

بررسی تأثیر تجویز وریدی عصاره پره گردو بر تغییرات فشار خون و سطح رنین و آلدوسترون

شهرام جوادی^۱، مسعود مهام^۲، وحید رضاپور^۳

تاریخ دریافت: 1391/10/01 تاریخ پذیرش: 1391/12/12

چکیده

پیش زمینه و هدف: فشار خون بالا دلیل اصلی بیماری‌های قلبی عروقی نظیر سکته، نارسایی قلبی و بیماری عروق کرونر است. هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر عصاره هیدروالکلی پره گردو بر روی فشار خون بر روی مدل حیوانی سگ می‌باشد.

روش بررسی: در این بررسی تعداد ۶ قلابه سگ نر نرمال بالغ، هر کدام مورد تجویز (داخل وریدی) نرمال سالین (کنترل) و عصاره هیدروالکلی پره گردو با دزهای ۵، ۱۵ و ۴۵ (میلی گرم بر کیلوگرم) به فواصل ۱۰ دقیقه از هم قرار گرفتند. فشار خون سیستول و دیاستول به روش تهاجمی بوسیله دستگاه پاورلب چهار کاناله ثبت شد و ۱، ۳ و ۴ ساعت پس از آخرین تجویز عصاره، خون گیری انجام و مقادیر سرمی سدیم، پتاسیم، کلسیم، آلدوسترون و رنین سگ‌ها سنجش شد.

یافته‌ها: نرمال سالین بر این پارامترها تأثیری نداشت، در حالی که ۱۵ دقیقه پس از آخرین تجویز عصاره، فشار خون سگ‌ها کاهش یافت. افزایش رنین مستقیم، ۱۵ دقیقه پس از تجویز عصاره موجب کاهش معنی دار نسبت آلدوسترون به رنین شد.

نتیجه گیری: از نتایج بالا چنین بر می‌آید که این مطالعه تأثیرات مفید عصاره پره گردو در کاهش فشار خون، که در طب سنتی مطرح است را تأیید می‌کند. پیشنهاد می‌شود مطالعات مشابه در حیوانات مبتلا به پرفشاری خون برای روشن شدن مکانیسم کاهش فشار خون بعد از تجویز عصاره پره گردو انجام شود.

کلمات کلیدی: پرفشاری خون، عصاره هیدروالکلی پره گردو، بیماری‌های قلبی عروقی

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و چهارم، شماره اول، ص ۱۶-۱۱، فروردین ۱۳۹۲

آدرس مکاتبه: گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، صندوق پستی ۱۱۷۷، ارومیه، ایران، تلفن: ۰۴۴۱ ۲۷۷۰۵۰۸

Email: S.Javadi@urmia.ac.ir

مقدمه

پرفشاری خون یکی از بزرگ‌ترین گرفتاری‌های جامعه امروزی است، که حداقل ۱۵-۱۰ درصد بالغین را در جوامع صنعتی مبتلا می‌سازد، حداقل ۱۰ تا ۲۰ میلیون از مردم در ایالات متحده افزایش فشار خون دارند و ۹۸-۹۰ درصد موارد به عنوان فشار خون اساسی طبقه بندی می‌شوند. مرگ و میر و ناتوانی ناشی از عوارض قلبی، عروق مغزی و کلیوی، درمان این اختلال را ضروری می‌سازد (۱).

بررسی علل افزایش فشار خون اهمیت سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون را نه تنها به عنوان منشأ و علت تداوم افزایش فشار خون، بلکه به عنوان راهنمایی در درمان این

بیماری، آشکار ساخته است. نقش محور رنین-آلدوسترون، حفظ فشار خون در محدوده طبیعی با تنظیم حجم پلاسما می‌باشد. این سیستم با تنظیم میزان سرمی الکترولیت‌هایی نظیر سدیم و پتاسیم نقش بسیار مهمی در تنظیم فشار خون دارد (۱).

هر چند تعداد زیادی از داروهای ضد فشار خون مؤثر در دسترس می‌باشند ولی با توجه به عوارض جانبی داروهای شیمیایی، گیاهان دارویی همواره به دلیل عوارض جانبی کمتر، قیمت مناسب‌تر و طول دوره درمان کوتاه‌تر مورد توجه می‌باشند. تاکنون گیاهان متعددی با اثرات کاهنده فشار خون گزارش شده‌اند. گردو از دوران ما قبل تاریخ وجود داشته است. در قرون وسطی اعتقاد بر این بود که گردو سر درد را معالجه می‌کند.

^۱ گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه

^۲ گروه گیاهان دارویی و صنعتی، مرکز تحقیقات علوم زیستی، دانشگاه ارومیه

^۳ گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه

عصاره خالص بدست آمد. عصاره خالص توزین شد و جهت استفاده بعدی در یخچال نگهداری گردید.

روش انجام آزمایش:

این مطالعه از نظر علمی و نیز رعایت موازین اخلاقی مورد تایید شورای پژوهشی دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه قرار گرفت. شش قفله سگ نر بالغ تهیه و به منظور آماده سازی جهت انجام تحقیقات، در سگدانی بیمارستان دامپزشکی در قفسهای مجزا قرار گرفتند. آماده سازی شامل تجویز داروهای ضد انگل لوامیزول و درونیت جهت انگل زدایی و نگهداری حیوانات به مدت یک هفته پیش از انجام تحقیقات به منظور حصول اطمینان از سلامتی سگها و تطابق با شرایط محیطی بود. ضمن اینکه معاینه کامل حیوانات از نظر درجه حرارت و CBC انجام گرفت. سپس سگها یک به یک به شرح زیر مورد آزمایش قرار گرفتند:

بیهوشی عمومی با محلول پنتوباریتال سدیم (۳۰ mg/kg) به صورت تزریق داخل وریدی اعمال شد. سپس ناحیه فمورال موزدایی و اسکراب گشته و شریان فمورال به روش جراحی با کنار زدن عضله خیاطه مشخص گردید و آنژیوکت ۲۰ وارد رگ و با لیگاتور ثابت شد.

دستگاه پاور لب چهار کاناله به یک دستگاه لب تاب متصل شده و نرم افزار Labchart 6 اجرا گردید. از سه کانال دستگاه برای ثبت تغییرات تنفس، فشار خون و الکتروکاردیوگرام استفاده شد. برای ثبت فشار خون، ترنس دیوسر (مدل MLA844 Physiologic Pressure Transducer, Adinstruments, Australia) با استفاده از فشارسنج پزشکی کالیبره شده و با محلول سرم فیزیولوژی (حاوی هپارین) پر شد. سپس سیستم ثبت فشار خون به شریان فمورال سگ متصل گردید. برای بررسی اثرات عصاره بر سیستم تنفسی از کمر بند تنفسی (مدل MLT 1132 Piezo Respiratory Belt Transducer, Adinstruments, Australia) استفاده گردید.

برای ثبت الکتروکاردیوگرام از لید یک استاندارد استفاده شده و حیوان به کمک کابل مخصوص به Bio.Ampli. دستگاه وصل شد.

پس از اطمینان از ثبت صحیح پارامترهای فیزیولوژیک حیوان بیهوش به مدت ۲۰ دقیقه، اقدام به تزریق وریدی محلول عصاره در سرم فیزیولوژی و به فواصل ۱۰ دقیقه به شرح زیر گردید:

- ✓ تزریق اول: ۱۰ ml سرم فیزیولوژی (کنترل)
- ✓ تزریق دوم: ۱۰ ml سرم فیزیولوژی حاوی ۵ mg/kg عصاره
- ✓ تزریق سوم: ۱۰ ml سرم فیزیولوژی حاوی ۱۵ mg/kg عصاره

در یونان باستان، پوسته گردو برای محافظت سیستم روده‌ای و درمان عفونت‌های پوستی استفاده می‌شد. بررسی اثرات هیپوگلیسمیک عصاره هیدروالکلی برگ گردو (*Juglans regia*) در موش‌های صحرایی سالم و دیابتیک نشان داده است که این عصاره در دوزهای پایین اثرات هیپوگلیسمیک قابل ملاحظه‌ای را در موش‌های صحرایی دیابتیک ایجاد می‌کند اما روی حیوانات سالم اثری ندارد (۲). در بررسی دیگری در کره اثرات محافظتی عصاره گونه‌ای از گردو، بر روی کلیه در مسمومیت حاد با کلرید جیوه در خرگوش نشان داده شده است (۳). در یک بررسی در هند مشخص شده که عصاره آبکی گردو موش را در برابر مسمومیت بیوشیمیایی Cyclophosphamide محافظت می‌کند (۴). در یک بررسی در ترکیه اثر مفید عصاره میوه گردو بر روی هورمون‌های تیروئیدی موش سوری اثبات شده است (۵). در هند مشخص شد که عصاره استونی گردو *Juglans regia* دارای فعالیت Antiproliferative و Antimutagenic است (۶) از طرفی در آمریکا نقش مصرف گردو در کاهش کلسترول سرم به عنوان ریسک فاکتور قلبی-عروقی مشخص شده است (۷). و شواهد علمی به دست آمده، حاکی از سودمندی رابطه بین مصرف خوراکی گردو و بیماری عروق کرونر می‌باشد (۸،۹). از آنجایی که در طب سنتی نیز تأثیرات مفید عصاره پره گردو در کاهش فشار خون مطرح می‌باشد، در مطالعه حاضر تأثیر عصاره هیدروالکلی پره گردو بر روی فشار خون و سیستم رنین آنژیوتانسین در مدل حیوانی سگ مورد بررسی قرار گرفت

مواد و روش‌ها

آماده سازی گیاه و نحوه استخراج ترکیبات مؤثره:

پره تازه گردو (۴ کیلوگرم) از بازار خریداری و به بیمارستان دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه منتقل شد. ابتدا پره‌ها دور از نور خورشید، خشک گردیده و سپس بوسیله دستگاه آسیاب برقی پودر گردیدند.

پودر پره گردو پس از توزین در ظرف‌های شیشه‌ای که قابل هم زدن باشند ریخته شد. در هر ظرف ۲ کیلوگرم از پره گردو و ۵ لیتر اتانول ۷۰ درصد ساخت کارخانه پاکدیس ارومیه ریخته شد. جهت استخراج بهتر، روزانه چند بار مخلوط هم زده شد.

بعد از یک هفته محلول مواد حل شده از پودر پره گردو با کاغذ صافی تصفیه و در ظروف مجزا نگهداری شد. عمل فوق برای هر ظرف ۴ بار تکرار شد.

محلول‌های بدست آمده مخلوط شده و با استفاده از روش تقطیر در خلأ، الکل موجود در آن‌ها به طور کامل خارج گشته و

photometer (مدل PFP7 ساخت شرکت GENWAY انگلستان، شماره سریال ۱۲۳۷۷) سنجش شدند.

برای سنجش آلدوسترون از روش الیزا، دستگاه اورنس 2300 AWARENESS ساخت آمریکا و کیت dbc ساخت کانادا استفاده شد. تکنیک سنجش رنین به روش کمو لومینسانس با دستگاه LIAISON ساخت ایتالیا و کیت Diasorin ساخت ایتالیا می‌باشد.

آنالیز آماری: جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها نرم افزار SPSS ویراست ۱۷ مورد استفاده قرار گرفت. روش آنالیز واریانس اندازه گیری مکرر (Repeated measurements) برای مقایسه مقادیر در طی زمان‌های مختلف مورد استفاده قرار گرفت. مقدار $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد. ترسیم نمودار با نرم افزار Microsoft Excell 2007 صورت پذیرفت. داده‌ها به صورت $Mean \pm SEM$ گزارش گردید.

✓ تزریق چهارم: ۱۰ ml سرم فیزیولوژی حاوی ۴۵mg/kg عصاره

قبل از تزریق عصاره، یکبار خون گیری به منظور به دست آوردن سرم نرمال حیوان انجام گرفت. به همین ترتیب، ۱۵ دقیقه، ۱ ساعت، ۳ ساعت و ۴ ساعت پس از آخرین تزریق عصاره، خون گیری انجام شد. نمونه‌های خونی پس از نیم ساعت، به آزمایشگاه کلینیکال پاتولوژی بیمارستان دامپزشکی، انتقال یافته و با دور ۳ هزار به مدت ۱۰ دقیقه، به منظور جداسازی سرم سانتریفیوژ شدند و نمونه سرم های به دست آمده، بلافاصله در دمای ۶۰- فریز گشتند تا در موقع مقتضی به منظور به دست آوردن مقادیر سرمی سدیم، پتاسیم، کلسیم، آنژیوتانسین و آلدوسترون، مورد سنجش واقع شوند.

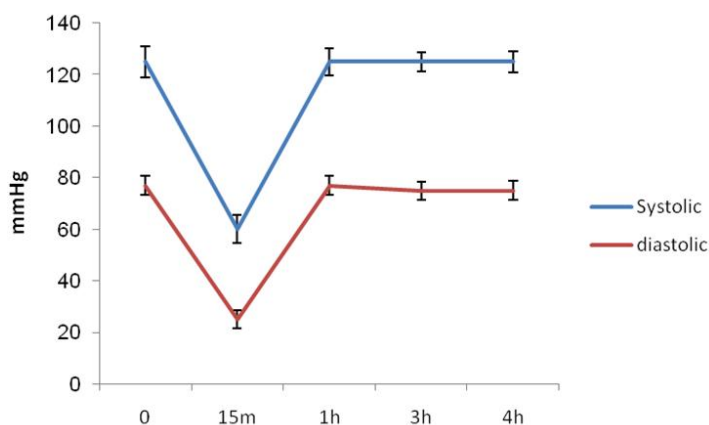
مقادیر سرمی سدیم، پتاسیم و کلسیم بوسیله دستگاه‌های flame spectro photometer (UNICO 2400، ساخت ژاپن) و

یافته‌ها

جدول شماره (۱): میزان سدیم، پتاسیم، کلسیم، آلدوسترون، رنین و نسبت آلدوسترون به رنین (ARR)

پلازما در زمان‌های ۰، ۱۵ دقیقه، ۱، ۳ و ۴ ساعت پس از تجویز عصاره هیدروالکلی پره گردو

	0	15m	1h	3h	4h
Na (meq/L)	128±7.9	134.8±8.6	124±4.3	123.6±5.3	126.4±7.5
K(meq/L)	4.8±0.4	4.67±0.45	4.2±0.55	4±0.54	4±0.5
Ca (mg/dl)	8.2±0.4	8.97±0.6	9.23±0.4	8.5±0.9	8.24±0.3
Aldosterone (meq/L)	581.6±14	636.7±25	500.98±15	567.94±12	581.02±19
Renin (mlu/ml)	0.75±0.08	5.25±1	0.5±0.07	0.45±0.02	0.87±0.09
ARR	775±16	121.3±14	1002±31	1262±28	667.8±18



نمودار شماره (۲): میزان فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در سگ‌های مورد مطالعه در

زمان‌های ۰، ۱۵ دقیقه، ۱، ۳ و ۴ ساعت پس از تجویز عصاره هیدروالکلی پره گردو

یا توام انجام گرفته و در حال انجام است (۱۰، ۱۱، ۱۲، ۱۳، ۱۴ و ۱۵).

از آنجا که مصرف بعضی از این داروها، زیان‌هایی را به بدن می‌رساند، روز به روز به اهمیت گیاهان دارویی و فرآورده‌های آن‌ها، به علت عوارض جانبی کمتر و صرف هزینه پایین‌تر، بیشتر توجه می‌شود و اعتقاد عمومی درباره استفاده از آن‌ها پیوسته تقویت می‌گردد (۱۶).

مطالعات متعددی بر روی گردو و اثرات مختلف آن انجام گرفته است. در یک بررسی نشان داده شده است که عصاره گردو فیریلایسیون آمیلوئید بتا را مهار و به دفیبریلایسیون فیریلایسول تشکیل شده کمک می‌کند. این فیریلایسول‌ها ترکیب اصلی پلاک‌های آمیلوئیدی در مغز بیماران آلزایمری را تشکیل می‌دهند. و نتیجه گیری شده که گردو، باعث کاهش یا تاخیر در خطر ابتلا به آلزایمر، بوسیله نگهداشتن آمیلوئید بتا به شکل محلولش، می‌شود. مشخص گردیده که ترکیب آنتی آمیلوئیدی گردو یک ترکیب ارگانیک به وزن مولکولی کمتر از ۱۰ کیلو دالتون است و از آنجایی که عصاره کلروفومی گردو فاقد اثرات مهاری فیریلایسیون آمیلوئید بتا بوده، لذا پیشنهاد شده که ترکیبات پلی فنولی مثل flavonoids موجود در گردو مسئول فعالیت آنتی آمیلوئیدی آن هستند (۱۷) در بررسی دیگر مشخص شده که مصرف خوراکی گردو با اثر بر روی فشار خون و سطوح سرمی لیپیدها، باعث کاهش خطر بروز سکته قلبی در مردان نرمال می‌شود (۱۸). همچنین در مطالعاتی دیگر نقش مصرف گردو در کاهش خطر ابتلا به بیماری عروق کرونر از طریق کاهش سطح تری گلیسرید و افزایش سطح HDL به اثبات رسیده است (۱۹). بررسی سیستمیک اثرات گردو در آفریقای جنوبی بر روی چربی‌های خون انسان نشان داد که مصرف حدود ۵۰-۱۰۰ گرم گردو، ۵ بار در هفته، سلامت قلبی-عروقی را تامین می‌کند و به طور مشخص باعث کاهش total cholesterol و LDL در اشخاص سالم و با چربی خون بالا می‌شود (۲۰). مطالعات اپیدمیولوژیک و تغذیه‌ای در فرانسه نشان داده است که مصرف روغن گردو به دلیل داشتن آلفا لینولنیک اسید، انسان را در برابر بیماری عروق کرونر محافظت می‌کند (۹).

در این مطالعه، یافته‌های ثبت شده از تغییرات فشار خون نشان داد که تجویز عصاره هیدروالکلی پره گردو در تمام سگ‌ها بلافاصله فشار خون شریانی را کاهش می‌دهد. می‌توان علت این کاهش فشار خون شریانی را به اثرات شل کننده عصاره بر روی عضلات دیواره شریان‌ها نسبت داد، هر چند مطالعات بیشتری برای اثبات آن لازم است. البته لازم به ذکر است این یافته در یک بررسی انجام شده بر روی عصاره برگ گردو بر روی قطعات آئورت

بررسی تغییرات میزان سدیم پلاسما در سگ‌های مورد مطالعه نشان داد که میزان سدیم تغییر محسوسی نشان نداد. در هیچ یک از سگ‌های مورد مطالعه میزان پتاسیم پلاسما تغییر محسوسی را نشان نداد. ۱۵ دقیقه پس از تجویز عصاره پره گردو، کلسیم پلاسما افزایش یافته و در طی ۳ ساعت به حالت اولیه برگشته است. ۱۵ دقیقه پس از تجویز عصاره پره گردو، رنین پلاسما افزایش یافته و سپس به حالت قبلی برگشته است. افزایش رنین ۱۵ دقیقه پس از تجویز عصاره، باعث کاهش قابل توجه نسبت ARR شده است (جدول ۱).

کاهش کوتاه مدت فشار خون سیستولیک ۱۵ دقیقه پس از تجویز عصاره صورت گرفته آن است. کاهش فشار خون دیاستولیک نیز ۱۵ دقیقه پس از تزریق عصاره پره گردو مشاهده شد ولی همانند فشار خون سیستولی، تأثیر عصاره کوتاه مدت می‌باشد (نمودار ۱).

بحث

دکتر کارلن لاوز و همکارانش در دانشگاه آکلند در نیوزیلند طی تحقیقاتی اعلام کرده‌اند که ۷/۶ میلیون نفر فقط در سال ۲۰۰۱ در دنیا، به علت فشار خون بالا دچار مرگ زودرس شده‌اند و بیش از نیمی از موارد مرگ بدلیل سکته مغزی ناشی از این بیماری بوده است. بیش از یک سوم مرگ و میرها در کشورهای کم درآمد اروپا و آسیای میانه مربوط به فشار خون بالا بوده است. در این گزارش که در نشریه پزشکی لانست منتشر شده است آمده است، در مجموع حدود ۸۰ درصد این بیماری در اقتصادهای کم درآمد و با درآمد متوسط و در افراد در سنین ۶۹-۴۵ رخ داده است. این پژوهشگران با استفاده از بررسی بار جهانی بیماری‌ها بوسیله سازمان جهانی بهداشت به محاسبه مرگ و میرهای ناشی از فشار خون بالا در کشورهای فقیر و غنی پرداختند و اعلام کردند که میزان بیماری‌های ناشی از فشار خون بالا در کشورهای رو به توسعه بسیار بیشتر از کشورهای توسعه یافته است. برای مثال میزان موارد سکته مغزی بر حسب سن در تانزانیا حدود ۶-۳ برابر موارد آن در انگلیس است.

امروزه درمان بیماری‌ها بیشتر از طریق مصرف داروهای صورت می‌گیرد که منشأ صنعتی دارند و اختصاصاً در آزمایشگاه‌ها تهیه می‌شوند. این داروها تنوع بسیار داشته و در سطحی وسیع مصرف می‌شوند. از جمله داروهای رایج کاهنده فشار خون داروهای موثر بر سیستم رنین آنژیوتانسین هستند که با مکانیزم ممانعت‌کنندگی از آنزیم مبدل آنژیوتانسین و یا بلوک‌کنندگی گیرنده‌های آنژیوتانسین عمل می‌نمایند و مطالعات زیادی بر روی حداکثر کارآمدی آن‌ها و تأثیرات مصرف آن‌ها به صورت تک تک و

عصاره پره گردو کاهش یافته است که نشان دهنده تأثیر کاهنده عصاره بر روی فشار خون می‌باشد. افزایش مجدد فشار خون سیستول و دیاستول در طی یک ساعت نشان دهنده این است که این اثر کاهشی کوتاه مدت می‌باشد. افزایش قابل توجه رنین ۱۵ دقیقه پس از تجویز عصاره پره گردو سبب کاهش قابل توجه نسبت آلدوسترون به رنین گردیده است. کاهش رنین در طی یک ساعت سبب برگشت این نسبت و موجب افزایش مجدد نسبت آلدوسترون به رنین گردیده است. این تغییرات کاملاً با تغییرات فشار خون سیستول و دیاستول که آن‌ها نیز کاهش داشته‌اند همخوانی دارد. از آنجاییکه در مطالعه حاضر تأثیرات عصاره پره گردو در زمان کوتاه بررسی گردیده، تجویز بلند مدت این عصاره، امکان بررسی اثرات عصاره بر ارگان‌های مختلف در طی زمان طولانی را میسر خواهد ساخت.

نتیجه گیری

این مطالعه تأثیرات مفید عصاره پره گردو در کاهش فشار خون، که در طب سنتی مطرح است را تأیید می‌کند. این کاهش فشار خون بدنبال تجویز وریدی عصاره پره گردو کوتاه مدت می‌باشد بطوریکه ۱۵ دقیقه پس از تجویز، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک به حداقل رسیده و در طی یکساعت به مقدار قبل از تزریق برگشت می‌کند. در بررسی سیستم رنین آنژیوتانسین، کاهش فشار خون سبستولیک و دیاستولیک بدنبال تجویز وریدی عصاره پره گردو، با الگوی تغییرات نسبت آلدوسترون به رنین کاملاً مطابقت دارد. پیشنهاد می‌شود مطالعات مشابه در حیوانات مبتلا به پرفشاری خون برای روشن شدن مکانیسم کاهش فشار خون بعد از تجویز عصاره پره گردو انجام شود.

رت در محیط آزمایشگاهی تأیید شده است (۲۱). به دلیل اینکه ترکیبات شیمیایی موجود در عصاره پره گردو مشخص نشده، در مورد نوع ماده موثر بر کاهش فشار خون نمی‌توان اظهار نظر دقیقی نمود. در این مطالعه با گذشت زمان (به ویژه در دوزهای پایین) فشار خون شریانی افزایش یافته و در مواردی به بیش از میزان قبل از تزریق عصاره رسید. علت این موضوع را می‌توان به مکانیسم‌های دیگر نسبت داد به عنوان مثال افزایش قدرت انقباضی قلب را می‌توان ذکر نمود که مشابه آن در گلیکوزیدهای قلبی گزارش شده است (۲۲). درباره دلیل افزایش رنین ۱۵ دقیقه پس از تجویز عصاره نمی‌توان به طور قطع اظهار نظر نمود. ولی می‌توان فرضیه‌هایی را مطرح کرد: از آنجایی که در این بررسی رنین مستقیم (مجموع رنین و پرورنین) سنجیده شده و امکان سنجش PRA (رنین فعال پلاسما) وجود نداشته، نمی‌توان دلیل افزایش رنین را به خود رنین یا میزان رنین فعال پلاسما نسبت داد. عوامل افزایش دهنده ترشح رنین (کاهش فشار خون کلیوی بدلیل ایسکمی یا هایپوولمی و تحریک ترشح رنین از سلول‌های جنب گلوامولی - کاهش سدیم در لوله‌های دیستال و تحریک ترشح رنین از ماکولا دنسا - تحریک سیستم سمپاتیک از طریق گیرنده‌های بتا) شاید به طریقی در آن دخیل باشد. و به دلیل اینکه ترکیبات موجود در عصاره پره گردو آنالیز و شناسایی نشده اند، مواد مختلفی در ترکیب عصاره می‌توانند افزایش رنین را توجیه کنند، لذا پیشنهاد می‌شود در بررسی‌های بعدی ترکیب عصاره پره گردو به طور کامل آنالیز و مشخص شود.

نسبت آلدوسترون به رنین به عنوان شاخص مهم و دقیق‌تری برای تشخیص فشار خون بالا مطرح می‌باشد (۲۳). در مطالعه حاضر، فشار خون سیستول و دیاستول ۱۵ دقیقه پس از تجویز

References:

- Davidson H, Henry JB. Todd-Sanford's clinical diagnosis by laboratory methods. Philadelphia: WB Saunders Co; 2001. P. 482-504.
- Fathiazad F, Gorjani A, Motavallian Naeni A. Hypoglycemic effect of hydroalcoholic extracts of d paddle of walnut leaf in diabetic and healthy rats. J Pharm Sci Tabriz Univ Med Sci 2006; 2: 13-17. (Persian)
- Chang BA, Choon HS, Woo HK, Kim YK. Effects of Juglans sinensis Dode extract and antioxidant on mercury chloride-induced acute renal failure in rabbits. J Ethnopharmacol 2002; 82: 45-9.
- Haque R, Bin-Hafeez B, Parvez S, Pandey S, Sayeed I, Ali M, et al. Aqueous extract of walnut (*Juglans regia* L.) protects mice against cyclophosphamide-induced biochemical toxicity. Hum Exp Toxicol 2003; 22: 473-80.
- Ozurk Y, Aydin S, Arslan R, Baser KHC, Kurtar-Ozturk N. Thyroid Hormone enhancing Activity of the Fruits of *Juglans regia* L. in mice. Phytother Res 1994; 8: 308-10.
- Kaur K, Michael H, Arora S, Kumar S. Studies on correlation of antimutagenic and antiproliferative activities of *Juglans regia* L. J Environ Pathol Toxicol Oncol 2003; 22: 59-67.

7. Morgan JM, Horton K, Reese D, Carey C, Walker K, Capuzzi DM. Effects of walnut consumption as part of a low-fat, low-cholesterol diet on serum cardiovascular risk factors. *Int J Vitam Nutr Res* 2002; 72: 341-7.
8. Feldman EB. The scientific evidence for a beneficial health relationship between walnuts and coronary heart disease. *J Nutr* 2002; 132: 1062S-101S.
9. Lorigeril M, Salen P. Alpha-linolenic acid and coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; 14: 162-9.
10. Eguchi KM, Kario K, Hoshide Y, Hoshide S, Ishikawa J, Morinari M, et al. Comparison of valsartan and amlodipine on ambulatory and morning blood pressure in hypertensive patients. *J Am Hypertension* 2004; 17: 112-17.
11. Gavras I, Gavras H. Effects of eprosartan versus enalapril in hypertensive patients on the renin-angiotensin- aldosterone system and safety parameters. *Eprosartan Multinational Study Group* 1999; 15: 15-24.
12. Atkins CE, Rausch WP, Gardner SY, Defrancesco TC, Keene BW, Levine JF. The effect of amlodipine and the combination of amlodipine and enalapril on the renin-angiotensin-aldosterone system in the dog. *J Vet Pharmacol Ther* 2007; 30: 394-400.
13. Bakris GL. Combined therapy with a calcium channel blocker and an angiotensin II type 1 receptor blocker. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 27-32.
14. Chrysant G, Lee J, Melino M, Karki S, Heyrman R. Efficacy and tolerability of amlodipine plus olmesartan medoxomil in patient. *J Human Hypertension* 2003; 10: 10-38.
15. Weir MR, Bakris GL. Combination therapy with Renin-Angiotensin-aldosterone receptor blockers for hypertension: how far have we come? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 146-52.
16. Zargari A. *Medicinal Plants*. Tehran: Tehran University Press; 1997. P. 3-59.
17. Chauhan N, Wang KC, Wegiel J, Malik MN. Walnut extract inhibits the fibrillization of amyloid beta-protein, and also defibrillizes its preformed fibrils. *Curr Alzheimer Res* 2004; 1: 183-8.
18. Sabat J, Fraser GF, Burke K, Knutsen SF, Bennett H, Lindsted KD. Effects of walnuts on serum lipid levels and blood pressure in normal men. *New Engl J Med* 1993; 9: 603-7.
19. Zibaenezhad MJ, Shamsnia SJ, Khorasani M. Walnut consumption in hyperlipidemic patients, *Angiology* 2005; 56: 581-3.
20. Mukuddem-Petersen J, Oosthuizen W, Jerling JC. A systematic review of the effects of nuts on blood lipid profiles in humans. *J Nutr* 2005; 135: 2082-9.
21. Perusquia M, Mendoza S, Bye R, Linares E, Mata R. Vasoactive effects of aqueous extracts from five Mexican medicinal plants on isolated rat aorta. *J Ethnopharmacol* 1995; 46: 63-9.
22. Gheorghiade M, van Veldhuisen DJ, Colucci WS. Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 2006; 113: 2556-64.
23. Tomaschitz A, Maerz W, Pilz S, Ritz E, Scharnagl H, Renner W, et al. Aldosterone/renin ratio determines peripheral and central blood pressure values over a broad range. *J Am Coll Cardiol* 2010; 11: 2171-80.