

(مقاله پژوهشی)

تاثیر هسته‌ی انگور (Grapex) بر روی فعالیت بیماری آرتريت روماتويد

داریوش مکرمان^۱، الهام رجایی^{۲*}، کریم مولا^۲، مهرداد درگاهی مال امیر^۳

چکیده

زمینه و هدف: آرتريت روماتويد یک بیماری مزمن خود ایمنی است که با التهاب مفاصل محیطی و درد و تورم و نابودی استخوان مشخص می شود. غذاهای حاوی فلاوینوئید مثل دانه ی انگور میتوانند درد و تورم مفصلی را در بیماران کاهش دهند. این مطالعه، با هدف بررسی تاثیر داروی گراپکس در شدت و فعالیت بیماری بیماران آرتريت روماتويد انجام شده است.

روش بررسی: ۶۰ بیمار مبتلا به روماتويد آرتريت با سن بالای ۱۸ سال و تشخیص داده شده براساس کرایتریای ACR (American College of Rheumatology) وارد مطالعه و به دو گروه تقسیم می شوند. به گروه اول داروی Grapex با دوز ۱۰۰ میلی گرم روزانه و به گروه دوم پلاسبو با همان دوز داده می شود. در پایان مطالعه پس از انتهای ۸ هفته، فعالیت و شدت بیماری، CRP و ESR در هر دو گروه مورد سنجش و مقایسه قرار می گیرد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که میزان DAS28 در گروه مداخله پس از تجویز داروی گراپکس کمتر از قبل شده است که این تفاوت میانگین از لحاظ آماری معنادار می باشد ($P < 0.001$). در حالیکه در گروه دارونما میانگین DAS28 قیل و بعد از پلاسبو تغییری نکرده است ($P > 0.05$)

نتیجه‌گیری: با توجه به تغییر معنادار DAS28 که فقط در گروه مداخله (Grapex) مشاهده شد، می توان نتیجه گرفت که داروی Grapex در بیماران روماتويد آرتريت، موجب کاهش شدت بیماری می شود. بنابراین Grapex بعنوان مکمل، می تواند یک درمان امیدوار کننده برای کاهش شدت بیماری در این بیماران در کنار سایر درمان های متداول و مرسوم باشد.

واژگان کلیدی: Grapex (هسته انگور) - روماتويد آرتريت- شدت فعالیت بیماری- ESR-CRP.

۱-متخصص داخلی.

۲-دانشیار گروه روماتولوژی.

۳-استادیار گروه داخلی.

۱-دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

۲-گروه روماتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

۳-گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

* نویسنده مسئول:

داریوش مکرمان؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

تلفن: ۰۰۹۸۹۱۶۳۰۴۳۹۶۶

Email: karami.9926@gmail.com

اعلام قبولی: ۱۳۹۹/۵/۲۶

دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۹۹/۵/۱۸

دریافت مقاله: ۱۳۹۸/۳/۱۰

مقدمه

سایر قسمت های آن نظیر پوست یا پالپ میوه می باشد (۸). مطالعات حاکی از آنست که احتمالا هسته انگور اثرات مفیدی در روماتويد آرتريت داشته باشد و نشان داده که ترکیبات پرو آنتی سیانید موجود در هسته انگور تاثیرات مثبتی بر روی پیشگیری از تخریب استخوان و یا التهاب مزمن دارد (۹). با توجه به توضیحات بالا مبنی بر نتایج محدود و اندک مطالعات قبلی انجام شده در مورد کاهش فعالیت بیماری روماتويد آرتريت توسط هسته انگور و داروی Grapex، از آنها و نیز ریسک افزایش یافته بیماری های قلبی عروقی در بیماران دارای روماتیسم مفصلی و توانایی هسته انگور در کاهش ریسک بروز بیماری های کاردیو واسکولار و مهمتر از همه اثر ضد التهابی این ترکیبات (۱۰، ۱۱)، و همچنین با توجه به در دسترس بودن این محصول در کشور بر آن شدیم تا اثر این دارو را در کاهش فعالیت و شدت بیماری و بهبود علائم در بیماران آرتريت روماتويد بررسی کنیم.

روش بررسی

این مطالعه یک کار آزمایشی بالینی دو سوکور می باشد که بر روی بیماران مبتلا به آرتريت روماتويد مراجعه کننده به درمانگاه روماتولوژی بیمارستان گلستان اهواز و یا افراد مراجعه کننده به مطب شخصی پزشک روماتولوژیست این مرکز دانشگاهی در سال ۱۳۹۷-۱۳۹۶ انجام شد. بیمارانی که بر اساس کرایتریای (American ACR2010 (College of Rheumatology) مبتلا به روماتويد آرتريت بوده و بیماری آنان توسط متخصص روماتولوژیست تایید شده بود، وارد مطالعه شدند (۱۲). معیارهای ورود به مطالعه داشتن حداقل سن ۱۸ سال و نداشتن بیماری روماتیسمی شناخته شده ی پیشین و تمایل بیمار به شرکت در مطالعه بود. این افراد مبتلا به درجه متوسط تا شدید بیماری بودند. میزان فعالیت بیماری براساس معیار DAS28 (Disease Activity Score in 28 Joints) تعیین شد. برای بررسی DAS28

آرتريت روماتويد یک بیماری سیستمیک التهابی و خودایمنی است که با التهاب مفاصل، درگیری غضروف ها و ساییدگی استخوان ها مشخص می شود (۱). در مطالعات مختلف شیوع جهانی آن حدود ۰/۵ تا ۱ درصد تخمین زده می شود (۲). زنان تقریبا به میزان ۳ برابر بیش از مردان مبتلا می شوند (۳). بروز بیماری با افزایش سن زیاد می شود (۴). بارزترین مشخصه ی بیماری، یک سینوویت مزمن و قرینه است که به طور معمول دست ها و مچ پاها را درگیر می کند که در ادامه می تواند هر مفصلی را درگیر کند (۵). این بیماری با پلی آرتريت التهابی در مفاصل بزرگ و کوچک و علائم عمومی مشخص می شود که نمونه ی شاخص آرتريت التهابی با ویژگی های بالینی مشخص نظیر خشکی صبحگاهی همراه است. علائم، صبح ها تشدید می شود و با فعالیت بهبود می یابد که ویژگی کلاسیک آرتروپاتی های التهابی است (۶). مطالعات قبلی اشاره داشته اند که مصرف غذاهای حاوی مقادیر بالای آنتی اکسیدان نقش زیادی در کاهش التهاب در بیماران مبتلا به روماتويد آرتريت داشته است. غذاهای حاوی فلاوینوید میتواند درد و التهاب و تورم مفصلی را در بیماران روماتويد کاهش دهند. از جمله این غذاها میتوان به انگور، میوه های دانه دار و سبوس اشاره کرد (۲). عصاره هسته انگور غنی از ترکیبات آنتی اکسیدانی بسیار قوی از جمله پرو آنتو سیانین و پلی فنول ها می باشد. اثر پرو آنتو سیانین در بدن، ۲۰ برابر ویتامین C و ۵۰ برابر ویتامین E است (۷). این ترکیبات آنتی اکسیدانی با خنثی نمودن رادیکال های آزاد، جلوی تخریب سلولی ناشی از اثر رادیکال های آزاد را می گیرند. به همین دلیل از عصاره هسته انگور در درمان اختلالاتی که همراه با افزایش رادیکال های آزاد هستند، استفاده می گردد (۸). در مطالعات قبلی نشان داده شده است که ترکیبات حاوی عصاره انگور بنفش تاثیرات مثبتی در جلوگیری از گرفتگی عروق دارند. همچنین نقش موثری در پیش گیری از نقرس، دردهای مفصلی و جلوگیری از سرطان دارا می باشند. غلظت این ترکیبات در دانه های انگور به مراتب بیشتر از

تهیه آن شامل لاکتوز ۲۹ درصد، نشاسته ۴۰ درصد، منیزیم استتارات ۱ درصد و سوربیتول ۳۰ درصد می باشد. همچنین داروی Grapex از شرکتی در تبریز خریداری شده بود. کلیه اطلاعات از شامل سن، جنس و داروهای مصرفی بیماران و آزمایشات از طریق پرسشنامه جمع آوری شدند. آزمایشات مورد نیاز در مرکز پرديس دانشگاهی جندی شاپور اهواز انجام و کیت مورد استفاده برای هر آزمایش، قبل و بعد از مصرف دارو برای همان آزمایش مورد نظر ثابت و یکسان بوده است. از بیماران شرکت کننده در مطالعه، رضایت نامه ی کتبی گرفته شد و همچنین این مطالعه توسط کمیته ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز مورد تایید قرار گرفته است (IR.AJUMS.REC.1396.893).

آنالیز آماری:

بعد از جمع آوری داده ها، جهت تجزیه و تحلیل اطلاعات از نرم افزار آماری SPSS ورژن ۲۲ استفاده شد. اطلاعات توصیفی شامل میانگین و انحراف معیار، برای داده های کمی و فراوانی و درصد برای داده های کیفی با استفاده از روندهای توصیفی استخراج گردید. برای بررسی نرمال بودن متغیرهای مورد مطالعه آزمون کولموگروف اسمیرنوف استفاده شد. برای مقایسه میانگین هر یک از متغیرهای وابسته کمی بین دو گروه آزمایش و کنترل از آزمون T برای نمونه های مستقل و در صورت نرمال نبودن توزیع داده ها از معادل ناپارامتری آن یعنی آزمون من ویتنی استفاده شد. برای بررسی میزان تغییر هر یک از متغیرهای مطالعه قبل و بعد از مصرف دارو از آزمون T زوجی و یا معادل ناپارامتری آن استفاده می شود. همچنین از آنالیز کواریانس جهت کنترل متغیر مخدوش گر (مقدار هر یک از متغیرها قبل از مصرف دارو) استفاده شد. سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه ۶۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. ۱۱ بیمار (۱۸،۳۳٪) آن مذکر و ۴۹ بیمار (۸۱،۶۷٪) آنان مونث

از تعداد مفاصل دارای تورم (Swollen joint count, SJC)، تعداد مفاصل دارای حساسیت موضعی (Tender Joint count, TJC)، عدد سدیمانتاسیون (Erythrocyte Sedimentation rate, ESR) استفاده شد. اعداد به دست آمده از DAS28 بر اساس معیارهای تقسیم بندی بین المللی تفسیر شدند.

$DAS28 \leq 3.2$ به معنای فعالیت خفیف بیماری، $3.2 < DAS28 < 5.2$ به معنای فعالیت متوسط بیماری و $DAS28 \geq 5.2$ به معنای فعالیت شدید بیماری می باشد (۱۳). معیارهای خروج از مطالعه شامل عوارض دارویی به گراپکس، بارداری، سرطان، بیماران آنمیک و انصراف از شرکت در مطالعه بود. بیماران مورد مطالعه از بین افراد واجد شرایط به صورت تصادفی ساده به دو گروه ۳۰ نفره تقسیم شدند. به هر دو گروه درمان معمول روماتوئید آرتريت شامل متوتروکسات با دوز ۰،۲ میلی گرم، هفتگی (منقسم در دو روز آخر هفته) به همراه پردنیزولون ۱۰ میلی گرم روزانه و هیدروکسی کلروکین ۲۰۰ میلی گرم روزانه داده شد. به گروه اول داروی Grapex به شکل کپسول با دوز ۱۰۰ میلی گرم روزانه و به گروه دوم کپسول پلاسبو با همان دوز داده شد که پزشک روماتولوژیست و بیمار از این انتخاب و تجویز اطلاعی نداشتند. در پایان مطالعه پس از انتهای ۸ هفته، فعالیت و شدت بیماری بر اساس تفاوت میانگین (نمره DAS28 Modified) در هر دو گروه مورد سنجش قرار گرفت و نتایج در دو گروه مقایسه شد. همچنین تفاوت و تغییرات CRP (C-Reactive Protein), ESR, بیماران و نیز تفاوت تعداد مفاصل دارای تندرینس و تورم در دو گروه پس از مداخله مورد سنجش و مقایسه قرار گرفت. سنجش CRP به صورت کیفی بود. بررسی علائم بالینی و DAS28 بعد از مداخله توسط همان روماتولوژیست صورت گرفت. پلاسبو از لحاظ خصوصیات ظاهری مانند رنگ، شکل، اندازه و بسته بندی به طور کامل مشابه با داروی اصلی (Grapex) بود و با همکاری دانشکده داروسازی دانشگاه جندی شاپور اهواز بوسیله دستگاه قرص زنی مدل اروکا تهیه شده بود و مواد بکار رفته در

بودند. میانگین سنی بیماران در گروه مداخله $46,5 \pm 11,37$ و در گروه پلاسبو $44,10 \pm 15,02$ بود. در گروه مداخله قبل از مداخله، ۱۷ نفر ($56,67\%$) در رده مرحله شدید بیماری تقسیم شده بودند. اما بعد از درمان تنها ۸ نفر ($26,67\%$) در این رده قرار داشتند. در حالیکه در گروه دارونما قبل از مداخله ۲۷ نفر (90%) در مرحله شدید بیماری داشتند و بعد از مداخله تعداد آنها بدون تغییر (90%) مشاهده شد (جدول ۱ خصوصیات پایه بالینی و آزمایشگاهی بیماران قبل از مداخله را نشان می دهد). یافته ها نشان داد که میزان DAS28 در گروه مداخله پس از تجویز دارو Grapex از $5,30 \pm 1,08$ به عدد $3,96 \pm 1,47$ رسید که این تفاوت میانگین از لحاظ آماری معنادار می باشد ($P < 0.001$). در حالیکه در گروه دارونما میانگین عددی DAS28 از $5,85 \pm 0,63$ به $5,8 \pm 0,21$ رسید که با توجه به اینکه $P > 0.05$ بوده، از لحاظ آماری اختلاف معناداری وجود ندارد. میانگین سطح ESR در گروه مداخله از $34,87 \pm 21,4$ به $24,23 \pm 20,21$ رسید ($P < 0.001$) که نشان دهنده کاهش معنادار از لحاظ آماری می باشد. در گروه کنترل از

رسیده که از لحاظ آماری اختلاف معنادار نیست. در متغیر CRP، در گروه Grapex قبل از مداخله ۱۲ نفر (40%) در درجه ۲ و ۳ بودند و بعد از مداخله تعداد ۶ نفر (20%) در درجه ۲ و ۳ رده بندی شدند. اما در گروه دارونما قبل از مداخله ۱۱ نفر ($36,67\%$) در درجه ۲ و ۳ قرار داشتند که پس از مداخله نیز تعداد ۱۳ نفر ($43,33\%$) در درجه ۲ و ۳ قرار داشتند که این میانگین تغییرات و کاهش درجه CRP در گروه Grapex نسبت به گروه کنترل از لحاظ آماری معنادار بوده است. میانگین تعداد مفاصل دارای تندرین در گروه Grapex از $11,47 \pm 5,02$ به $5,40 \pm 4,73$ رسید که از لحاظ آماری معنادار بود. ($P < 0.001$). در حالیکه در گروه پلاسبو از $11,17 \pm 4,14$ به $11,07 \pm 3,65$ رسید که از لحاظ آماری اختلاف معناداری ندارد ($P > 0.05$). همچنین میانگین تعداد مفاصل دارای تورم در گروه مداخله از $6,80 \pm 4,06$ به $3,30 \pm 3,09$ و در گروه کنترل از $9,70 \pm 3,83$ به $9,57 \pm 3,18$ رسید که نشان دهنده اختلاف معنادار در گروه مداخله است. ($P < 0.001$) (جدول ۲ و جدول ۳).

جدول ۱: خصوصیات پایه بالینی و آزمایشگاهی بیماران قبل از مداخله

P- value	پلاسبو (تعداد=۳۰)	گراپکس (تعداد=۳۰)	پارامتر
۰/۵۱	۶ (۲۰٪)	۵ (۱۶/۶۷٪)	مذکر جنس
	۲۴ (۸۰٪)	۲۵ (۸۳/۳۳٪)	مونث
	۲۲ (۷۳/۳۳٪)	۱۷ (۵۶/۶۷٪)	۱ دوره بیماری
۰/۰۲	۳ (۱۰٪)	۵ (۱۶/۶۷٪)	۲
	۵ (۱۶/۷٪)	۸ (۲۶/۶۶٪)	≥ 3
۰/۱	$44/10 \pm 15/02$	$46/50 \pm 11/37$	سن (سال)
۰/۳۵	$11/17 \pm 4/14$	$11/47 \pm 5$	TJC
۰/۷۱	$9/70 \pm 3/83$	$6/80 \pm 4/06$	SJC
۰/۲۳	$42/20 \pm 10/07$	$34/8 \pm 21/49$	ESR
۰/۳۸	۳ (۱۰٪)	۱۴ (۴۶/۶۷٪)	متوسط DAS28
	۲۷ (۲۷٪)	۱۶ (۵۳/۳۳٪)	شدید
۰/۳۵	۱۲ (۴۰٪)	۹ (۳۰٪)	۰ CRP
	۷ (۲۳/۳٪)	۹ (۳۰٪)	۱
	۴ (۱۳/۴٪)	۷ (۲۳/۳٪)	۲
	۷ (۲۳/۳٪)	۵ (۱۶/۷٪)	۳

TJC: Tender Joint Count, SJC: Swollen Joint Count, DAS28: Disease Activity Score in 28 Joints, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein

جدول ۲: خصوصیات بالینی و آزمایشگاهی گروه گراپکس قبل و بعد از مداخله

P-Value	بعد از مداخله	قبل از مداخله	گروه گراپکس
<۰/۰۰۱	۳/۹۶±۱/۴۷	۵/۳۹±۱/۰۸	DAS28
<۰/۰۰۱	۲۴/۲۳±۲۰/۲۱	۳۴/۸۷±۲۱/۴۹	ESR
<۰/۰۰۱	۵/۴۰±۴/۷۳	۱۱/۴۷±۵/۰۲	TJC
<۰/۰۰۱	۳۰/۳±۳/۰۹	۶/۸۰±۴/۰۶	SJC

DAS28: Disease Activity Score in 28 Joints, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, TJC: Tender Joint Count, SJC: Swollen Joint Count.

جدول ۳: خصوصیات بالینی و آزمایشگاهی گروه پلاسبو قبل و بعد از مداخله

P- Value	بعد از مداخله	قبل از مداخله	گروه پلاسبو
> ۰/۰۵	۵/۸۲±۰/۲۱	۵/۸۵±۰/۶۳	DAS28
> ۰/۰۵	۴۰/۸۳±۱۲/۵۱	۴۲/۲۰±۱۰/۰۷	ESR
> ۰/۰۵	۱۱/۰۷±۳/۶۵	۱۱/۱۷±۴/۱۴	TJC
> ۰/۰۵	۹/۵۷±۳/۱۸	۹/۷۰±۳/۸۳	SJC

DAS28: Disease Activity Score in 28 Joints, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, TJC: Tender Joint Count, SJC: Swollen Joint Count.

بحث

(۱۹). نتایج حاصل از مطالعه ما نشان داد که تجویز داروی گراپکس در بیماران مبتلا به روماتوئید آرتریت با شدت متوسط و بالای بیماری منجر به کاهش تعداد مفاصل متورم و دارای درد و کاهش شدت بیماری براساس مقیاس کلینیکی DAS28 می گردد. همچنین این دارو مارکرهای آزمایشگاهی نشان دهنده ی التهاب شامل ESR, CRP را نیز کاهش می دهد.

تاکنون هیچ مطالعه انسانی به صورت *in vivo* در خصوص تاثیر این دارو در بیماران مبتلا به روماتوئید آرتریت انجام نشده است و کلیه مطالعات انجام شده بصورت *in vitro* و در مدل های حیوانی انجام شده است.

Joo و همکاران در سال ۲۰۱۳ با تجویز عصاره انگور *Grape seed pro anthocyanidin extract (GSPE)* به مدل های موشی نشان دادند که این ترکیب منجر به کاهش Th17 در گردش موش ها و در نهایت کاهش آرتریت در محیط های آزمایشگاهی می گردد. نتایج

بسیاری از نتایج و داده ها از تاثیر مثبت عصاره میوه ها در کاهش ادم و آرتریت مفصلی در مدل های حیوانی مبتلا به روماتوئید آرتریت حمایت میکنند (۱۴-۱۸) در این گونه مطالعات که اکثرا در محیط های آزمایشگاهی و *in vitro* انجام شده است، مکانیسم کاهش آرتریت متفاوت بوده است. در برخی مطالعات کاهش آرتریت بواسطه کاهش فاکتورهای التهابی موجود در گردش خون نظیر *Mitogen-activated protein kinase nuclear factor kappa-light-chain- (MAPK)* و *enhancer of activated B cells (NF-KB)* بوده است (۱۷).

در برخی بواسطه کاهش *inducible cyclooxygenase (COX-2)* و *nitric oxide synthase (iNOS)* و در برخی این امر بواسطه کاهش بروز *Matrix metalloproteinases (MMPs)* در گردش اعمال شده است (۱۸). در مطالعه Han هم این تاثیرات بواسطه تاثیرات ژنتیکی در کاهش بروز ژن های پیش التهابی بوده است

موشی می‌گردد. همچنین بررسی پاتولوژیک و کشت مغز استخوان موش‌ها حاکی از کاهش (RANKL) Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand و کاهش التهاب سینویال بود. پایش التهاب در این مطالعه بصورت آزمایشگاهی و پاتولوژیک بوده است، ولی در مطالعه ما بررسی پاسخ به کاهش التهاب بالینی و آزمایشگاهی بوده است. مطالعه ما در مدل‌های انسانی و *invivo* در حالیکه مطالعه مذکور بر روی مدل‌های حیوانی و به صورت *invitro* بوده است (۱۸). همانگونه که در مطالعات مختلف انسانی و مدل‌های حیوانی نشان داده شده است، ترکیبات حاوی عصاره انگور با مکانیسم‌های مختلف و به طور معناداری از لحاظ آماری منجر به کاهش التهاب و آرتریت به لحاظ بالینی یا آزمایشگاهی می‌گردند. به هر حال مطالعه ما دارای نقاط قوت و ضعف می‌باشد. از نقاط قوت این مطالعه آن است که از آن میتوان به عنوان تنها مطالعه مداخله‌ای بر روی مدل‌های انسانی و محیط *invivo* در این زمینه نام برد. در حالیکه سایر مطالعات مدل‌های حیوانی و *invitro* بوده است. از نقاط ضعف این مطالعه آن است که تاثیر دوزهای مختلف دارو بر روی شدت کاهش آرتریت و مارکرهای التهابی بررسی نشده است.

نتیجه‌گیری

با توجه به تغییر معنادار و مشخص متوسط سطح نمره DAS28 که فقط در گروه مداخله مشاهده شده است، می‌توان نتیجه‌گیری کرد که داروی Grapex در بیماران روماتوئید آرتریت، موجب کاهش شدت بیماری می‌شود. همچنین علاوه بر تاثیر دارو در کاهش شدت بیماری و کاهش مفاصل متورم و دارای تندرns، این دارو کاهش مارکرهای آزمایشگاهی بیماری شامل ESR و CRP نیز به طور معناداری موثر و مفید بوده است. بنابراین Grapex بعنوان مکمل، می‌تواند یک درمان امیدوارکننده برای کاهش شدت بیماری روماتوئید آرتریت در این بیماران در کنار سایر درمان‌های متداول و مرسوم بیمار باشد.

این مطالعه در خصوص تاثیر مثبت ترکیبات انگور در کاهش روند التهاب همسو با مطالعه ما بوده است، ولی مطالعه‌ی فعلی، دارای برتری‌هایی بوده است. نخست آنکه در محیط *invivo* و بر روی مدل انسانی انجام شده است. همچنین، ملاک کاهش التهاب و پایش در مطالعه ما علاوه بر ملاک‌های آزمایشگاهی (شامل ESR CRP)، بصورت بالینی و بر اساس معاینه نیز بوده است در حالی که مطالعه Joo در محیط آزمایشگاهی *Invitro* انجام و ملاک پایش التهاب در آن تنها بر اساس تغییرات آزمایشگاهی و غیر بالینی بوده است (۹).

Fayaz Ahmad Sheikh در سال ۲۰۱۳ نشان داد که ترکیبات حاوی عصاره انگور در موش‌های دچار آرتریت در دوزهای مختلف و در فالوآپ دو هفته‌ای منجر به کاهش مدیاتورهای التهابی نظیر (MCP-1, MIP-2, and ICAM-1) می‌گردد. این مطالعه با مطالعه ما تفاوت‌ها و شباهت‌هایی دارد. مطالعه مذکور از معدود مطالعات RCT می‌باشد که تا کنون در این خصوص انجام شده است. مدت

فالوآپ مطالعه نسبت به ما کوتاه‌تر (۲ هفته در مقابل ۲ ماه) بوده است. از برتری‌های این مطالعه بررسی میزان کاهش التهاب در دوزهای مختلفی از عصاره انگور (از دو تا ده میلی‌گرم) بوده است که نشان داده شده است این تاثیر ضد التهابی، وابسته به دوز (Dose dependent) بوده و با افزایش دوز دارو، کاهش بیشتر التهاب مشهود بوده است. در مطالعه ما دارو به صورت تک دوز و با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه و با فالوآپ بیشتر دو ماهه بررسی شده است و ملاک پاسخ به درمان نیز علاوه بر کاهش فاکتورهای التهابی در گردش، علائم بالینی و کلینیکی هم بوده است که در مطالعه حیوانی ذکر شده پاسخ بالینی ارزیابی نشده است (۱۶).

Cho ML و همکاران در سال ۲۰۰۹ با تزریق داخل پری‌توانی عصاره انگور با دو دوز مختلف نشان دادند که عصاره انگور منجر به کاهش مارکرهای التهابی isoprostane و تخفیف آرتریت کلاژنی در مدل‌های

منابع

- 1-Seif F, Khoshmirsafa M, Mousavi M, Beshkar P, Rafeian-Kopaei M, Bagheri N, et al. Interleukin-21 receptor might be a novel therapeutic target for the treatment of rheumatoid arthritis. *Journal of Experimental & Clinical Medicine*. 2014;6(2):57-61.
- 2-Kordasiabi MC, Akhlaghi M, Baghianimoghadam MH, Morowatisharifabad MA, Askarishahi M, Enjezab B, et al. Self Management Behaviors in Rheumatoid Arthritis Patients and Associated Factors in Tehran 2013. *Global Journal of Health Science*. 2016;8(3):156.
- 3-Almeida MdSTM, Almeida JVM, Bertolo MB. Demographic and clinical features of patients with rheumatoid arthritis in Piauí, Brazil—evaluation of 98 patients. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*. 2014;54(5):360-5.
- 4-Da Mota L, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza L, Bertolo MB, et al. 2011 Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51(3):199-219.
- 5-Mok CC. Morning Stiffness in Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis: What is Known About the Effect of Biological and Targeted Agents? *Drugs & aging*. 2018;35(6):477-83.
- 6-Orange DE, Blachere NE, DiCarlo EF, Mirza S, Pannellini T, Jiang CS, et al. Rheumatoid arthritis morning stiffness is associated with synovial fibrin and neutrophils. *Arthritis & Rheumatology*. 2019.
- 7-Nassiri-Asl M, Hosseinzadeh H. Review of the pharmacological effects of *Vitis vinifera* (Grape) and its bioactive compounds. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*. 2009;23(9):1197-204.
- 8-Shi J, Yu J, Pohorly JE, Kakuda Y. Polyphenolics in grape seeds—biochemistry and functionality. *Journal of medicinal food*. 2003;6(4):291-9.
- 9-Jhun JY, Moon S-J, Yoon BY, Byun JK, Kim EK, Yang EJ, et al. Grape seed proanthocyanidin extract—mediated regulation of STAT3 proteins contributes to treg differentiation and attenuates inflammation in a murine model of obesity-associated arthritis. *PLoS One*. 2013;8(11)
- 10-Van Vugt RM, Rijken PJ, Rietveld AG, Van Vugt AC, Dijkmans BA. Antioxidant intervention in rheumatoid arthritis: results of an open pilot study. *Clinical rheumatology*. 2008;27(6):771-5.
- 11-Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science*. 1997;275(5297):218-20.
- 12-Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham III CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(9):2569-81.
- 13-Smolén JS, Aletaha D. The assessment of disease activity in rheumatoid arthritis. *Clinical & Experimental Rheumatology*. 2010;28(3):S18.
- 14-Li W-G, Zhang X-Y, Wu Y-j, Tian X. Anti-inflammatory effect and mechanism of proanthocyanidins from grape seeds. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2001;22(12):1117-20.
- 15-Hemmati AA, NAZARI Z, HASANVAND N, AGHEL N, MOHAMMADIAN B. Protective effect of grape seed extract against the fibrogenic effect of bleomycin in rat lung. 2006.
- 16-Ahmad SF, Zoheir KM, Abdel-Hamied HE, Ashour AE, Bakheet SA, Attia SM, et al. Grape seed proanthocyanidin extract has potent anti-arthritis effects on collagen-induced arthritis by modifying the T cell balance. *International Immunopharmacology*. 2013;17(1):79-87.
- 17-Terra X, Montagut G, Bustos M, Llopiz N, Ardèvol A, Bladé C, et al. Grape-seed procyanidins prevent low-grade inflammation by modulating cytokine expression in rats fed a high-fat diet. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2009;20(3):210-8.
- 18-Cho M-L, Heo Y-J, Park M-K, Oh H-J, Park J-S, Woo Y-J, et al. Grape seed proanthocyanidin extract (GSPE) attenuates collagen-induced arthritis. *Immunology letters*. 2009;124(2):102-10.
- 19-Han HM, Hong SH, Park HS, Jung JC, Kim JS, Lee YT, et al. Protective effects of *Fructus sophorae* extract on collagen-induced arthritis in BALB/c mice. *Experimental and therapeutic medicine*. 2017;13(1):146-54.

Effect of Grape Seed (Grapex) on Activity and Severity in Patients with Rheumatoid Arthritis

Dariush Mokaramian¹, Elham Rajae^{2,*}, Karim Mowla³, Mehrdad Dargahi Malamir⁴

1-Expert Internal

2-Associate Professor of

Rheumatology.
3-Assistant Professor of

Internal Medicine.

1-School of Medicine, Ahvaz
Jundishapur University of Medical
Sciences, Ahvaz, Iran.

2-Department of Internal Medicine,
School of Medicine,

Ahvaz Jundishapur University of
Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

3-Department of Internal Medicine,
School of Medicine, Ahvaz
Jundishapur University of Medical
Sciences, Ahvaz, Iran.

*Corresponding author:

Elham Rajae; Department of Internal
Medicine, School of Medicine, Ahvaz
Jundishapur University of Medical
sciences, Ahvaz, Iran.

Tel: +989163043966

Email: karami.9926@gmail.com

Abstract

Background and Objective: Rheumatoid arthritis is a chronic autoimmune disease that is characterized by inflammation of peripheral joints, pain, swelling and bone losses. Foods containing flavinoid such as grape seed can reduce pain, inflammation, and joint swelling in RA patients. The aim of this study was to evaluate the effect of Grapex on disease severity and activity in RA patients.

Subjects and Method: Sixty RA patients over the age of 18 years and diagnosed on the basis of ACR criteria were divided into two groups. The first group received 100 mg daily Grapex and the second group received placebo. At the end of the study, after 8 weeks, disease activity Score (DAS28), CRP and ESR were compared based on mean difference in both groups.

Results: The results showed that DAS28 level was lower in the intervention group after the administration of Grapex that was statistically significant ($P < 0.001$). Whereas in the placebo group the mean DAS28 did not change after and before placebo ($P > 0.05$).

Conclusion: Regarding significant change in mean difference of DAS28 that was only seen in the intervention group, it can be concluded that Grapex in RA patients decreases the severity of the disease. Therefore, Grapex as a supplement can be a promising treatment to reduce the severity of inflammation in these patients, along with other conventional treatments.

Key Words: Grapex, Rheumatoid Arthritis, Disease Activity Score in 28 Joints, ESR, CRP.

► Please cite this paper as:

Mokaramian D, Rajae E, Mowla K, Dargahi Malamir M. Effect of Grape Seed (Grapex) on Activity and Severity in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Jundishapur Sci Med J* 2020; 19(4):383-390

Received: May 31, 2020

Revised: Aug 8, 2020

Accepted: Aug 16, 2020