اتاق خشک گردید.

بعد از خشک شدن کامل، میوه و هسته سنجد آسیاب شده و در مخلوط ۷۰ درصد حلال‌های اتانول و آب خیسانده شد و در غیاب نور مستقیم به مدت ۴۸ تا ۷۲ ساعت در محیط اتاق نگهداری و سپس محلول ایجاد شده با کاغذ صافی واتمن شماره ۱ فیلتر و به وسیله دستگاه روتاری تحت شرایط خلا تا حد امکان تغلیظ گردید، سپس عصاره ایجاد شده در انکوباتور ۴۵ درجه خشک و در فریزر منفی ۲۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

به آرامی مخلوط شد و به مدت ۱۵ دقیقه در دمای اتاق انکوبه شد. جذب محلول رویی در طول موج ۴۱۲ نانومتر قرایت شد و مقدار TSH با استفاده از ضریب جذب مولی M-1 ۱۳۶۰۰ محاسبه شد (۲۶).

غلظت سرمی متابولیت‌های NO (میزان نیترات و نیتريت) به روش گریس (Griess) اندازه‌گیری شد (۲۷).

اندازه‌گیری ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام به روش FRAP، در این روش توانایی پلاسمای در احیای یون‌های فریک (+Fe3) اندازه‌گیری می‌شود. با احیای یون‌های فریک (+Fe3) و تبدیل آن به یون‌های فرو (+Fe2) در pH اسیدی و در حضور (TPTZ (Tripyridyl-s-triazine)، کمپلکس Fe-TPTZ تشکیل می‌شود که رنگ آن آبی است. شدت رنگ حاصله در طول موج ۵۹۳ نانومتر و به صورت اسپکتروفوتومتریک قابل اندازه‌گیری است. این واکنش غیر اختصاصی است و هر مولکولی که تحت شرایط فوق قابلیت احیای یون فریک را داشته باشد می‌تواند در آن شرکت نماید (۲۸).

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری شاپیروویک، تی تست، ویل کاکسون و من - ویتنی تجزیه و تحلیل شدند.

## یافته‌ها

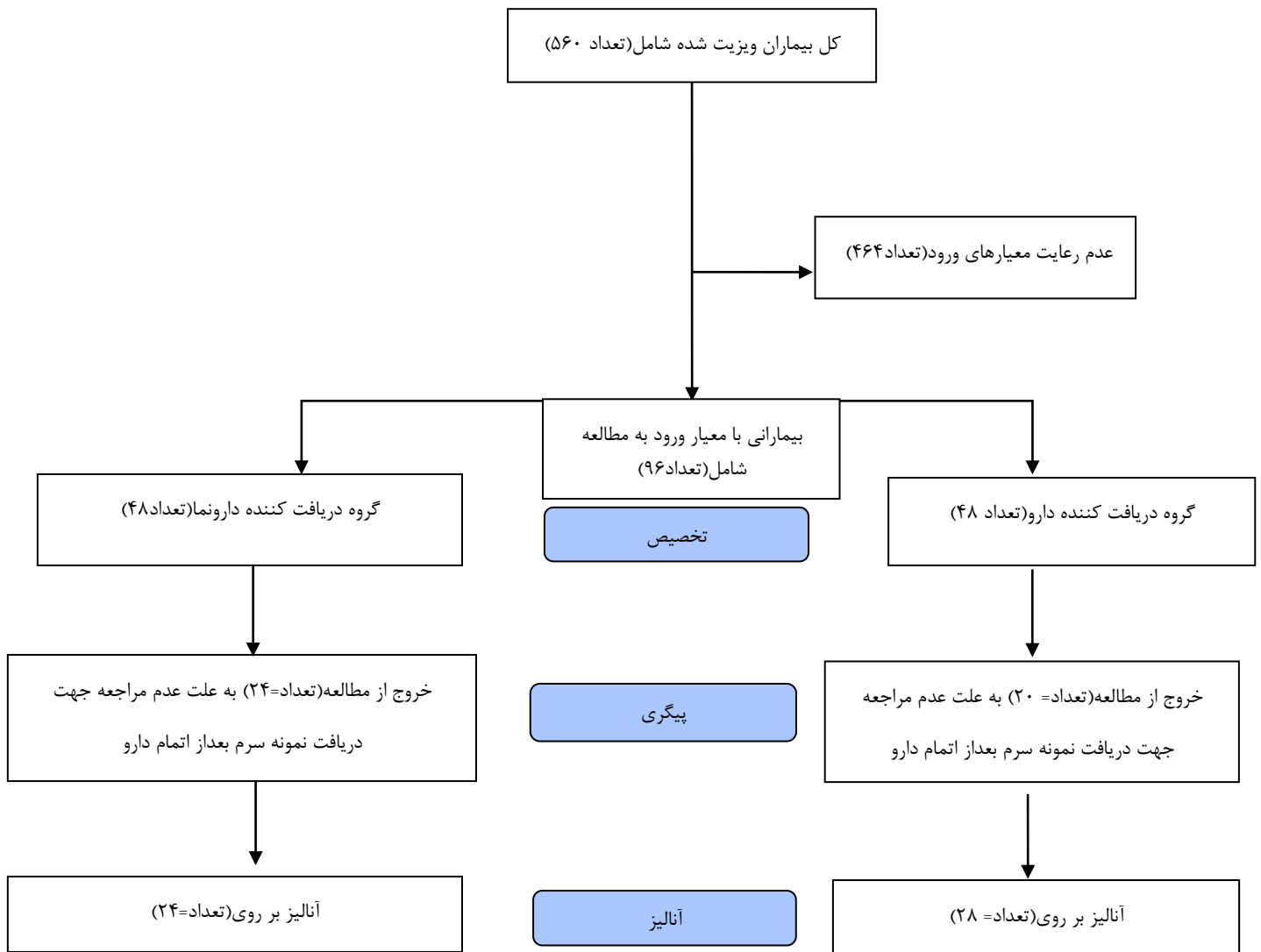
نتایج به دست آمده از تجزیه و تحلیل آماری بر اساس اهداف پژوهش تدوین شده‌اند. مقایسه ویژگی‌های جمعیت شناختی و متغیرهای اصلی مطالعه

بین گروه‌های مورد مطالعه مورد آزمون قرار گرفت. حدود ۵۶۰ بیمار ویزیت گردیدند و بعد از بررسی از نظر ساینز پروستات با سونوگرافی، بررسی شدت علائم ادراری تحتانی با توجه به معیارهای IPSS و دریافت امتیاز زیر ۲۰ (بیماری خفیف تا متوسط)، بررسی آزمایشات شامل؛ آنالیز ادرار، آنتی ژن اختصاصی پروستات (PSA)، نیتروژن اوره خون و کراتینین و اطمینان از عدم مصرف داروهای موثر بر هایپرپلازی خوش‌خیم پروستات و معاینه ی مقعدی بیمار در نهایت ۹۶ بیمار وارد مطالعه گردیدند. از ۹۶ بیمار، از گروه پلاسبو ۲۴ بیمار و از گروه دارو نیز ۲۰ بیمار به علت عدم مراجعه در فرصت معین جهت انجام نمونه‌گیری از مطالعه خارج گردیدند، بنابراین در پایان یک ماه ۵۲ بیمار که ۲۸ بیمار در گروه عصاره هیدروالکی هسته و میوه سنجد و ۲۴ بیمار در گروه دارونما بوده‌اند. بعد از اطمینان از مصرف منظم و دقیق داروها تا پایان ۳۰ روز و مراجعه به موقع جهت دریافت نمونه سرم، باقی ماندند (شکل ۱). گروه دارونما ۲۴ بیمار با میانگین سنی  $8/7 \pm 56/1$  و گروه عصاره ی هیدروالکی هسته و میوه سنجد ۲۸ بیمار با میانگین سنی  $7/79 \pm 55/4$  حضور داشته‌اند که توزیع متغیر سن در هر دو گروه قبل از مطالعه یکسان بوده است ( $p > 0/05$ ).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد عصاره ی هیدروالکی هسته و میوه سنجد میزان MDA را در گروه دریافت کننده عصاره ( $480/7 \pm 65$ ) در مقابل ( $457/8 \pm 51$ ) نسبت به گروه دارونما ( $454/8 \pm 50$ ) در

این افزایش نیز معنی‌دار نبود. علاوه بر این، تفاوت معنی‌دار آماری در میزان FRAP و TSH بین گروه‌های دریافت‌کننده دارو و دارونما وجود نداشت ( $p > 0.05$ ) (جدول ۱).

مقابل  $447/3 \pm 36$  کاهش داد با این وجود این کاهش معنی‌دار نبود. همچنین میزان متابولیت‌های NO در گروه دریافت‌کننده عصاره هیدروالکلی هسته و میوه سنجد ( $6/7 \pm 7/8$  به  $15/7 \pm 9$ ) نسبت به گروه دارونما ( $5/5 \pm 3$  در مقابل  $16/6 \pm 9$ ) افزایش کمتری نشان داد که



شکل ۱: دیاگرام مطالعه

جدول ۱. میانگین و مقدار معنی‌داری متغیرها در دو گروه قبل و بعد از دریافت عصاره و دارونما

متغیر	گروه	قبل از مداخله	بعد از مداخله	مقدار معنی‌داری
FRAP	دارونما	۹۸۷/۴±۲۲۱	۸۴۷/۶±۱۹۸/۷	۰/۵۰۷
	عصاره	۹۴۳/۴±۲۴۸	۷۹۶/۵±۲۰۹/۷	
MDA	دارونما	۴۵۴/۸±۵۰/۵	۴۴۷/۳±۳۶/۴	۰/۳۷۴
	عصاره	۴۸۰/۸±۶۵/۸	۴۵۷/۸±۵۱/۶	
متابولیت های NO	دارونما	۵/۵±۳/۳	۱۶/۶±۹	۰/۱۲۳
	عصاره	۶/۷±۷/۸	۱۵/۷±۹/۴	
TSH	دارونما	۳۰/۷±۱۳/۳	۳۷/۷±۱۲/۳	۰/۴۰۹
	عصاره	۳۱/۶±۱۴/۸	۳۵/۸±۹/۷	

## بحث

توانایی در آزادسازی الکترون‌ها و از بین بردن رادیکال‌های آزاد، فعالیت آنتی‌اکسیدانی دارند (۲۱). در مطالعه حاضر برای اولین بار تأثیر عصاره میوه سنجد بر کاهش استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به BPH بررسی شد. یافته‌ها نشان داد که در میزان شاخص‌های استرس اکسیداتیو در گروه مداخله که عصاره سنجد با دوز ۶۰۰ میلی‌گرم در روز دریافت کرده بودند نسبت به گروه دارونما تفاوت معنی‌داری وجود ندارد.

گونه‌های واکنشگر اکسیژن (ROS) با افزایش سن در مقادیر شدید تولید می‌شوند که باعث آسیب‌های گسترده به اندام‌های مختلف بدن که در معرض استرس اکسیداتیو قرار دارند، می‌گردد و ممکن است با پاتوژنز BPH که خود نیز در سنین بالا شایع است مرتبط باشد. رابطه بین استرس اکسیداتیو BPH در چندین مطالعه با نتایج متناقض نشان داده شده است (۶). مطابق با مطالعه حاضر، ساواز و همکاران نشان دادند که بین افراد مبتلا به BPH و گروه کنترل در میزان استرس اکسیداتیو اختلاف

BPH یک بیماری شایع در مردان است، پژوهش‌ها نشان داده است که عدم تعادل هورمونی، التهاب مزمن، سن و سندرم متابولیک ممکن است در بروز BPH نقش داشته باشند، با این وجود، مکانیسم مولکولی آن به طور دقیق مشخص نشده است. دو دسته اصلی از داروهایی که در حال حاضر برای کنترل BPH در مردان مسن استفاده می‌شوند شامل مسدودکننده‌های الفا و مهارکننده‌های ۵ الفا ردوکتاز می‌باشند که عوارض جانبی متعدد آنها مثل افت فشارخون ارتواستاتیک، سردرد، ضعف و اختلال عملکرد جنسی گزارش شده است (۲). بنابراین استفاده از درمان‌های جایگزین که بتواند از پیشرفت BPH جلوگیری کرده و این عوارض جانبی را کاهش دهد، اهمیت دارد. گیاهان دارویی همیشه به عنوان درمان دارویی طبیعی با اثرات چند جانبه و حداقل عوارض جانبی مورد توجه بوده‌اند. ترکیبات فعال مانند ترکیبات فنلی و فلاونوئیدی که در میوه، گل، دانه و برگ بسیاری از گیاهان یافت می‌شوند، به دلیل



گوجه‌فرنگی حاوی ریزمغذی‌هایی با آنتی‌اکسیدان‌های قوی شناخته شده و فعالیت ضدالتهابی و دارای خواص بالقوه در محافظت از DNA و سایر اجزای سلولی در برابر اکسیداسیون است (۳۱). در مطالعه دیگر، ۶۰۰ میلی‌گرم عصاره هیدروالکی میوه سنجد بدون هسته به بیماران مبتلا به استئوآرتریت داده شد که نشان داد مصرف این عصاره در بهبود التهاب و درد بیماران تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه‌های دریافت‌کننده پلاسبو دارد و باعث کاهش فاکتورهای التهابی مانند؛ TNF- $\alpha$ ، COX-1، COX-2 و IL-1 $\beta$  گردید. نیک‌نیاز و همکاران اثر کل میوه و مدولای سنجد را به صورت جداگانه بر سطوح سرمی ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام (TAC) و MDA در زنان مبتلا به استئوآرتریت زانو بررسی کردند. نتایج آنها نشان داد که کل میوه به طور معنی‌داری باعث افزایش TAC و کاهش MDA در گروه مداخله گردید. در حالی که مدولا تأثیر معنی‌داری روی فاکتورهای ذکر شده نشان نداد. سنجد دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی بالایی است که می‌تواند به دلیل وجود ترکیبات پلی‌فنلی آن باشد. گفته شده که پوست، مدولا و هسته میوه نسبت به مدولای تنها حاوی میزان بالاتری از ترکیبات فنولیک و فلاونوئید است (۳۲). همچنین پژوهش‌های مختلف فیتوشیمیای نشان داده که عصاره برگ و گل سنجد حاوی ترکیبات فلاونوئیدی، هیدروکسیل فنول کاروتنوئیدها است که به علت توانایی در مهار رادیکال‌های آزاد استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهند (۳۳). به نظر می‌رسد متفاوت بودن نتایج این

معنی‌داری وجود ندارد (۲۹). در مقابل، ایدین و همکاران میزان بالای MDA را در مردان مبتلا به BPH نشان دادند. افزایش قابل توجه سطح MDA سرم در بیماران BPH به عنوان نشانگر استرس اکسیداتیو، نشان دهنده غلبه پرواکسیدان‌ها بر آنتی‌اکسیدان‌ها و به دنبال آن پراکسیداسیون چربی‌ها می‌باشد (۳۰). نتایج حاضر نشان داد میزان MDA در گروه دریافت‌کننده عصاره سنجد نسبت به گروه دارونما به طور غیرمعنی‌داری کاهش یافت که می‌تواند بیانگر خاصیت آنتی‌اکسیدانی نسبی این گیاه باشد. در مطالعه دیگری شربینی و همکاران تأثیر Diacerein بر مارکرهای استرس اکسیداتیو و فاکتورهای پیش‌التهابی را در BPH القا شده به وسیله تستوسترون در رت بررسی کردند. یافته‌های آنها نشان داد که میزان MDA در گروه BPH نسبت به گروه نرمال به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد. علاوه بر این فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی شامل؛ SOD، GPX و کاتالاز و میزان GSH (گلووتاتیون) در رت‌های BPH نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌دار نشان داد. فاکتورهای التهابی شامل TNF- $\alpha$ ، IL-6 و IL-1 $\beta$  در گروه BPH نسبت به رت‌های نرمال به طور قابل توجهی افزایش یافت (۲). در مطالعه‌ای با هدف بررسی تأثیر گوجه‌فرنگی بر روی علائم هایپرپلازی پروستات ۴۰ بیمار مبتلا به BPH به مدت ۲ ماه ۵ گرم ساشه گوجه‌فرنگی در روز در رژیم غذایی خود دریافت کردند، مشاهده شد که این درمان می‌تواند با کاهش میانگین IPSS در بهبود علائم BPH مؤثر باشد.

بیماران BPH تا حدودی کاهش داد که این تأثیر احتمالاً به خاطر فعالیت آنتی‌اکسیدانی عصاره و در نتیجه مهار واکنش‌های پراکسیداسیون لیپیدی و تولید نیتریک اکساید می‌باشد. جهت بررسی دقیق‌تر خاصیت آنتی‌اکسیدانی سنجد به پژوهش‌های بیشتری با دوره درمان طولانی‌تر و مهم‌تر از آن استفاده از ترکیبات مؤثره سنجد مثل فنل، فلاونوئید و کاروتنوئیدها که خاصیت آنتی‌اکسیدانی بالای آنها در پژوهش‌های متعدد اثبات شده است، نیاز است.

#### تقدیر و تشکر

این مقاله بر گرفته از پایان نامه مقطع پزشکی عمومی با کد اخلاق IR.YUMS.REC.1401.086 از دانشگاه علوم پزشکی یاسوج می‌باشد که با حمایت مالی این دانشگاه انجام شد.

مطالعه با پژوهش‌های قبلی احتمالاً به خاطر متفاوت بودن روش تهیه دارو، اندام مورد استفاده گیاه و متفاوت بودن طول دوره درمان می‌باشد.

نیتریک اکساید در اثر فعالیت آنزیم NO سنتاز (NOS) از اسید امینه آرژنین تولید می‌شود. آنزیم NOS دارای سه ایزوفرم اندوتلیالی، القایی و نورونی می‌باشد که ایزوفرم القایی (iNOS) در شرایط التهابی تولید می‌شود. پژوهش‌های قبلی نشان داد که در بیماران BPH آنزیم iNOS وجود دارد و احتمالاً در پاتوژنز سرطان پروستات نقش دارد (۳۴). در مطالعه حاضر میزان متابولیت‌های NO در گروه دریافت‌کننده عصاره هیدروالکی هسته و میوه سنجد (نسبت به گروه دارونما افزایش کمتری نشان داد؛ که نشان می‌دهد عصاره هیدروالکی هسته و میوه سنجد توانست تا حدودی مانع تولید NO شود. به نظر می‌رسد که عصاره هیدروالکی هسته و میوه سنجد به واسطه مهار آنزیم iNOS توانست تا حدودی مانع مهار تولید متابولیت‌های NO شود.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به زمان کم مطالعه و حجم نمونه پایین اشاره کرد. لذا پیشنهاد می‌شود که این مطالعه در جمعیت بالاتری و با زمان بیشتری انجام شود.

#### نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد مصرف عصاره هیدروالکی میوه سنجد میزان مارکرهای استرس اکسیداتیو مانند MDA و متابولیت‌های NO را در

## REFERENCES

1. Ercan M, Alp HH, Kocaturk H, Bakan N, Gul M. Oxidative stress before and after surgery in benign prostatic hyperplasia patients. *Andrologia* 2019; 51(8): e13326.
2. El-Sherbiny M, El-Shafey M, El-Agawy MSE-d, Mohamed AS, Eisa NH, Elsherbiny NM. Diacerein ameliorates testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats: Effect on oxidative stress, inflammation and apoptosis. *International Immunopharmacology* 2021; 100: 108082.
3. Chung BH, Lee SH, Roehrborn CG, Siami PF, Major-Walker K, Wilson TH, et al. Comparison of the response to treatment between Asian and Caucasian men with benign prostatic hyperplasia: long-term results from the combination of dutasteride and tamsulosin study. *International Journal of Urology* 2012; 19(11): 1031-5.
4. Hassanzadeh K, Salami M. Relation between Histological types of benign prostatic hyperplasia and clinical symptoms. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences* 2015; 37(2): 12-5.
5. Minciullo PL, Inferrera A, Navarra M, Calapai G, Magno C, Gangemi S. Oxidative stress in benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *Urologia Internationalis* 2015; 94(3): 249-54.
6. Al-Barzinj RMGT. Estimation levels of prostate-specific antigen, interleukin-8, oxidative stress and some inflammatory markers in sera of benign prostatic hyperplasia patients who have smoking habits as a risk factor. *Cellular and Molecular Biology* 2020; 66(7): 124-30.
7. Rho J, Seo CS, Park HS, Jeong HY, Moon OS, Seo YW, et al. Asteris radix et rhizoma suppresses testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats by regulating apoptosis and inflammation. *Journal of Ethnopharmacology* 2020; 255: 112779.
8. Kullisaar T, Türk S, Punab M, Mändar R. Oxidative stress—cause or consequence of male genital tract disorders? *The Prostate* 2012; 72(9): 977-83.
9. Geetha A, Lakshmi Priya M, Jeyachristy SA, Surendran R. Level of oxidative stress in the red blood cells of patients with liver cirrhosis. *Indian Journal of Medical Research* 2007; 126(3): 204.
10. Azarmehr N, Bardestani F, Jafari M, Dousti Motlagh A. Hepatoprotective and antioxidative effect of rosmarinic acid against bile duct ligated (bdl)-induced cholestatic in male rats. *Armaghane danesh* 2019; 24(6): 1039-53.
11. Akanni OO, Owumi SE, Olowofela OG, Adeyanju AA, Abiola OJ, Adaramoye OA. Protocatechuic acid ameliorates testosterone-induced benign prostatic hyperplasia through the regulation of inflammation and oxidative stress in castrated rats. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2020;34(8):e22502.
12. Mohammadi F, Nikzad H, Taghizadeh M, Moravveji SA. Effect of pumpkin extract regimen on testicular structure and serum biochemical parameters in cyclophosphamide-treated adult rats. *Feyz Journal of Kashan University of Medical Sciences* 2013; 17(5): 50.
13. Tamtaji OR, Talaei SA, Takhtefiroozeh SM, Hamidi GA, Taghizadeh M. Evaluating the analgesic effect of the aqueous extract of *Elaeagnus angustifolia* in rats. *KAUMS Journal(FEYZ)* 2014; 18(4): 308-16.
14. Badrhadad A, Piri K, Mansouri K. Anti-proliferative effects of some fractions of *Elaeagnus angustifolia* L. flower and aerial part of *Nepeta crispa* L. on K562 leukemic cells. *Iranian Journal of Medicinal and Aromatic Plants Research* 2015; 31(5): 881-90.
15. Uzun A, Celik B, Karadeniz T, Yilmaz KU, Altıntaş C. Assessment of fruit characteristics and genetic variation among naturally growing wild fruit *Elaeagnus angustifolia* accessions. *Turkish Journal of Agriculture and Forestry* 2015; 39(2): 286-94.
16. Okmen G, Turkcan O. A study on antimicrobial, antioxidant and antimutagenic activities of *Elaeagnus angustifolia* L. leaves. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines* 2014; 11(1): 116-20.
17. Natanzi MM, Pasalar P, Kamalinejad M, Dehpour AR, Tavangar SM, Sharifi R, et al. Effect of aqueous extract of *Elaeagnus angustifolia* fruit on experimental cutaneous wound healing in rats. *Acta Medica Iranica* 2012: 589-96.
18. Saboonchian F, Jamei R, Sarghein SH. Phenolic and flavonoid content of *Elaeagnus angustifolia* L. (leaf and flower). *Avicenna Journal of Phytomedicine* 2014; 4(4): 231.
19. Karimi G, Khoie A, Hosseinzadeh H, Shojaie S. Subacute toxicity of *Elaeagnus angustifolia* fruit seeds in rats. *Journal of Medicinal Plants* 2003; 2(8): 47-54.
20. Taheri JB, Anbari F, Maleki Z, Boostani S, Zarghi A, Pouralibaba F. Efficacy of *Elaeagnus angustifolia* topical gel in the treatment of symptomatic oral lichen planus. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects* 2010; 4(1): 29.

21. Hamidpour R, Hamidpour S, Hamidpour M, Shahlari M, Sohraby M, Shahlari N, et al. Russian olive (*Elaeagnus angustifolia* L.): From a variety of traditional medicinal applications to its novel roles as active antioxidant, anti-inflammatory, anti-mutagenic and analgesic agent. *Journal of Traditional and Complementary Medicine* 2017; 7(1): 24-9.
22. Hassanzadeh Z, Hassanpour H. Evaluation of physicochemical characteristics and antioxidant properties of *Elaeagnus angustifolia* L. *Scientia Horticulturae* 2018; 238: 83-90.
23. Cansev A, Sahan Y, Celik G, Taskesen S, Ozbey H. Chemical properties and antioxidant capacity of *Elaeagnus angustifolia* L. fruits. *Asian Journal of Chemistry* 2011; 23(6): 2661-5.
24. Motevalian M, Shiri M, Shiri S, Shiri Z, Shiri H. Anti-inflammatory activity of *Elaeagnus angustifolia* fruit extract on rat paw edema. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology* 2017; 28(4): 377-81.
25. Incilay G. Volatile composition, antimicrobial and antioxidant properties of different parts from *Elaeagnus angustifolia* L. *Journal of Essential Oil Bearing Plants* 2014; 17(6): 1187-202.
26. Azarmehr N, Afshar P, Moradi M, Sadeghi H, Sadeghi H, Alipoor B, et al. Hepatoprotective and antioxidant activity of watercress extract on acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *Heliyon* 2019; 5(7): e02072.
27. Sedaghattalab M, Razazan M, Shahpari M, Azarmehr N, Larki RA, Sadeghi H, et al. The effect of the hydroalcoholic extract of watercress on the levels of protein carbonyl, inflammatory markers, and vitamin E in chronic hemodialysis patients. *Biochemistry Research International* 2021; 2021.
28. Sadeghi H, Azarmehr N, Razmkhah F, Sadeghi H, Danaei N, Omidifar N, et al. The hydroalcoholic extract of watercress attenuates protein oxidation, oxidative stress, and liver damage after bile duct ligation in rats. *Journal of Cellular Biochemistry* 2019; 120(9): 14875-84.
29. Savas M, Verit A, Ciftci H, Yeni E, Aktan E, Topal U, et al. Oxidative Stress in BPH. *JNMA; Journal of the Nepal Medical Association* 2009; 48(173): 41-5.
30. Aydin A, Arsova-Saradinovska Z, Sayal A, Eken A, Erdem O, Erten K, et al. Oxidative stress and antioxidant status in non-metastatic prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Clinical Biochemistry* 2006; 39(2): 176-9.
31. Cormio L, Calò B, Falagario U, Iezzi M, Lamolinara A, Vitaglione P, et al. Improvement of urinary tract symptoms and quality of life in benign prostatic hyperplasia patients associated with consumption of a newly developed whole tomato-based food supplement: a phase II prospective, randomized double-blinded, placebo-controlled study. *Journal of Translational Medicine* 2021; 19(1): 1-8.
32. Nikniaz Z, Mahdavi R, Ostadrahimi A, Ebrahimi A, Nikniaz L, Vatankhah A. Effects of *Elaeagnus angustifolia* L. powder supplementation on serum total antioxidant capacity and malondialdehyde levels in females with knee osteoarthritis. *Journal of Herbal Medicine* 2015; 5(4): 177-83.
33. Shi Y, Lu T, WANG Y. Studies on the hydroxy-group free radical eliminated of flavonoids of *Elaeagnus angustifolia* L. *Flowrse Food Science* 2004; 25(11): 300-2.
34. Baltaci S, Orhan D, Gögüs C, Türkölmez K, Tulunay O, Gögüs O. Inducible nitric oxide synthase expression in benign prostatic hyperplasia, low- and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic carcinoma. *BJU International* 2001; 88(1): 100-3.

# Antioxidative Effect of Hydroalcoholic Extracts of Fruit and Pit of *Elaeagnus Angosifolia* Against Oxidative Stress Markers in Benign Prostatic Hyperplasia

Sedaghat Talab M<sup>1</sup>, Emadi O<sup>2</sup>, Roostaei N<sup>3</sup>, Azar Mehr N<sup>4</sup>, Bijani F<sup>4</sup>, Dousti Motlaq AH<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran, <sup>2</sup>Student Research Committee, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran, <sup>3</sup>Department of Statistics and Epidemiology, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran, <sup>4</sup>Medicinal Plants Center, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran.

Received: 11 Oct 2022 Accepted: 19 Dec 2023

## Abstract

**Background & aim:** The use of medicinal plants has been common among people since ancient times, and in recent years special attention has been paid to their therapeutic consumption. As oxidative stress is one of the possible causes of benign prostatic hyperplasia, the aim of the present study was to determine and compare the antioxidative effect of hydroalcoholic extracts of fruit and pit of *Elaeagnus angosifolia* against oxidative stress markers in benign prostatic hyperplasia.

**Methods:** In the present semi-experimental study conducted in 2021 at Yasuj University of Medical Sciences, 96 patients over 45 years of age with benign prostatic hyperplasia with International Prostate Symptoms Score (IPSS) below 20 were randomly assigned to two groups receiving placebo (600 mg of white wheat flour for one month) and drug (600 mg of hydroalcoholic extract of elderberry for one month). Blood samples were taken from each patient before and after the study to check the level of oxidative stress factors, including total thiol (TSH), total plasma antioxidant capacity (FRAP), malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO) metabolites, and at the end of the study, was evaluated. The collected data were analyzed using t-test, Will-Coxon and Mann-Whitney tests.

**Results:** The results of the present study indicated that the hydroalcoholic extract of elderberry kernel and fruit increased the MDA level in the group receiving the extract (480.7±65 vs. 457.8±51) compared to the placebo group (454.8±50 vs. 36±36). 447/3) decreased, however, this decrease was not significant. Also, the amount of NO metabolites in the group receiving the hydroalcoholic extract of elderberry kernel and fruit (6.7±7.8 to 15.7±9) compared to the placebo group (5.5±3 versus 16.6±9) indicated a lower increase. This increase was correspondingly not significant. In addition, there was no statistically significant difference in the amount of FRAP and TSH between the drug and placebo groups ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** It appeared that the consumption of hydroalcoholic extract of elderberry fruit and kernel could be able to reduce the amount of oxidative stress in benign prostatic hyperplasia patients by reducing lipid peroxidation and also inhibiting NO production.

**Keywords:** Hydroalcoholic extract of elderberry, Oxidative stress, Antioxidant, Benign prostatic Hyperplasia

**\*Corresponding author:** Dousti Motlaq AH, Medicinal Plants Center, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran.

**Email:** amirhosseindoustimotlagh@gmail.com

**Please cite this article as follows:** Sedaghat Talab M, Emadi O, Roostaei N, Azar Mehr N, Bijani F, Dousti Motlaq AH. Antioxidative Effect of Hydroalcoholic Extracts of Fruit and Pit of *Elaeagnus Angosifolia* Against Oxidative Stress Markers in Benign Prostatic Hyperplasia. *Armaghane-danesh* 2022; 28(2): 205-217.