

زمستان ۱۳۹۲ - خرداد ۱۳۹۳

پارسا

فصل نهمی گزیده‌ی مقالات
طب سنتی و تاریخ پزشکی



مقالات طب سنتی و تاریخ پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی شیراز
Traditional Medicine & History of Medicine
Selective Translated Articles



Traditional Medicine & History of Medicine

A Quarterly Publication by Shiraz University of Medical Sciences (Winter 2013)



عناوین مقالات

- ۶..... اثربخشی شربت پونه (*Mentha longifolia*) در آمنوره ی ثانویه: یک کار آزمایی دو سویه کور تصادفی سازی شده و کنترل شده با دارونما
Mentha longifolia syrup in secondry amenorrhea: a double-blind, placebo-controlled, randomized trials
- ۱۸..... بررسی اثربخشی و ایمنی روغن بابونه (*Matricaria chamomilla* L) در استئو آرتريت زنان: یک کار آزمایی بالینی شاهددار و تصادفی سازی شده
Efficacy and safety of Topical *Matricaria chamomilla* L. (chamomile) oil for knee osteoarthritis: A randomized controlled clinical trial
- ۳۰..... ارزیابی تأثیر تدابیر و توصیه های طب سنتی ایرانی بر پیوست عملکردی مزمن در مقایسه با داروی کلاسیک لاکتولوز: یک کار آزمایی بالینی تصادفی سازی شده
Assessment of the impacts of traditional Persian medical schemes and recommendations on functional chronic constipation compared to a classic medicine lactulose, a randomized clinical trial
- ۴۰..... مقایسه ی تأثیر امپرازول و عصاره ی آبی گیاه مورد خشک شده در خلأ و سرما، در بیماری ریفلاکس معده-مری: یک کار آزمایی بالینی شاهددار و تصادفی سازی شده ی دو سویه کور
Myrtus communis L. Freeze-Dried Aqueous Extract Versus Omeprazol in Gastrointestinal Reflux Disease: A Double-Blind Randomized Controlled Clinical Trial
- ۵۰..... ارزیابی اثربخشی طب سوزنی در درمان بیماری ها بر اساس مطالعات مرور نظام مند و فرا تحلیل
The Evaluation of Curative Effect of Acupuncture: A Review of Systematic and Meta-Analysis Studies
- ۷۰..... کیفیت گزارش کار آزمایی های کنترل شده و تصادفی سازی شده ی مداخلات گیاهان دارویی
Quality of Reporting of Randomized Controlled Trials of Herbal Medicine Interventions
- ۸۲..... ارزیابی اثربخشی کایروپراکتیک در درمان بیماری ها بر مبنای مطالعات مرور نظام مند
Chiropractic: Is it Efficient in the Treatment of Diseases? Review of Systematic Reviews
- ۹۴..... اثر درمانی عصاره ی روغنی بنه (*Pistacia atlantica*) بر کولیت ایجاد شده با استیک اسید در موش های صحرایی
Healing Effect of *Pistacia atlantica* Fruit Oil Extract in Acetic Acid-Induced Colitis in Rats
- ۱۰۴..... استفاده از طب مکمل و جایگزین توسط بیماران مراجعه کننده به کلینیک سردرد در انگلستان
The use of complementary and alternative medicine by patients attending a UK headache clinic
- ۱۱۴..... تغییر مسیر از پارادایم تک هدفی به چند هدفی در اکتشاف دارو
Shifting from the single to the multitarget paradigm in drug discovery



دانشگاه علوم پزشکی شیراز به عنوان قطب علمی طب سنتی برگزیده شد

مطابق تفاهم نامه ی منعقد شده میان وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و دانشگاه علوم پزشکی شیراز، این دانشگاه به عنوان قطب علمی طب سنتی برگزیده شد. دانشگاه علوم پزشکی شیراز مسئولیت دارد با اتکا به توانمندی ها و تجربیات این دانشگاه و با همکاری و مشارکت سایر دانشگاه های داخلی و خارجی فعال در عرصه ی طب سنتی، اقدامات راهبردی برای توسعه ی دانش پزشکی را به انجام رساند.



دکتر محمد هادی ایمانیه

ریس دانشگاه علوم پزشکی شیراز



دکتر محمد باقر لاریجانی

معاون آموزشی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

اثر بخشی شربت پونه (*Mentha longifolia*) در آمنوره ی ثانویه: یک کار آزمایی دوسویه کور تصادفی سازی شده و کنترل شده با دارونما

Mentha Longifolia syrup in secondry amenorrhea: a double-blind, placebo-controlled, randomized trials

DARU Journal of Pharmaceutical Sciences(20:97,2012)

Roshanak Mokaberinejad, Nafiseh Zafarghandi, Soodabeh Bioos, Fataneh Hashem Dabaghian, Mohsen Naseri, Mohammad Kamalinejad, Gholamreza Amin, Ali Ghobadi, Mojgan Tansaz, Ali Akhbari and Mohammadali Hamiditabar

ترجمه: دکتر وحید تفضلی

چکیده

پیش زمینه: آمنوره به عنوان قطع قاعدگی تعریف شده است و شایع ترین روش درمان آن هورمون درمانی است. به علت موارد منع مصرف و عوارض این روش و افزایش تقاضا برای روش های طب مکمل، پونه در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفت. پونه (*Mentha longifolia*) یک داروی شناخته شده در طب سنتی ایران است، که به منظور القای قاعدگی در زنان مبتلا به آمنوره ی ثانویه و الیگومنوره استفاده می شود.

روش ها: یک مطالعه ی دو سویه کور تصادفی سازی شده و کنترل شده با دارونما به صورت چند مرکزی در ۱۲۰ زن مبتلا به آمنوره ی ثانویه و الیگومنوره طراحی شد. در صورتی که بیماران دو هفته پس از دریافت این دارو قاعده نمی شدند، ما دو هفته ی دیگر هم منتظر می ماندیم. اگر این بیماران در هر مرحله از کاربرد دارو قاعده می شدند، ما دارو را یک هفته پس از پایان قاعدگی شروع می کردیم. اما اگر این بیماران پس از چهار هفته (دو هفته مصرف دارو و انتظار برای دو هفته ی دیگر) قاعدگی نداشتند، گام پیشین تکرار می شد. دادن دارو و دارونما در سه سیکل قاعدگی تکرار می شد. خونریزی قاعدگی به وسیله ی بیمار در کارت های روزانه ثبت می شد. متغیر پیامد اولیه، رخداد (بله یا خیر) خونریزی در سیکل درمانی اول بود. پیامد اثربخشی ثانویه، نظم الگوی قاعدگی در طی سه سیکل از مطالعه بود.

نتایج: تعداد زنانی که در طی سیکل اول قاعده می شدند، در گروه دارو بیشتر از گروه دارونما بود. (۶۸/۳٪ در مقابل ۱۳/۶٪، $p < 0.001$) نظم قاعدگی در طی مطالعه به طور قابل توجهی در گروه دارو نسبت به کسانی که دارونما گرفته بودند بالاتر بود (۳۳/۳٪ در مقابل ۳/۳٪، $p < 0.001$). هیچ مشکل یا عارضه ی جانبی در ارتباط با شربت پونه گزارش نشد.

نتیجه گیری: شربت پونه یک انتخاب ایمن، قابل تحمل و مؤثر در القای قاعدگی و حفظ نظم آن در زنان مبتلا به آمنوره ی ثانویه و الیگومنوره است.

کلمات کلیدی: پونه، آمنوره، خانواده نعنا، الیگومنوره، طب سنتی ایران، احتباس طمث



دکتر بهبه نام آور جهرمی
متخصص زنان و مامایی، فلوشیپ نازایی
دانشیار گروه زنان
دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دیدگاه

روش دیگر، تقسیم بندی آمنوره بر اساس تعیین وجود مشکل در هر کدام از اعضای بدن شامل: ۱- اشکالات آناتومیک مربوط به مسیر خروج خون از رحم (وجود تیغه های عرضی، آشرمن، عدم تشکیل رحم یا دهانه ی رحم در دوره ی جنینی)، ۲- اشکالات تخمدان (سندروم ترنر و سایر مشکلات ژنتیکی، یائسگی زودرس، مشکلات ایمنیولوژیک، رادیوتراپی و شیمی درمانی)، ۳- اشکالات غده ی هیپوفیز (آدنوماهای غده ی هیپوفیز، کاهش TSH یا هورمون رشد یا ACTH)، ۴- اشکالات فانکشنال هیپوتالاموس (FHA: functional hypothalamic amenorrhea) می باشد. تشخیص FHA از طریق رد کردن سایر علل داده می شود. در بیشتر بیماران، علت احتمالی آمنوره ی هیپوتالاموسی، استرس های روحی، کاهش وزن شدید، سوء تغذیه مزمن یا ورزش بسیار شدید است که نوعی از هیپوگنادوتروپیک هیپوگنادیزم می باشد و در نهایت منجر به عدم ترشح صحیح GnRH، کاهش ترشح گنادوتروپین ها، عدم تکامل فولیکل ها، عدم تخمک گذاری و مقادیر پایین استرادیول می شود. در کنار مشکلات مربوط به غده ی تیروئید و ترشح پرولاکتین، علل معمول و شایع مربوط به عدم تخمک گذاری مزمن (PCO، چاقی، استرس) می باشد، که در این موارد عدم تخمک گذاری را می توان به عنوان یک dysfunctional hypothalamic-pituitary-ovarian axis در نظر گرفت که در آن ترشح گنادوتروپین برای تحریک تخمک گذاری و تولید استروژن کافی است، اما سیستم هماهنگی لازم برای تخمک گذاری را ندارد. تشخیص عدم تخمک گذاری که مربوط به مسایل هیجانی یا تغذیه ای یا استرس های فیزیکی (ورزش شدید) باشد را می توان با معاینه فیزیکی و گرفتن تاریخچه ی دقیق مشخص نمود. برای تشخیص بیماری PCO بایستی هیپرآندروژنی هم وجود داشته باشد. در افرادی که هیرسوتیسم شدید داشته باشند، بایستی اشکالات مربوط به کمبود آنزیم های خاص و هیپرپلازی آدرنال یا تومورهای تولید کننده ی آندروژن و سندروم کوشینگ را هم در نظر گرفت. در این مقاله، بر اساس فصل بیست و یکم از جلد سوم کتاب قانون ابوعلی سینا، آمنوره و الیگومنوره، با هم تحت عنوان "احتباس طمث" در نظر گرفته شده است (که طبق امکانات و علم آن روز تقسیم بندی دقیق تری امکان نداشته). بر اساس

آمنوره یا عدم قاعدگی در ۳ تا ۴ درصد از خانم های غیر حامله در سنین باروری رخ می دهد و یکی از معضلات تشخیصی و درمانی است که تا حد زیادی پزشک و بیمار را درگیر می کند. در حالی که اولیگو آمنوره، یا وقوع قاعدگی ها در فواصل بیش از ۳۵ روز بسیار شایع است. عدم وقوع صحیح و مرتب قاعدگی ها بسته به عامل ایجاد کننده ی آن، می تواند تأثیرات منفی شدیدی بر سلامت جسی و روحی خانم ها داشته باشد. در کتب علمی به طور سنتی آمنوره به دو نوع اولیه (هیچ گاه قاعدگی رخ نداده) و ثانویه (قطع قاعدگی در خانمی که قبلاً قاعدگی داشته) تقسیم می گردیده است، اما از آن جا که این روش می تواند منجر به بروز تداخلات تشخیصی و درمانی گردد، تقریباً کنار گذاشته شده است.

بر اساس تعاریف جدید، آمنوره زمانی تشخیص داده می شود که: ۱- فقدان قاعدگی در سن ۱۳ سالگی و بدون بروز صفات ثانویه ی جنسی، و یا ۲- فقدان قاعدگی در سن ۱۵ سالگی همراه با بروز صفات ثانویه جنسی، و یا ۳- فقدان قاعدگی برای سه چرخه ی قاعدگی طبیعی یا به مدت ۶ ماه وجود داشته باشد. در هر کدام از حالت های فوق، علت های خاصی برای آمنوره مطرح می شود. در حالت اول: اختلالات ژنتیکی، نقص های آنزیمی، تومورهای دستگاه عصبی مرکزی و اختلالات عملکرد هیپوتالاموس و هیپوفیز، نارسایی اولیه ی تخمدان، در حالت دوم: ناهنجاری های آناتومیک، عدم حساسیت به آندروژن و هرمافرودیت و در حالت سوم: عوامل کروموزومی، رادیوتراپی، شیمی درمانی، عفونت ها، اختلالات خود ایمنی، تومورهای هیپوتالاموس و هیپوفیز و آمنوره فانکشنال هیپوتالاموسی (ناشی از استرس، بی اشتها، عصبی، کاهش وزن شدید، ورزش شدید و سوء تغذیه)، بیماری های مزمن و اشکالات هورمونی (مانند عدم تخمک گذاری مزمن از جمله تخمدان های پلی کیستیک و هیپرپلازی مادرزادی غدد فوق کلیوی)، کم کاری و پرکاری تیروئید و افزایش پرولاکتین خون مطرح می شوند.

در اولین گام جهت بررسی های تشخیصی بر اساس اندازه گیری FSH (هورمون تحریک کننده ی فولیکل) آمنوره به دو نوع هایپرگنادوتروپیک یا هیپوگنادوتروپیک تقسیم شده و مراحل دیگر تشخیصی پیگیری می شود. در صورت تشخیص هر کدام از علل فوق، درمان های دارویی، جراحی یا مشاوره های روحی- روانی- تغذیه ای و تغییر روش زندگی پیشنهاد می گردد.

موارد شدید با آمنوره ثانویه تظاهر می کنند، اما علت بروز دو بیماری کاملاً با هم متفاوت است. در بیماران PCO، ترشح گنادوتروپین برای تولید استروژن کافی است و معمولاً LH بالا و FSH نرمال یا پایینی دارند، اما در بیماران FHR عدم ترشح صحیح GnRH منجر به کاهش ترشح گنادوتروپین ها (FSH, LH پایین) و مقادیر پایین استروژن می شود. در بررسی کارآزمایی بالینی ثبت شده در سایت IRCT، در روش اجرا مقرر گردیده بوده است که بیمارانی که در اثر بیماری های استرسی دچار آمنوره می گردند، از مطالعه حذف شوند که منجر به حذف بیماران FHR از ابتدا بر اساس شرایط ورود می گردیده، اما این بیماران وارد طرح شده و در نتیجه گیری نهایی و نمودارهای ارایه شده، این بیماران به طور یک جا با بیماران مبتلا به PCO آنالیز گردیده اند.

پیشنهاد می گردد در مطالعات بعدی با حجم نمونه های کافی بیماران الیگومنوره مبتلا به PCO و FHR را به طور جداگانه بررسی کنند، تا Bias کمتری داشته باشد. در آن صورت قابل نتیجه گیری خواهد بود که آیا شربت تولید شده از گیاه پونه منجر به اصلاح تولید GnRH از هیپوفیز می شود و یا با تنظیم محور هیپوتالاموس-هیپوفیز نقش مفید خود را اعمال می کند.

قانون ابوعلی سینا و کتاب الحاوی رازی، گیاه پونه به عنوان گیاهی که برای تنظیم سیکل های قاعدگی مؤثر است، اشاره شده است. در این مطالعه، تأثیر مصرف شربت تهیه شده از عصاره ی هیدروالکلی پونه برای ایجاد قاعدگی های منظم در خانم هایی با آمنوره ی ثانویه یا الیگومنوره و سطح نرمال FSH، TSH و prolactin با دارونما مقایسه شده و نشان داده شده است که شربت پونه به طور مؤثری خونریزی را ایجاد و به تنظیم بهتر قاعدگی ها در طول مدت سه ماه کمک می نماید.

از نقاط قوت این تحقیق، انجام آن به روش مطالعه ی تصادفی دو سوویه کور و به صورت چند مرکزی می باشد. انجام آنالیز نهایی به صورت ITT برای بررسی اثربخشی و ایمنی دارو از نقاط قوت تحقیق می باشد. از نقاط ضعف این مقاله، کم بودن حجم نمونه ها و ریزش قابل توجه بیماران بوده و هم چنین در روش اجرا مشخص نشده است که بیماران مبتلا به هیپرپلازی مادرزادی آدرنال و یا سندروم کوشینگ با انجام چه آزمایشاتی تشخیص داده و از مطالعه خارج شده اند.

در جدول شماره ۱، کل بیماران از نظر علایم به دو گروه مبتلا به آمنوره ثانویه و یا الیگومنوره و از نظر تشخیصی به دو گروه PCO و FHR تقسیم شده اند. درست است که هر دوی این بیماران در موارد خفیف بیماری با الیگومنوره و در

مقدمه

بیماری غدد درون ریز در زنان است^{۵،۹}. درمان آمنوره ی ثانویه و الیگومنوره اغلب مبتنی بر هورمون درمانی تجربی با استروژن و پروژسترون می باشد^{۱۰}. عوارض متعددی از هورمون درمانی نیز گزارش شده است^۱.

یکی از تأثیر گذارترین پزشکان ایرانی در فاصله ی قرن ۹ تا ۱۴ پس از میلاد، ابن سینا (۱۰۷۳-۹۸۰ م) بود. کتاب پزشکی اصلی او "قانون در طب" است^{۱۲،۱۳}. فصل ۲۱ از کتاب سوم قانون، عمدتاً در مورد انواع مختلف اختلالات رحمی می باشد^{۱۴}. در این بخش، آمنوره و الیگومنوره با عنوانی یکسان: "احتباس طمث" توصیف می شود^{۱۵}. احتباس طمث به عنوان نبودن قاعدگی تعریف می شود^{۱۴،۱۶}.

بر اساس منابع طب سنتی ایران به ویژه "قانون" و "الحاوی" (رازی، ۹۲۵-۸۶۵ پس از میلاد)، پونه یکی از داروهای گیاهی است که می تواند بر سیکل های قاعدگی مؤثر باشد^{۱۴،۱۷}.

پونه عضوی از خانواده ی لایمیاسه (لابیاته) است که خاستگاه آن آسیای جنوب شرقی است و به عنوان Horse Mint یا

آمنوره ی ثانویه (SA) به عنوان قطع قاعدگی به مدت شش ماه در زنانی که قبلاً الگوی قاعدگی منظم داشته اند یا قطع قاعدگی برای سه ماه متوالی تعریف می شود^۱. از طرف دیگر، آمنوره به طور اختصاصی به شیوه های دیگری تعریف شده که برخی از آن ها با الیگومنوره (جریان قاعدگی غیر مرتب در فواصل ۳۹ روزه تا شش ماهه یا ۵-۷ سیکل در یک سال) هم پوشانی دارد^{۲،۳}. شیوع کلی آمنوره ی ثانویه در میان زنان در سن تولید مثل حدود سه درصد^۴ و شیوع الیگومنوره ۱۰/۲٪^۵ است. شایع ترین شکل آمنوره ی ثانویه، بیماری های هایپوگنادوتروپینی ناشی از سرکوب هیپوتالاموس به ویژه آمنوره ی هیپوتالاموسی عملکردی (FHA) در اثر استرسورهای مختلف بدون شواهد عوامل مسبب سیستمی یا درون ریز می باشد^{۶،۷}. شکل دیگر شایع آمنوره ی ثانویه، اختلالات تخمک گذاری است که اغلب با سندروم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) مرتبط است^{۳،۸}. PCOS شایع ترین



مطالعه خارج شدند. دیگر معیارهای خروج شامل بیماری های عمده ی بالینی نظیر هر گونه اختلال آناتومیک یا نئوپلازی ژنیکولوژی، تست حاملگی مثبت، شیردهی، آلرژی شدید دارویی یا سابقه ی واکنش های دارویی غیر معمول شدید به گیاهان و مصرف هر گونه فرآورده ی هورمونی (شیمیایی یا گیاهی) در دو ماه گذشته بود. همه ی بیماران فرم رضایت آگاهانه را امضا کردند. کمیته ی اخلاق دانشگاه شاهد پروتکل مطالعه را تأیید نمود (شماره ی پذیرش: ۴/۱۱۲۲۵۱). علاوه بر این، این کار آزمایی در سایت ثبت کار آزمایی های بالینی ایران با شماره IRCT201110027690 N1 ثبت شد.

تهیه ی پونه

برگ های خشک پونه از بازار محلی تهران خریداری و توسط پروفیسور غلامرضا امین، شناسایی و در هر بارיום دانشکده ی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران با شماره سند PMP-308 بایگانی شد.

آنالیز اسانس پونه

اسانس گیاه خشک شده با استفاده از دستگاه کلونجر استخراج گردید، که حاصل آن یک میلی لیتر اسانس از ۱۰۰ میلی گرم گیاه خشک بود. آنالیز اسانس کامل وجود برخی محتویات نظیر ۱ و ۸ سینئول (۱۱/۵۸٪)، پولگن (۲۱/۹۰٪)، پیپریتون اکساید (۴۲/۵۱٪) و کاریوفیلن اکساید (۳/۶۴٪) را نشان داد.

آماده سازی شربت و دارونما

آماده سازی شربت با عصاره ی اتانولی تبخیری کامل پونه تحت نظارت پروفیسور کمالی نژاد در بخش داروسازی سنتی دانشکده ی طب سنتی دانشگاه علوم پزشکی تهران بود، که هر

Wild Mint شناخته می شود^{۱۸}. کاربرد تاریخی آن با کاربرد آن در پزشکی گیاهی نوین تفاوتی ندارد. اثرات درمانی آن در سرماخوردگی، سرفه، سینوزیت، تب، برونشیت، سوء هاضمه، کولیک روده ای، بی اشتها، تهوع و استفراغ گزارش شده و در طب سنتی ایران نیز کاربردهای متفاوتی نظیر اندیکاسیون استفاده از آن در اختلالات قاعدگی دارد، که در پزشکی مدرن ناشناخته است. پونه که در طب سنتی ایران با نام فودنج شناخته می شود، یک جزء اصلی معمول در رژیم غذایی خاورمیانه است^{۱۹}. با این وجود، تاکنون اثر آن بر قاعدگی از لحاظ علمی ارزیابی نشده است.

هدف مطالعه ی حاضر، بررسی اثر بخشی شربت پونه در مقایسه با دارونما در القای قاعدگی منظم در زنان مبتلا به آمنوره ی ثانویه یا الیگومنوره با سطوح طبیعی FSH، TSH و پرولاکتین است.

این نخستین مطالعه ی دوسویه کور تصادفی سازی شده و کنترل شده با دارونما است، که اثر شربت پونه را در القای قاعدگی در این وضعیت خاص از بیماری بررسی می کند.

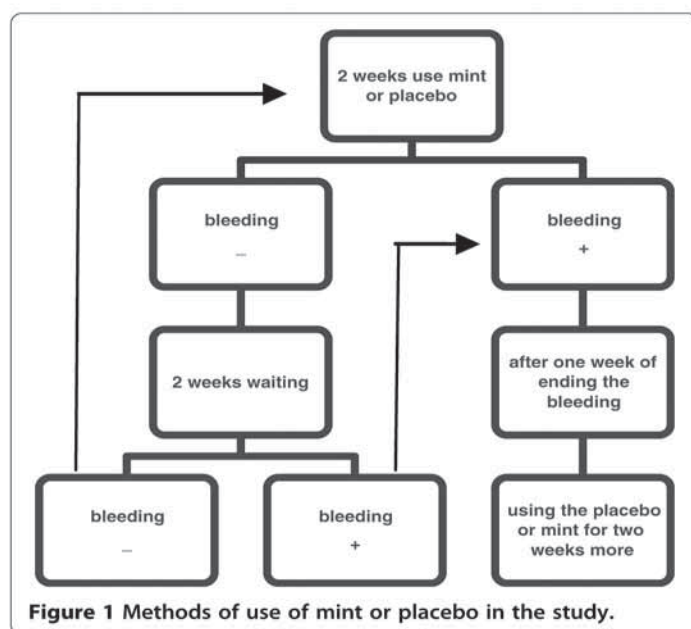
مواد و روش ها

بیماران

این مطالعه ی دوسویه کور و تصادفی سازی شده ی چند مرکزی (شش مرکز در تهران و قم) در میان ۱۲۰ زن مبتلا به آمنوره ی ثانویه یا الیگومنوره (قطع قاعدگی به مدت ۶۰ روز بدون حاملگی) انجام گرفت.

بیماران در فاصله ی سنی ۱۸ تا ۳۵ سال و با سطوح پیش از یائسگی هورمون محرک فولیکول (FSH) ($<20 \text{ IU/l}$) بودند. بیماران دارای پرولاکتین غیر طبیعی، تست های غیر طبیعی عملکرد تیروئیدی و هایپرپلازی مادرزادی آدرنال از

خونی FSH، LH، TSH و پرولاکتین، تستوسترون تام و آزاد) در شروع مطالعه انجام گرفت. داده های جمعیت شناختی (دموگرافیک) و پایه، شرح حال پزشکی و هر گونه مصرف داروهای همراه نیز ثبت شد. در روز تصادفی سازی به بیماران یک کارت ثبت روزانه داده شد تا آن را طی سیکل اول تا سوم تکمیل کنند و در رابطه با ثبت صحیح مصرف دارو (بله یا خیر)، خونریزی واژینال و هر گونه عارضه ی دارویی آموزش داده شدند. سونوگرافی رحم و تخمدان ها و ارزیابی سطوح هورمونی پلازما (FSH، LH، تستوسترون تام و آزاد) در پایان مطالعه انجام شد. ثبت داروهای همراه، میزان تحمل و هر گونه عارضه ی جانبی در هر ویزیت انجام می گرفت. تست حاملگی در صورت هر گونه تأخیر قاعدگی در هر مرحله از مطالعه انجام می شد.



تحلیل آماری

سنجش پیامد اولیه، رخداد (بله یا خیر) خونریزی طی سیکل درمانی اول انجام شد. یک دوره ی خونریزی در صورتی به عنوان خونریزی قاعدگی در نظر گرفته می شد، که پس از مصرف داروی گیاهی روی می داد.

اندازه ی نمونه به صورت ذیل تعیین شد. بر پایه ی نمره گرام Altman با سطح معناداری $\alpha=0/05$ و توان تا ۸۰ درصد و $SD=0/07$ ، تعداد بیماران مورد نیاز جهت تکمیل هر بازوی درمانی ۳۰ تا ۳۵ نفر بود.

با در نظر گرفتن میزان ریزش ۲۵٪، مجموع تعداد بیماران مورد نیاز جهت ارزیابی متغیر اثربخشی اولیه ۸۴ نفر بود. علاوه بر این، برای حصول بینش در رابطه با نظم خونریزی در این

پنج میلی لیتر از شربت شامل ۳۰۰ میلی لیتر عصاره ی اتانولی پودر خشک گیاه در پایه ی شربت فارماکوپه ای ساکاروز بود. دارونما نیز به همین شکل با پایه ی شربت فارماکوپه ای ساکاروز بدون عصاره ی پونه تهیه گردید.

بررسی های بیوشیمیایی

نمونه های خونی از تمام بیماران جهت بررسی وضعیت هورمونی شامل سطوح سرمی تستوسترون تام، تستوسترون و FSH آزاد، LH، TSH و پرولاکتین گرفته شد. نمونه های خون (۱۰ میلی لیتر) از هر یک از بیماران پس از ۱۲ ساعت غذا نخوردن طی شب گرفته شد. سرم به وسیله ی سانتریفیوژ با دور ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ده دقیقه پس از نگهداری نمونه در دمای اتاق به مدت ۱۵ دقیقه جدا شد و با استفاده از دستگاه Roch diagnostics® Chemiluminescence ImmunoAssay (CIA) اندازه گیری شد.

درمان و ارزیابی ها

بیماران به طور تصادفی به دو گروه (دارو یا دارونما) تقسیم شدند، تا شربت خوراکی ۴۵ میلی لیتر را به توالی سه بار در روز به مدت دو هفته دریافت کنند. در صورت عدم وقوع قاعدگی در طی دو هفته، بیمار دارو را به مدت دو هفته ی دیگر نیز دریافت می کرد. پس از چهار هفته از قاعده نشدن، بیمار برای گرفتن دارو در دو هفته ی اضافی و تکرار گام های پیشین آموزش می دید.

در صورت قاعده شدن در هر مرحله از درمان،

بیمار مصرف دارو را یک هفته پس از پایان قاعدگی ادامه می داد و دوباره آن را شروع می کرد.

دریافت دارو و دارونما در سه سیکل قاعدگی تکرار شد (نمودار ۱). سپس بیماران موظف بودند هر نشانه ای از خونریزی را فوراً گزارش کنند.

تصادفی سازی در یک حالت دو سویه کور انجام گردید. بیماران طبق کد آماده شده (در بلوک های چهارتایی با نسبت یک به یک) از طریق بخش داروسازی سنتی دانشگاه تهران، دارو یا دارونما دریافت کردند. کد تصادفی سازی تا پایان بیمارگیری و درمان رمزگشایی نشد.

معاینات فیزیکی زنان، سونوگرافی رحم و تخمدان ها و سنجش پارامترهای آزمایشگاهی (تست حاملگی، سطوح

الگوی خونریزی و "PCOS و FHA" و "آمنوره ی ثانویه و الیگومنوره" انجام پذیرفت. مبنای این ارزیابی ها آنالیز بر اساس ITT بود.

مقایسه ی بین دو گروه به وسیله ی student t-test و در نمونه ی داده های دسته بندی شده به وسیله ی مجذور کای انجام شد.

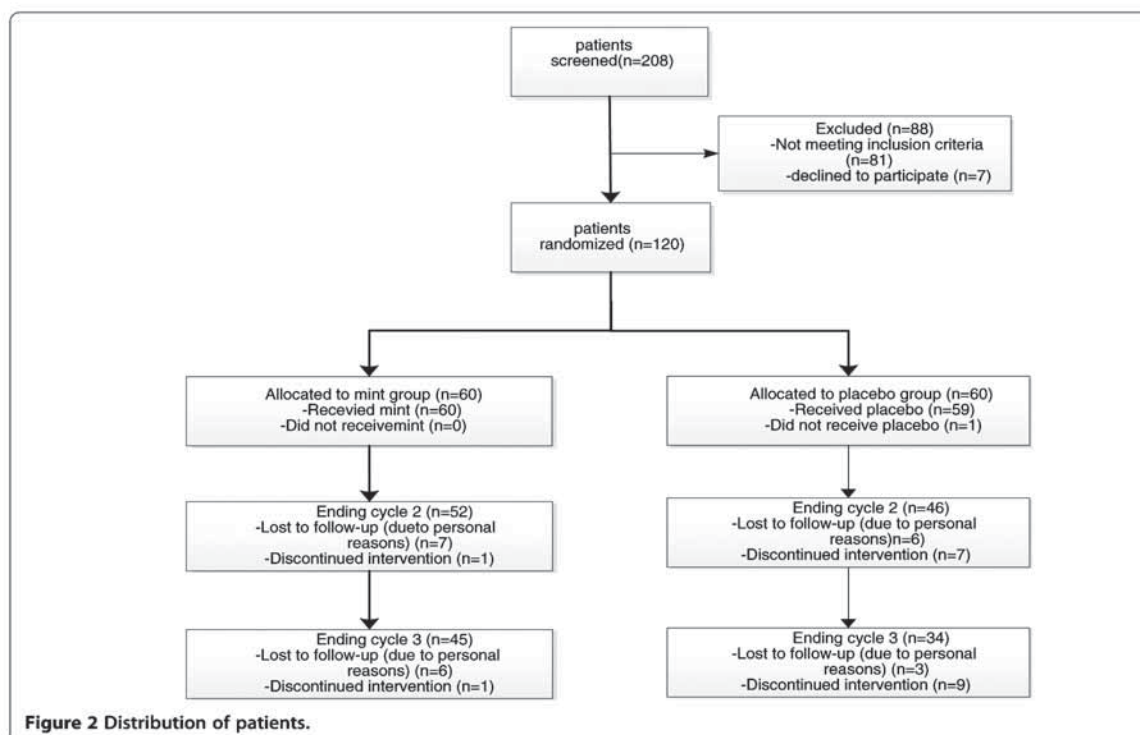
تمام تست ها در آنالیزهای اکتشافی به صورت دو طرفه انجام گرفت و $p \text{ value} < 0.05$ معنادار در نظر گرفته شد. با این وجود در نتیجه ی تست کردن چندگانه، $p \text{ value}$ نمی تواند در یک حالت اطمینان بخش آن گونه که پیامد برای متغیر اثربخشی اولیه مخدوش می شود، مخدوش گردد.

تمام زنان تصادفی شده که حداقل یک دوز از داروی مطالعه را دریافت کردند، در آنالیز ایمنی وارد شدند. پارامترهای

سیکل ها به دنبال یک سیکل قاعدگی، تصمیم گرفته شد تا ۱۲۰ بیمار وارد مطالعه شوند.

در این مطالعه از آنالیز براساس تخصص درمان (ITT) استفاده گردید. اطلاعات مربوطه به پیامد اولیه در تمام بیماران تصادفی سازی که داده ها (دریافت دارو و خونریزی) را در کارت ثبت روزانه برای سه سیکل دریافت کرده بودند، آنالیز گردید. نظم قاعدگی به وسیله ی یک شاخص برای هر سیکل به این صورت امتیازدهی شد: شاخص صفر اگر هیچ اپیزود خونریزی رخ نمی داد، شاخص یک در صورت رخداد تنها یک اپیزود خونریزی، شاخص دو در صورت رخداد دو بار خونریزی و شاخص سه در صورت رخداد سه خونریزی در سه سیکل متوالی.

شاخص تمام سیکل ها به یکدیگر اضافه و منجر به یک امتیاز



ایمنی شامل پیامدهای ناخواسته، یافته های معاینه ی بالینی، وزن بدن، سونوگرافی رحم و تخمدان، داروهای مصرفی همزمان و تست های آزمایشگاهی بودند.

نتایج

در ابتدا ۲۰۸ بیمار مورد مصاحبه قرار گرفتند، که از آن ها ۱۲۰

از صفر (نبود خونریزی) تا سه (خونریزی منظم طی تمام سه سیکل) شد. این امتیاز ها با استفاده از آزمون مجذور کای با هم مقایسه شدند.

آنالیزهای اکتشافی بیشتر، به جهت مقایسه ی اثرات پونه و دارونما بر روی سطوح پلاسمایی هورمونی به منظور تعیین اثرات دسته بندی به وسیله ی "PCOS و FHA" و آمنوره ی "ثانویه" و الیگومنوره برای ارزیابی هر گونه ارتباط میان

قابل توجهی در گروه پونه بیشتر از دارونما بود (نمودار ۳). از طرف دیگر در هر دو گروه، شیوع خونریزی به طور غالب در سیکل اول درمان بیشتر بود. نظم خونریزی به طور معناداری در بیماران درمان شده با پونه نسبت به کسانی که دارونما گرفته بودند، پایدارتر بود (جدول دو). در گروه دارو ۴۴ بیمار (۷۳/۳٪) امتیاز نظم بیشتر از صفر را در مقایسه با ۱۸ بیمار (۳۰٪) در گروه پونه ($p < 0.001$) داشتند (جدول دو). خونریزی منظم در تمام سه سیکل (اثربخشی ثانویه) در بیماران درمان شده با پونه به ۳۳/۳٪ ($n=20$) رسید، اما در گروه دارونما تنها ۳/۳٪ ($n=2$) خونریزی منظم را تجربه کردند ($p < 0.001$) (نمودار ۴).
امتیاز نظم بیماران طی درمان با پونه یا دارونما (ITT population, $n=120$) در جدول ۲ نمایش داده شده است.

پارامترهای هورمونی

در پایان درمان یک کاهش معنادار در هورمون LH در گروه پونه در مقایسه با گروه دارونما ($p < 0.002$) وجود داشت.

هیچ تغییری در سطح تستوسترون آزاد و هورمون محرک فولیکول (FSH) در گروه درمان شده با پونه و هم چنین در پارامترهای هورمونی در گروه دارونما ثبت نشد (جدول ۳).

آنالیز زیرگروه ها

مقایسه ی زیرگروه های بیماران مبتلا به PCOS ($n=93$) و FHA ($n=27$) از

بیمار وارد مطالعه شدند و به طور تصادفی در دو گروه ۶۰ نفره وارد شدند. توزیع بیماران طی مطالعه در نمودار ۲ نمایش داده شده است.
ویژگی های پایه و جمعیت شناختی این بیماران در جدول یک نمایش داده شده است. هیچ تفاوت معناداری میان این گروه ها وجود نداشت. ۴۵ بیمار در گروه دارو و ۳۴ بیمار در گروه دارونما مطالعه را تکمیل نمودند. افرادی که درمان را قطع کرده بودند، در گروه دارونما ($n=26$ ، ۴۳/۳٪) بیشتر از گروه دارو ($n=15$ ، ۲۵٪، $p < 0.05$) بود. علت اصلی خروج از مطالعه، عدم اثربخشی، استفاده از داروهای هورمونی یا اختلال در پیگیری بیمار و دلایل شخصی بود.
تمام ۱۲۰ بیمار در آنالیز ITT متغیر اثربخشی اولیه و آنالیزهای ایمنی وارد شدند (نمودار ۱).

الگوی خونریزی

تعداد پاسخ مثبت به درمان طی سیکل اول درمان (پایامد اولیه) در گروه دارو در مقایسه با گروه دارونما بیشتر بود (۶۸/۳٪ در مقایسه با ۱۳/۶٪، $p < 0.001$). بنابراین درمان با پونه با توجه به متغیر اثربخشی اولیه مؤثرتر به نظر می رسد (نمودار ۳).
در طی سه سیکل درمان، درصد بیمارانی که اپیزودهای خونریزی را در هر سیکل تجربه کردند، به طور



Table 1 Demographic and baseline characteristics

	Mint (n = 60)	Placebo (n = 60)	P value	Statistical test
Age (years), mean $\pm$ SD	24.63 $\pm$ 5.74	26.10 $\pm$ 5.71	0.1	T test
Weight (kg), mean $\pm$ SD	66.20 $\pm$ 16.70	66.97 $\pm$ 15.29	0.7	T test
Height (cm), mean $\pm$ SD	159.86 $\pm$ 6.3	161.15 $\pm$ 5.7	0.2	T test
BMI (kg/m ²)	25.82 $\pm$ 5.93	25.80 $\pm$ 5.83	0.9	T test
PCOS, n (%)	44(73.3%)	49(81.7%)	0.1	Chi square
FHA, n (%)	16(26.7%)	11(18.3%)	0.1	Chi square
Secondary Amenorrhea, n (%)	45(75%)	40(66.7%)	0.2	Chi square
Oligomenorrhea, n (%)	15(25%)	20(33.3%)	0.2	Chi square

P value > 0.05.

SD, standard deviation; BMI, Body Mass Index; PCOS, Poly Cystic Ovarian Syndrome; FHA, Functional Hypothalamic Amenorrhea.

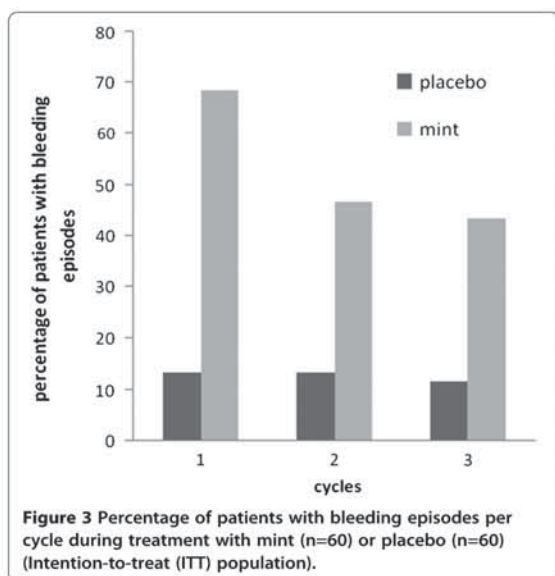


Table 2 Regularity score by number of patients during treatment with mint or placebo (intention-to-treat population; n = 120)

Menstruations Score	0	1	2	3	P value of Chi square
Mint, n (%)	16 (26.7%)	13 (21.7%)	11 (18.3%)	20 (33.3%)	<0.001
Placebo, n (%)	42 (70%)	15 (25%)	1 (1.7%)	2 (3.3%)	

p < 0.001.

Data are expressed as n (%), where n is number of patients.

خوراکی پونه در زنان مبتلا به آمنوره ی ثانویه و الیگومنوره است، که در قالب یک کارآزمایی تصادفی سازی شده و کنترل شده با دارونما انجام گردید.

نتایج این مطالعه نشان می دهد که با توجه به القای خونریزی رحمی و نظم قاعدگی، مصرف پونه به طور متوالی، از لحاظ آماری به طور معناداری اثربخشی بیشتری نسبت به دارونما دارد. در گروه پونه ۶۸/۳٪ و در گروه دارونما ۱۳/۶٪ بیماران در طی اولین سیکل خونریزی رحمی داشتند. درصد بیماران قاعده شده در طی سیکل اول بیشتر بود و پس از آن نیز در هر دو گروه به سمت کاهش یافتن پیش رفت.

نظم قاعدگی در کل مدت مطالعه به طور قابل توجهی در گروه پونه افزایش یافت. خونریزی منظم در طی سه سیکل در یک سوم بیماران درمان شده با پونه در مقایسه با کسانی که دارونما گرفته بودند (۳۳/۳٪ در مقایسه با ۳/۳٪)، حاصل شد. طبق یافته های ما هیچ مطالعه ای تاکنون جهت ارزیابی اثرات این داروی گیاهی بر روی خونریزی رحمی انجام نگرفته است. به علت فقدان مطالعات مشابه، سایر درمان های گیاهی بررسی شدند.

در مطالعه ای که توسط Panay و همکارانش بر روی ۱۰۴ بیمار به منظور ارزیابی اثربخشی دیدروژسترون در القای قاعدگی منظم قطع شده انجام شده بود، در طی سیکل اول

نظر عوامل جمعیت شناختی به طور معناداری ($p < 0.001$) بیماران بیشتری را در زیر گروه PCOS نسبت به زیر گروه FHA نشان داد (جدول ۱). در زیر گروه های بیماران مبتلا به PCOS و FHA شیوع خونریزی طی سیکل اول (۳۷/۶٪) در مقایسه با ۵۱/۹٪ ($p = 0.378$) و خونریزی منظم در تمام سه سیکل (۱۵/۱٪ در مقایسه با ۲۹/۶٪، $p = 0.096$) تفاوت قابل ملاحظه ای نداشت.

زیر گروه های بیماران مبتلا به آمنوره ی ثانویه ($n = ۸۵$) و الیگومنوره ($n = ۳۵$) معناداری ($p < 0.001$) را در زیر گروه آمنوره ی ثانویه نسبت به زیر گروه الیگومنوره نشان داد (جدول ۱). در میان زیر گروه های آمنوره ی ثانویه و الیگومنوره شیوع خونریزی در طی سیکل اول (به ترتیب ۴۰٪ در مقایسه با ۴۲/۹٪، $p = 0.27$) و خونریزی منظم در تمام سه سیکل (به ترتیب ۱۶/۵٪ در مقایسه با ۲۲/۹٪، $p = 0.442$) به

طور معناداری متفاوت نبود.

هیچ اختلاف معنادار دیگری میان چهار زیر گروه از نظر ویژگی های جمعیت شناختی و ویژگی های پایه دیگر وجود نداشت.

ایمنی و تحمل پذیری

شربت پونه به خوبی توسط بیماران تحمل شد. هیچ واکنش منفی جدی در گروه پونه وجود نداشت. عوارض با عنوان مطلوب و نامطلوب دسته بندی شد و در ۱۹ بیمار (۳۱/۷٪) درمان شده با شربت پونه گزارش شد. شایع ترین عارضه ی نامطلوب گزارش شده در گروه درمان شده با پونه، لکه بینی ($n = ۷$)، خونریزی شدید ($n = ۲$)، یبوست ($n = ۱$) و درد معده ($n = ۱$) بود.

شایع ترین اثرات مطلوب، کاهش شکایت های گوارشی نظیر کاهش نفخ ($n = ۲$)، کرامپ های شکمی ($n = ۱$)، تهوع ($n = ۱$) و درد معده ($n = ۱$) بود. از دیگر اثرات جانبی خوب آن می توان به کاهش دیسمنوره ($n = ۲$) اشاره کرد.

بحث

مطالعه ی حاضر اولین ارزیابی جامع قاعدگی بر روی مصرف

Table 3 Pre- and post-treatment TT, FT, LH, FSH

variables	Group	Pre-treatment	P value of T test	Post-treatment	P value of T test
TT (ng/mL)	Mint	0.7 ± 0.28	0.2	0.51 ± 0.29	0.2
	Placebo	2.01 ± 8.8		0.65 ± 0.59	
FT (ng/mL)	Mint	1.68 ± 1.12	0.8	1.35 ± 0.94	0.3
	Placebo	1.65 ± 1.15		1.62 ± 1.28	
LH (mIU/mL)	Mint	8.9 ± 7.4	0.2	5.6 ± 4.6	0.002
	Placebo	10.5 ± 6.4		10.9 ± 5.8	
FSH (mIU/mL)	Mint	6.65 ± 11.8	0.4	4.62 ± 1.68	0.9
	Placebo	5.3 ± 2.03		4.6 ± 1.1	

TT, total testosterone; FT, free testosterone; LH, Luteinizing hormone; FSH, follicle-stimulating hormone.

۲۱ بیمار زن با موی زاید را انتخاب نمودند و این افراد یک فنجان از چای گیاهی را که حاوی *M. Spicata* بود به مدت پنج روز، دو بار در روز در مرحله ی فولیکولار سیکل قاعدگی دریافت کردند. بعد از درمان با چای *Spearmint*، کاهش معناداری در سطوح تستوسترون آزاد و افزایش در سطوح LH و FSH مشاهده شد. هیچ کاهش معناداری در تستوسترون تام دیده نشد.^{۲۳}

میزان ریزش در گروه دارونما (۴۳/۳٪، n=۲۶) بیشتر از گروه درمانی (۲۵٪، n=۱۵، P<0.05) بود. ریزش کل از مطالعات دیگر بیشتر است.

لازم است ما به برخی از محدودیت ها که در مطالعه ی حاضر با آن ها رو به رو بوده ایم، اشاره نماییم. این محدودیت ها عموماً در مطالعاتی که افراد انسانی در آن شرکت دارند، رایج

در گروه دیدروژسترون دو برابر بیشتر بود (۶۵/۴٪) در مقابل (۳۰/۸٪، P<0.0004). برتری دیدروژسترون در نظم بخشی به قاعدگی نیز طی شش سیکل مشاهده گردید (P<0.0001).^{۲۴} Dessole و همکارانش در مطالعه ای میزان کمی (۷۵) واحد در روز به مدت پنج روز از FSH خالص شده (مترو دین) را در ۱۰ بیمار مبتلا به لیگومنوره (۱۸ تا ۳۰ ساله) برای ۲۵ سیکل به کار بردند. با شروع قاعدگی در هفت بیمار (۷۰٪) و در ۱۹ سیکل درمانی (۷۶٪)، تخمک گذاری در پنج نفر از این بیماران (۵۰٪) برای ۱۳ سیکل (۵۲٪) تعیین شد. پس از درمان یک بیمار لکه بینی داشته و دو نفر هیچ پاسخی ندادند.^{۲۵}

این مطالعه نشان داد که مصرف شربت پونه سطح LH را کاهش می دهد. در یک مطالعه که شریعتی و همکارانش انجام داده اند، اثر خانوادی لامیاسه بر روی FSH بررسی شد.

بررسی اثر برگ های *Mentha Pulegium*

بر تست های گنادوتروپین در موش های نر نشان داد که عصاره ی هیدروالکلی برگ های این گیاه باعث یک کاهش قابل توجه در سطوح FSH و LH می شود.^{۲۱}

در مقابل، یک مطالعه ی دیگر تجربی توسط Akdogan و همکارانش جهت بررسی اثرات *Mentha spicata* و *Mentha piperita* بر روی سطوح آندروژن و FSH و LH پلاسما صورت گرفت و گزارش کرد که مصرف *Mentha spicata* و *Mentha piperita*

می تواند تستوسترون پلاسما را در موش افزایش

دهد.^{۲۲} به علت اثرات ضد آندروژنیک *Spearmint* و *Peppermint* که در موش ها یافت شد، آن ها اثر این چای گیاهی را بر سطوح آندروژن زنان دارای موی زاید مورد بررسی قرار دادند. Akdogan و همکاران،

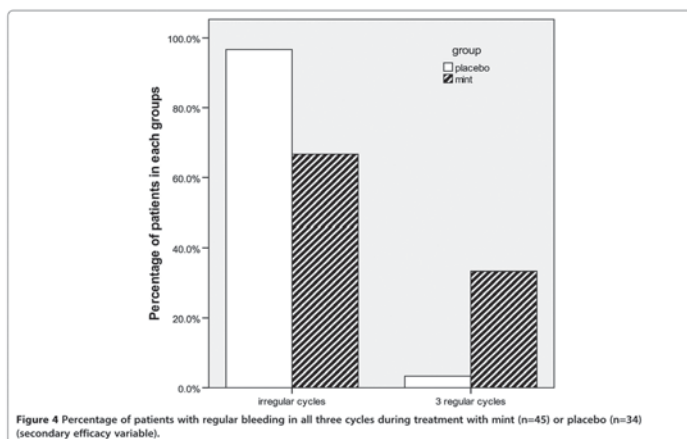


Figure 4 Percentage of patients with regular bleeding in all three cycles during treatment with mint (n=45) or placebo (n=34) (secondary efficacy variable).

است. نخست آن که، میزان ریزش در این مطالعه به علت دوره ی طولانی درمان و برخورد با مسایل فردی و فرهنگی بیشتر بود. دوم این که پزشکی سنتی ایران یک متغیر عمده دارد، که در انسان ها وجود دارد و شامل مزاج، قومیت و نژاد، جنس، سن،

ارزان آن، در آینده یک نقش درمانی در زنان مبتلا به آمنوره و الیگومنوره از آن مورد انتظار است. با این وجود، مطالعات تصادفی شده ی بزرگ بیشتری جهت تعیین دوز، طول درمان و روایی پونه به عنوان یک انتخاب خوب برای درمان قطع قاعدگی مورد نیاز است.

محیط، فصل، شغل و موارد دیگر است^{۱۴،۲۴}. این تفاوت ها می توانند بر اختلافات زیست فراهمی در انسان تأثیر گذار باشند. در حقیقت در این مطالعه همکاران ما بر اساس طب سنتی قادر به ارزیابی تفاوت های فردی در بیماران نبودند.

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که شربت پونه به طور معناداری در مقایسه با دارونما در القای خونریزی در زنان مبتلا به آمنوره ی ثانویه و منظم کردن الگوی قاعدگی مؤثر تر بوده، در حالی که عوارض جانبی آن حداقل بود. به علت اثرات مفید پونه، ایمنی آن، در دسترس بودن و قیمت



REFERENCES

1. Deligeoroglou E, Athanasopoulos N, Tsimaris P, Dimopoulos KD, Vrachnis N, Creatsas G: Evaluation and management of adolescent amenorrhea. Ann N Y Acad Sci 2010, 12(5):23-32.
2. Panay N, Pritsch M, Alt J: Cyclical dydrogesterone in secondary amenorrhea: results of a double-blind, placebo-controlled, randomized study. Gynecol Endocrinol 2007, 23(11):611-618.
3. Cardigno P: Homeopathy for the treatment of menstrual irregularities: a case series. Homeopathy 2009, 98(2):97-106.
4. Speroff L, Glass RH, Kase NG: Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Eighth edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins & Wolters Kluwer; 2011.
5. Taponen S, Martikainen H, Jarvelin MR, Laitinen J, Pouta A, Hartikainen AL, et al: Hormonal profile of women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland birth cohort 1966 study. J Clin Endocrinol Metab 2003, 88(1):141-147.
6. Genazzani AD, Ricchieri F, Lanzoni C, Strucchi C, Jasonni VM: Diagnostic and therapeutic approach to hypothalamic amenorrhea. Ann N Y Acad Sci 2006, 1092:103-113.
7. Genazzani AD, Chierchia E, Santagni S, Rattighieri E, Farinetti A, Lanzoni C: Hypothalamic amenorrhea: from diagnosis to therapeutic approach. Ann Endocrinol (Paris) 2010, 71(3):163-169.
8. Hernandez I, Cervera-Aguilar R, Vergara MD, Ayala AR: Prevalence and etiology of secondary amenorrhea in a selected Mexican population. Ginecol Obstet Mex 1999, 67:374-376.
9. Devoto E, Aravena L, Gaete X: Has oligomenorrhea a pathological meaning? The importance of this symptom in internal medicine. Rev Med Chil 1998, 126(8):943-951.
10. Lieman H, Santoro N: Premature ovarian failure: a modern approach to diagnosis and treatment. Endocrinologist 1997, 7(5):314.
11. Panay N, Kalu E: Management of premature ovarian failure. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2009, 23(1):129-140.
12. Azizi MH: The otorhinolaryngologic concepts as viewed by Rhazes and

- Avicenna. Arch Iran Med 2007, 10(4):552-555.
13. Emtiazy M, Choopani R, Khodadoost M, Tansaz M, Nazem E: Atheroprotector role of the spleen based on the teaching of Avicenna (Ibn Sina). Int J Cardiol 2012, in press.
14. Ibn-e-sina (Avicenna Husain): Al-Qanun fit-tib [The Canon of Medicine], (research of ebrahim shamsedine). Beirut, Lebanon: Alaalami Beirut library Press; 2005. in arabic.
15. Tansaz M, Mokaberinejad R, Bioos S, Sohrabvand F, Emtiazy M: Avicenna aspect of Premature Ovarian Failure (POF). Iran J Reprod Med 2012, in press.
16. Aqili Khorasani SMHIMH: Medicine. In Medicine IflaC. Edited by Kholasat-Alhekmah. Tehran: Tehran university of Medical Sciences; 2008:31-80.
17. Razi Mohammad ibn z: Alhavi. Tehran: The Institute for Medical History-Islamic and Complementary Medicine, Tehran University of Medical Sciences; 2010.
18. Okoh O, Afolayan A: The effects of hydrodistillation and solvent free microwave extraction methods on the chemical composition and toxicity of essential oils from the leaves of *Mentha longifolia* L. subsp. capensis. African. J Pharm Pharmacol 2011, 5(22):2474-2478.
19. Naghibi F, Mosaddegh M, Mohammadi Motamed S, Ghorbani A: Labiatae family in folk medicine in Iran: from ethnobotany to pharmacology. Iranian Journal of Pharmaceutical Research 2009, 4(2):63-79.
20. Dessole S, Coccollone E, Ambrosini G, D'Antona D, Vargiu N, Cherchi PL: Oligomenorrhea treatment by purified FSH using a fixed protocol. Gynecol Obstet Invest 1996, 42(3):187-190.
21. Shariati M, Esfandiari A, Modarresi M, Rahmani Z: Antifertility Effects of Hydro-Alcoholic Extract of *Mentha pulegium* Leaves in Adult Male Rats. Journal of Sabzevar University of Medical Science 2012, 19(1):34-41.
22. Akdogan M, Ozguner M, Kocak A, Oncu M, Cicek E: Effects of peppermint teas on plasma testosterone, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone levels and testicular tissue in rats. Urology 2004, 64(2):394-398.
23. Akdogan M, Tamer MN, Cure E, Cure MC, Koroglu BK, Delibas N: Effect of spearmint (*Mentha spicata* Labiatae) teas on androgen levels in women with hirsutism. Phytother Res 2007, 21(5):444-447.
24. Kamali SH, Khalaj AR, Hasani-Ranjbar S, Esfehani MM, Kamalinejad M, Omidmalayeri S, et al: Efficacy of 'Itrifal Saghir', a combination of three medicinal plants in the treatment of obesity; A randomized controlled trial. DARU 2012, in press.



بررسی اثربخشی و ایمنی روغن بابونه (*Matricaria chamomilla* L.) در استئوآرتریت زانو: یک کار آزمایی بالینی شاهددار و تصادفی سازی شده

Efficacy and safety of Topical *Matricaria chamomilla* L. (chamomile) oil for knee osteoarthritis: A randomized controlled clinical trial

Journal of Complementary Therapies in Clinical Practice, 21 (2015) 18–187.

Ruhollah Shoara, Mohammad Hashem Hashempur, Alireza Ashraf, Alireza Salehi, Shadab Dehshahri, Zahra Habibagahi

ترجمه: مژگان عابدانزاده

چکیده

هدف: بررسی میزان اثربخشی و ایمنی روغن بابونه در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو.

روش: بیماران به صورت تصادفی انتخاب و با روغن موضعی بابونه، دیکلوفناک و دارونما، سه بار در روز، به مدت سه هفته تحت درمان قرار گرفتند. بیماران مجاز به استفاده از استامینوفن به عنوان ضد درد بودند. آن ها راجع به مقدار کلی مصرف استامینوفن مورد پرسش قرار گرفتند. به علاوه، بیماران از نظر میزان درد، عملکرد فیزیکی و خشکی از طریق به کارگیری پرسشنامه‌ی شاخص استئوآرتریت (WOMAC) از دانشگاه های Western Ontario و McMaster، در زمان ثبت نام و هم چنین به صورت هفتگی مورد ارزیابی قرار گرفتند.

نتایج: روغن بابونه نیاز بیماران به استامینوفن را در مقایسه با دیکلوفناک و دارونما به میزان معناداری ($p=0.001$) کاهش داد. با این وجود، تفاوت معناداری در زمینه های مربوط به WOMAC وجود نداشت. بیماران هیچ نوع عارضه‌ی ناخواسته ای در اثر مصرف روغن بابونه گزارش نکردند.

نتیجه گیری: روغن بابونه نیاز بیماران دارای استئوآرتریت زانو به ضد درد را کاهش داد. علاوه بر این، روغن بابونه می تواند آثار مثبتی بر عملکرد فیزیکی و خشکی در بیماران به همراه داشته باشد.

کلمات کلیدی: استئوآرتریت، *Matricaria chamomilla*، روغن بابونه، طب سنتی ایران، درمان گیاهی، فیتوتراپی

۱- مقدمه

استئوآرتریت زانو یکی از مهمترین علل درد، محدودیت عملکرد فیزیکی و اختلال در تحرک در سن پیری است^{۳۴}. با توجه به شدت بیماری، از روش های غیر دارویی گرفته تا درمان های دارویی و جراحی، چندین روش درمانی برای استئوآرتریت استخوان وجود دارد. درمان های غیر دارویی (برنامه های آموزشی، ورزش و درمان های فیزیکی) از طرف بسیاری از متخصصین دست کم گرفته شده و از طرف بیماران

استئوآرتریت یک بیماری پیش رونده ی مفصلی است که غضروف مفاصل، مایع مفصلی، بخش subchondral استخوان و تاندون و رباط های اطراف استخوان را تحت تأثیر قرار می دهد^۱. هیأت مربوط به بیماری رماتیسم در WHO، یک تخمین ۱۰ درصدی از استئوآرتریت در جمعیت بالای ۶۰ سال جهان زده است^۲.



دکتر زهرا حبیب آخبری
فوق تخصص روماتولوژی
استادیار گروه داخلی
دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دیدگاه

گلوکوزامین یا کندروتین در ایجاد تغییر در روند بیماری ثابت نشده است. از این رو، مطالعات مختلف برای یافتن داروهای مؤثر همچنان ادامه دارد. اعمال جراحی بر روی مفاصل و یا تعویض مفصل معمولاً به عنوان راه حل آخر با اندیکاسیون های خاص خود انجام می شوند^{۴،۵،۶}.

از طرف دیگر، داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی و حتی استامینوفن در دوزهای بالا که به عنوان مسکن در بیماران مبتلا به ساییدگی مفصل استفاده می شوند، دارای عوارض کبدی-گوارشی قابل توجهی می باشند و این مسئله استفاده از این داروها را محدود می کند، به طوری که توصیه می شود این گروه از داروها با حداقل دوز ممکن استفاده شوند. علاوه بر این، به کارگیری این داروها در برخی بیماران به دلیل مشکلات کبدی یا کلیوی در سنین بالا منع شده است. اثرات مضر برخی از این داروها در بیماران مبتلا به بیماری های قلبی-عروقی نیز نشان داده شده است.

با توجه به شیوع این بیماری و مشکلات ذکر شده در رابطه با درمان آن، مطالعات جدید به دنبال دستیابی به داروهایی هستند که بتوانند با حفظ اجزای ساختمان مفصل، باعث پیشگیری از تخریب شده و روند بیماری را متوقف سازند. اما بررسی اثر داروهای جدیدی که بتوانند علایم بیماری را کنترل کرده و درد بیماران را همانند مسکن های موجود و یا حتی بیشتر از آن ها تسکین دهند و عوارض کمتری نیز داشته باشند، معقول به نظر می رسد. هم چنین استفاده از داروهایی که به طور همزمان با مسکن ها مصرف شده و با کاهش دوز مصرفی داروهای مسکن عوارض احتمالی آن ها را کاهش دهند، همواره در بیماری استئوآرتریت مد نظر بوده است.

انجام این مطالعه نیز در همین راستا صورت گرفته است. در این کارآزمایی بالینی یک سویه کور، تأثیر داروی سنتی روغن بابونه، که اثرات ضد التهابی و ضد درد آن در مطالعات پیشین نشان داده شده است، به صورت موضعی بر کاهش درد بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو مورد بررسی قرار گرفته است. این داروی گیاهی توانسته است نیاز بیماران به استفاده از داروی ضد درد استامینوفن را به طور قابل توجهی کاهش دهد و در کم کردن درد و بهبود بخشیدن به کارایی فیزیکی بیماران نیز اثرات امیدوار کننده ای داشته باشد.

بیماری ساییدگی یا استئوآرتریت شایع ترین بیماری مفصلی در انسان محسوب می شود. این بیماری به مرور زمان به دلیل تخریب اجزای مختلف مفصل از جمله غضروف، استخوان، سینوویوم، تاندون ها و لیگامان ها سبب درد، تغییر شکل، کاهش دامنه ی حرکت و هم چنین درد هنگام استفاده از مفصل می گردد. استئوآرتریت مفاصل متعددی را درگیر می کند، اما ابتلای مفصلی مانند زانو و لگن تأثیر بسیاری بر توانایی بیماران در انجام کار و فعالیت و گاهی انجام امور روزمره ی زندگی دارد^۱.

از آن جا که شانس ابتلا به ساییدگی مفصل با افزایش سن بیشتر می شود، با توجه به افزایش جمعیت افراد مسن، انتظار می رود که به دنبال پیشرفت در علم پزشکی با گذشت زمان و پیشرفت جوامع از نظر امکانات تشخیصی و درمانی، تعداد مبتلایان به ساییدگی مفصل نیز افزایش یابد. سالیانه خصوصاً در کشورهای پیشرفته مخارج بسیاری برای مبتلایان به استئوآرتریت که دیگر قادر به کار و فعالیت نبوده و برای گذران زندگی روزانه ی خود نیز وابسته به دیگران می شوند، صرف می گردد و به دلیل همین بار اقتصادی سنگینی که بر جامعه تحمیل می شود، این بیماری از اهمیت بسیاری برخوردار است. علاوه بر افزایش سن، زیاد شدن وزن نیز که یکی از عوامل خطر ساز مهم در استئوآرتریت به شمار می رود، سبب خواهد شد که شیوع ساییدگی مفصل در بیست سال آینده روندی رو به رشد داشته باشد^۲.

هدف اصلی از درمان این بیماران، کاهش درد و افزایش کارایی آن ها می باشد. بخش عمده ای از این هدف که درمان غیر دارویی است، با آموزش بیماران در راستای کاهش وزن و استفاده ی صحیح از مفاصل، انجام فعالیت های ورزشی و فیزیوتراپی حاصل می شود. این تمهیدات غیردارویی در صورتی که به موقع آغاز شوند و ادامه یابند، نقش عمده ای در درمان استئوآرتریت خواهند داشت^۳.

داروهای مورد استفاده به طور عمده شامل مسکن ها هستند، که به صورت موضعی یا خوراکی تجویز می شوند. متأسفانه تمام روش های درمانی موجود تنها برای از بین بردن علایم بیماری بوده و باعث کاهش درد می شوند، اما در افزایش ضخامت غضروف مفصل و جلوگیری از کاهش فضای مفصلی در طول زمان مؤثر نیستند. به عبارت دیگر، نقش این قبیل داروها نظیر

منابع

1. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. Arthritis Rheum 2008;58:26-35.
2. Hootman JM, Helmick CG. Projections of US prevalence of arthritis and associated activity limitations. Arthritis Rheum 2006;54:226-9.
3. Pisters MF, Veenhof C, van Meeteren NL, et al. Long-term effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a systematic review. Arthritis Rheum 2007;57:1245-53.
4. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, et al. Acetaminophen for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2006;1:CD004257.
5. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N Engl J Med 2006;354:795-808.
6. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, et al. The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. Arthritis Rheum 2008;58:3183-91.

و ضد درد^{۱۹} می باشد.

علاوه بر این، بابونه یک گیاه دارویی ایمن است و گزارشاتی مبنی بر استفاده ی خارجی آن برای بیماری های مختلف در قسمت های مختلف بدن انسان وجود دارد^{۲۰}. هم چنین، بابونه در لیست گیاهانی که سازمان غذا و دارو (FDA) به صورت عمومی ایمن اعلام کرده، بیان شده است^{۲۱}. بنابراین بر اساس آثار ذکر شده بابونه در طب سنتی و مطالعات اخیر، مطالعه ی حاضر به منظور ارزیابی اثربخشی و ایمنی روغن بابونه به صورت موضعی در استئوآرتریت زانو طراحی شد.

۲- مواد و روش ها

۲-۱- طراحی مطالعه

مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی سه دسته ای، یک سویه کور، تصادفی سازی شده و کنترل شده با دارونما، به صورت موازی طراحی شد. علاوه بر این، طراحی و روش ها پس از آغاز آزمون بالینی تغییر نکرده اند.

۲-۲- ملاحظات اخلاقی

پیش نویس مطالعه با بیانیه ی هلسینکی (بازبینی شده در سال ۱۹۸۹) همخوانی داشته و طبق شماره مرجع CT-9376-7366 مورد تأیید کمیته ی اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز (SUMS) قرار گرفته است. پیش نویس این آزمون در پایگاه ثبت اسناد کارآزمایی های بالینی ایران، با شماره ثبت (IRCT2015013120885N1) ثبت گردیده است. تمامی اعضای شرکت کننده فرم رضایت نامه ی امضا شده را تحویل دادند.

کمتر مورد استفاده قرار می گیرد^۲. علاوه بر این، جراحی نیز به عنوان راه آخر در نظر گرفته شده و بسیاری از بیماران این راه را نمی پذیرند^۳. بنابراین، داروها (خصوصاً مسکن ها) شایع ترین تجویزها برای استئوآرتریت هستند^۴. با این وجود، عوارض ناخواسته ی مسکن ها و هم زمانی با بیماری هایی نظیر ایسکمیک قلبی و ناراحتی های گوارشی، از مهم ترین موانع موجود در این روش درمانی در نظر گرفته می شوند^۵. بنابراین، دیگر درمان های مؤثر و ایمن مورد نیاز است.

امروزه طب سنتی مورد قبول عموم مردم خصوصاً افرادی که از بیماری های مزمن رنج می برند، می باشد^{۱۰}. علاوه بر محدودیت های ذکر شده بر سر راه خطوط درمان استئوآرتریت زانو، این بیماران به موازات دلایل معمول برای استفاده از طب سنتی (به عنوان مثال سهولت دسترسی، کمتر بودن هزینه و طبیعی بودن منبع^{۱۱})، به استفاده از آن نیز سوق داده می شوند^{۱۲}. با این وجود اثربخشی و ایمنی بسیاری از این شرایط هنوز روشن نشده است.

بر اساس مشهورترین منابع طب سنتی فارسی (TPM)، روغن بابونه که تحت عنوان *Matricaria chamomilla* L. (از خانواده آستراسه یا کامپوزیته) شناخته می شود، چندین خاصیت درمانی را نشان می دهد. به عنوان مثال در کتاب قانون که توسط ابن سینا (۱۰۳۷-۹۸۰ پس از میلاد)^{۱۳} نوشته شده است، روغن بابونه به عنوان مقوی سیستم عصبی بیان شده است^{۱۴}. روغن بابونه برای بسیاری از دردهای مفصلی از جمله درد زانو نیز مورد تجویز قرار می گرفته است^{۱۵}. به علاوه، بابونه به منظور تسکین درد روماتیسمی و آرتریتی در طب سنتی استفاده می شده است^{۱۶}. بابونه منبعی غنی از ترپنئیدها و فلاونوئیدها است^{۱۷} و دارای خواص التهابی، آنتی اکسیدانی^{۱۸}

۳-۲- آماده سازی داروی مورد بررسی، دارونما و داروی استاندارد

گل های خشک بابونه از بازار محلی شیراز خریداری شد. نمونه ی گیاه توسط شناس شناسایی و سند نمونه (شماره ۷۹۰) در دانشکده ی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شیراز نگهداری شد.

روغن بابونه به روش سنتی حرارت مستقیم تهیه شد. در ابتدا ۶۰۰ گرم از گل های خشک در ۳/۶ لیتر آب تا زمان باقیماندن یک چهارم آب، جوشانده شد. سپس پودر، جدا شده و آب باقیمانده (عصاره ی آبی بابونه) با مقدار مساوی روغن کنجد به جوش آمد. فرآیند جوشاندن تا زمان تبخیر کامل آب و باقی ماندن قسمت روغنی ادامه یافت. دستورالعمل کامل تهیه ی روغن قبلاً شرح داده شده است.^{۲۲} روغن بابونه درون ظروف ۳۰ میلی لیتری ریخته شد. از پارافین با درجه خلوص مورد استفاده در صنایع داروسازی به عنوان دارونما استفاده کردیم. روغن بابونه و دارونما در ظروف مشابهی قرار گرفتند. ژل دیکلوفناک ۱٪ (بهوزان)، که به عنوان داروی کنترل در گروه سوم مطالعه تشریح شد، در ظروف پلاستیکی در دسترس قرار گرفت.

۴-۲- معیارهای شمول و عدم شمول

بیماران (از کلینیک سرپایی درمانگاه شهید مطهری، مرکز دانشگاهی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شیراز) از هر دو جنسیت، سنین بین ۳۸ تا ۶۵ سال که تمایل به امضای فرم رضایت نامه داشتند و فاقد بیماری های مادرزادی و یا

ناهنجاری هایی مرتبط با اعضای انتهایی بدن بودند، در این کارآزمایی بالینی وارد شدند. در صورتی که بیماران مطابق معیارهای پیشنهادی کالج روماتولوژی امریکا^{۲۳}، دارای استئوآرتریت زانو بودند و مطابق رتبه بندی Kellgren-Lawrence^{۲۴}، درجه ۱ تا ۳ را داشتند، واجد شرایط شمول بودند.

هم زمانی با بیماری های جدی از جمله بیماری های کبدی و نارسایی کلیوی، سابقه ی بیماری زخم معده و بیماری های پوستی که پوست ناحیه ی اطراف زانو را درگیر کرده باشد، از معیارهای عدم شمول بودند. هم چنین، اگر بیماران سابقه ی جراحی تعویض زانو و یا سابقه ی تزریق های درون مفصلی استروئیدها در طی ۳ ماه قبل از ورود به آزمون و یا تزریق عضلانی در ماه قبل را داشتند، از ورود به آزمون محروم می شدند. علاوه بر این، بیماران دارای پیشینه ی حساسیت به ژل دیکلوفناک، فرآورده های گرفته شده از بابونه، افرادی که قادر به تکمیل فرم های جمع آوری اطلاعات نبودند (از جمله ناتوانی های شناختی و یا مشکلات مربوط به زبان) و زنان باردار از این مطالعه خارج شدند.

بیمارانی که بیماری هم زمان استخوانی-ماهیچه ای (آرتریت روماتوئید، آرتریت همراه با عفونت، آرتریت متابولیک، نقرس، بیماری شبه نقرس، آرتریت همراه با زخم و فیبروما لژیا) داشتند، از مطالعه خارج شدند. به علاوه، بیمارانی که بیشتر از ۲ گرم استامینوفن در روز استفاده کردند و یا از سایر مسکن ها از جمله داروهای تزریقی و یا داروهای مثل گلوکزامین و کندروئین سولفات در طی مطالعه استفاده کردند، از مطالعه خارج شدند.



۲-۵- مداخلات

بیماران آموزش دیدند تا داروهای تجویز شده (روغن بابونه، پارافین و ژل دیکلوفناک) را ۳ بار در روز به مدت ۳ هفته استفاده کنند. آن ها در خصوص مصرف داروها برای زانو و اطراف آن آموزش دیدند، به نحوی که پوست آن ناحیه به طور کامل با دارو پوشیده شده باشد (۱/۵ میلی لیتر روغن بابونه و پارافین و به اندازه ی دانه ی نخود از ژل دیکلوفناک). علاوه بر این، به بیماران توصیه شد که ناحیه ی مورد نظر را ماساژ ندهند. بیمارانی که دچار استئوآرتریت در هر دو زانو بودند، مورد ارزیابی قرار گرفتند و زانویی که درگیری بیشتری داشت، وارد مطالعه شد. تمامی شرکت کنندگان در طول این کارآزمایی مجاز به استفاده از استامینوفن (۵۰۰ میلی گرم) به عنوان داروی مسکن بودند. قرص ها توسط محققین برای بیماران فراهم شده بود.

۲-۶- معیارهای نتایج

نیاز شرکت کنندگان برای داروهای مسکن (قرص استامینوفن ۵۰۰ میلی گرم) به عنوان یکی از معیارها انتخاب شد. بیماران در آخر هفته ی سوم در مورد تعداد قرص های مصرف شده مورد پرسش قرار گرفتند. به علاوه، پرسشنامه ی WOMAC به عنوان ابزاری معتبر و قابل استفاده توسط هر فرد، به عنوان معیار دیگر انتخاب شد.^{۲۵} بیماران از طریق WOMAC در ۳ زمینه مورد ارزیابی قرار گرفتند (امتیاز درد از ۰ (بدون درد) تا ۴ (درد شدید)، عملکرد فیزیکی از ۰ (بدون مشکل) تا ۴ (شدیدترین اشکال در عملکرد فیزیکی) و هم چنین خشکی از ۰ (فاقد خشکی) تا ۴ (بدترین حالت خشکی)). در آغاز مطالعه و در طی مطالعه به صورت هفتگی، داده های مربوط به امتیاز بندی WOMAC گردآوری و ثبت شد.

به علاوه، بیماران در ملاقات های هفتگی راجع به هر گونه آلرژی و یا واکنش های ناخواسته مورد پرسش قرار می گرفتند.



۲-۷- توزیع تصادفی، کورسازی و پنهان سازی

بیماران واجد شرایط (۸۴ نفر) توسط منشی کلینیک که قبلاً برای استفاده از لیست تقسیم تصادفی بلوکی آموزش دیده بود، در ۳ گروه به صورت موازی تقسیم شدند (گروه های داروی مورد بررسی، دارونما و داروی کنترل). این لیست به عنوان لیست فاقد طبقه بندی توسط کامپیوتر تولید شده بود. پارافین به عنوان دارونما انتخاب شد و در راستای یکسان سازی شرایط در ظروف مشابه از نظر شفافیت و رنگ بسته بندی شد. علاوه بر این، انتخاب مشابهی به عنوان استاندارد کنترل مثبت وجود نداشت (داروی روغنی) و ما ژل دیکلوفناک را انتخاب کردیم، چراکه بیشترین شباهت را هم در مصرف موضعی و هم غلظت داشت. پزشکان، محققان و متخصصین آمار نیز از توزیع بیماران بی اطلاع بودند.

۲-۸- تحلیل آماری

اندازه ی نمونه با در نظر گرفتن سطح معناداری یک طرفه ۰/۰۵، توان مطالعه ۰/۸۰ و نرخ ریزش احتمالی ۲۰٪ شرکت کنندگان محاسبه شد. در هر گروه، ۲۸ نفر شرکت کننده تخمین زده شد. آمارگیری و خصوصیات بالینی بیماران توسط میانگین $\pm$ انحراف معیار برای متغیرهای پیوسته، نشان داده شده است. آنالیزهای آماری شامل مجذور کای، آنالیز واریانس با اندازه گیری های مکرر و آنالیز واریانس یک طرفه بودند. P کوچک تر از ۰/۰۵، معنادار در نظر گرفته شد. SPSS نسخه ۱۸ (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) برای تمام آنالیزهای آماری به کار گرفته شد.

۳- نتایج

از ژانویه تا مارس ۲۰۱۵، یک صد و سی بیمار برای ارزیابی شرایط مورد ارزیابی قرار گرفتند و در نهایت ۹۹ بیمار که واجد شرایط بودند و فرم رضایت نامه ی امضا شده را تحویل دادند، به صورت تصادفی در ۳ گروه آزمون قرار گرفتند (داروی مورد آزمایش، دیکلوفناک و دارونما). بیست و هشت بیمار در هر گروه مطالعه را کامل کردند. نام نویسی، تصادفی سازی و نتایج در نمودار شماره ۱ آورده شده است. خصوصیات پایه بیماران در جدول ۱ آورده شده است (سن، جنسیت، مدت بیماری، درد، عملکرد فیزیکی و خشکی). در شروع مطالعه، از لحاظ پارامترهای جمعیت شناسی و بالینی تفاوت معناداری میان ۳ گروه وجود نداشت. همان طور که در جدول شماره ۲ نشان داده شده است، تعداد قرص های

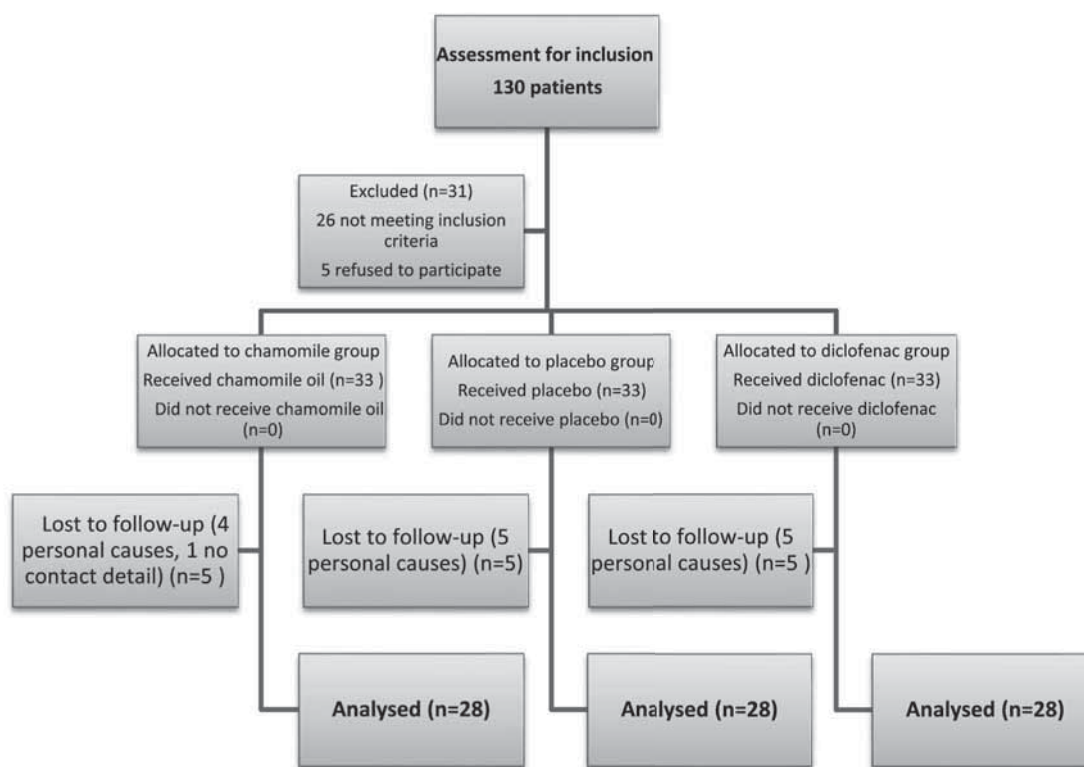


Fig. 1. Flowchart of the inclusion, allocation and outcomes of the trial.

۴- بحث

نتایج این مطالعه سودمندی قابل توجهی از فرمولاسیون موضعی سنتی روغن گل بابونه در استفاده ی آن به عنوان مسکن در بیماران با استئوآرتریت زانو نشان داد. علاوه بر این، روغن بابونه تأثیرات مثبتی بر روی درد، عملکرد فیزیکی و خشکی نشان داد.

بابونه منبعی غنی از فلاونوئیدها می باشد. به عنوان مثال، آپی ژنین ۷-۰-گلوکوزید می تواند اثر بازدارندگی قوی بر سطح پروستاگلندین E_2 ایفا نماید. بابونه با مسیر سیکلواکسیژناز-۲ مداخله کرده و مشابه NSAIDs، خاصیت ضد التهابی دارد.^{۲۶} ترکیبات پلی فنولیک بابونه می تواند با قدرتی مشابه کورتیکو استروئیدها، با مهار بیومارکرهای پیش التهابی خواص ضدالتهابی داشته باشد.^{۲۷-۲۹} این خود می تواند به عنوان مکانیسم مهم احتمالی روغن بابونه برای کاهش نیاز بیماران به مصرف مسکن ها باشد. در واقع کاهش نیاز به مصرف مسکن به علت کاهش درد، به دنبال کاهش التهاب توسط بابونه است. علاوه بر این، مهار کننده های سیکلواکسیژناز-۲ می توانند اعصاب مرکزی را مسدود کرده و خواص تسکین درد از خود نشان دهند.^{۳۰} به علاوه، باید ذکر شود که فلاونوئیدها و روغن فرار بابونه می تواند از لایه های پوست عبور کند.^{۳۱} با توجه به این، مصرف موضعی روغن بابونه برای رسیدن به خواص ضد

استامینوفن استفاده شده توسط بیماران در گروه بابونه، در مقایسه با گروه های دیکلوفناک و دارونما به طور قابل ملاحظه ای کمتر بوده است ($p=0.001$).

نتایج حاصل از ۳ مورد مختلف از پرسشنامه ی WOMAC در جدول شماره ۳ به صورت هفتگی گزارش شده است. نتایج مربوط به آنالیز واریانس با اندازه گیری های مکرر و تست post-hoc، در ادامه ی بررسی و در مقایسه با معیارهای پایه ($p<0.001$ در تمامی موارد)، تفاوت معناداری را در زمینه های درد، عملکرد فیزیکی و خشکی در تمام گروه های مورد مطالعه نشان داده است. با این وجود، با توجه به پرسشنامه ی WOMAC تفاوت معناداری میان گروه ها در خصوص درد، عملکرد فیزیکی و خشکی وجود نداشت (به ترتیب $p=0.53, p=0.23, p=0.72$).

۳-۱- ایمنی و تحمل پذیری

روغن بابونه به خوبی توسط بیماران پذیرفته شد و هیچ گونه عارضه ی ناخواسته ی موضعی یا سیستمیک از بیماران گزارش نشد. به علاوه، در پیگیری مراجعات بعدی هیچ تست فیزیکی غیر طبیعی گزارش نشد.

Table 1
Baseline characteristics (demographic and clinical) of the patients in the 3 arms of the study.

	Chamomile	Diclofenac	Placebo	P Value
Age (years) $\pm$ S.D.	50.57 $\pm$ 7.15	52.68 $\pm$ 7.44	52 $\pm$ 8.94	0.59
Male/female (n)	2/26	7/21	4/24	0.17
Duration (months) $\pm$ S.D.	37.93 $\pm$ 62.54	46.07 $\pm$ 47.35	47.18 $\pm$ 47.96	0.77
Pain (pts) $\pm$ S.D.	10.96 $\pm$ 4.77	11.29 $\pm$ 4.80	11.32 $\pm$ 4.20	0.95
Stiffness (pts) $\pm$ S.D.	4.21 $\pm$ 1.50	4.50 $\pm$ 2.10	4.32 $\pm$ 2.09	0.85
Physical function (pts) $\pm$ S.D.	28.07 $\pm$ 14.18	30.36 $\pm$ 13.96	27.11 $\pm$ 12.83	0.66

Table 2
Number of acetaminophen tablets (500 mg) used in each group of the study.

	Chamomile	Diclofenac	Placebo	P value
Acetaminophen tablets	21.00 $\pm$ 10.35	28.14 $\pm$ 4.90	27.46 $\pm$ 7.10	0.001

علاوه بر این، چندین راه درمانی مکمل و جایگزین وجود دارد که آثار احتمالی آن ها بر استئوآرتریت ارزیابی شده است. درمان های گیاهی استئوآرتریت می تواند به دو گروه اصلی درمان خوراکی و درمان موضعی تقسیم شود، که توسط گروه مطالعاتی کاکرین مطالعه شده است^{۳۶،۳۷}. در ایران تمایل خاصی به سمت استفاده از درمان های گیاهی وجود دارد^{۳۸} و چندین مطالعه اثر آن ها بر استئوآرتریت را به صورت تجربی و آزمایشگاهی ارزیابی کرده اند^{۳۹-۴۸}. به عنوان مثال، ریشه ی سیمفیتوم^{۴۹}، همیشه بهار کوهی^{۵۰}، کپسایسین^{۵۱}، گزنه^{۵۲،۵۳}، مرهم مفاصل (یک داروی ترکیبی طب سنتی)^{۳۳،۳۴} و دو داروی ترکیبی چینی^{۵۴} از مشهورترین داروهای گیاهی موضعی هستند، که آثار مفیدی بر ای استئوآرتریت از خود نشان داده اند. چندین ساز و کار برای این عملکرد وجود دارد، که احتمال می رود به تأثیرات بالینی این فرمولاسیون بستگی داشته باشد. برای مثال، برخی از آن ها به عنوان تحریک کننده ی پوست عمل کرده و سیکلو اکسیژناز ۱ و ۲ و بیومارکرهای پیش التهابی را مهار می کنند. مهار لیپو اکسیژناز و آنزیم های شرکت کننده در تخریب مفصل نیز می تواند اثربخشی برخی داروهای گیاهی موضعی در استئوآرتریت را تشریح نماید^{۵۵}.

با این وجود، محدودیت هایی وجود دارد که قابلیت تعمیم

التهابی و تسکین پذیرفته شده است^{۳۲}. روغن بابونه در چندین مطالعه به عنوان فرمولاسیون های ترکیبی گیاهی برای درمان استئوآرتریت زانو مورد ارزیابی قرار گرفته است، اما مطالعه ای بر روی بررسی اثر روغن بابونه به تنهایی انجام نشده است^{۳۳-۳۵}. این مطالعات آثار مطلوب مخلوط گیاهی حاوی روغن بابونه بر کاهش درد در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو را نشان داده است. یک مطالعه نیز اثر مفید آن بر عملکرد زانوی بیماران را گزارش کرده است. نتیجه ی مطالعه ی حاضر با کارآزمایی های ذکر شده همخوانی دارد. در واقع روغن بابونه نیاز این بیماران به مسکن را کاهش داده و از این رو می توان نتیجه گرفت که در مقایسه با دو گروه دیگر، این گروه درد کمتری را تجربه کرده اند. اگرچه به بیماران قرص استامینوفن داده شد و آن ها مجاز به استفاده از آن برای کنترل درد بودند، اما بیماران دو گروه دیگر، درد خود را با مصرف بیشتر استامینوفن فرو نشانند. با وجود این که تفاوت معناداری میان امتیاز درد WOMAC در بیماران گروه بابونه و گروه های دیگر وجود نداشت، قابل ذکر است که روغن بابونه علاوه بر کمتر بودن هزینه برای بیماران، توانست مشابه دیکلوفناک امتیاز WOMAC را کاهش دهد. ویژگی مقرون به صرفه بودن روغن بابونه با توجه به کاهش نیاز به مصرف مسکن نیز بایستی ذکر شود.

Table 3
Comparison of secondary outcome measures among the 3 groups of the study.

	Chamomile	Diclofenac	Placebo	P value (within groups)	P value (between groups)
Pain					
Baseline	10.96 $\pm$ 4.77	11.29 $\pm$ 4.80	11.32 $\pm$ 4.20	<0.001	0.53
Week 1	8.75 $\pm$ 4.59	8.75 $\pm$ 4.36	9.96 $\pm$ 5.73		
Week 2	8.96 $\pm$ 4.58	7.82 $\pm$ 4.02	9.89 $\pm$ 5.68		
Week 3	8.18 $\pm$ 4.60	8.25 $\pm$ 4.77	9.68 $\pm$ 5.50	<0.001	0.72
Stiffness					
Baseline	4.21 $\pm$ 1.50	4.50 $\pm$ 2.10	4.32 $\pm$ 2.09	<0.001	0.23
Week 1	3.32 $\pm$ 2.02	3.21 $\pm$ 2.38	3.68 $\pm$ 2.48		
Week 2	3.54 $\pm$ 2.13	3.50 $\pm$ 2.40	3.68 $\pm$ 2.63		
Week 3	3.50 $\pm$ 2.19	3.29 $\pm$ 2.34	3.64 $\pm$ 2.41	<0.001	0.23
Physical function					
Baseline	28.07 $\pm$ 14.18	30.36 $\pm$ 13.96	27.11 $\pm$ 12.83	<0.001	0.23
Week 1	25.50 $\pm$ 13.80	26.21 $\pm$ 13.41	26.43 $\pm$ 15.97		
Week 2	27.21 $\pm$ 13.47	25.79 $\pm$ 13.90	26.36 $\pm$ 17.14		
Week 3	25.25 $\pm$ 13.1	24.04 $\pm$ 12.95	24.82 $\pm$ 17.2		

مدت زمان پیگیری درمان، مورد دیگری بود که به عنوان محدودیت در نظر گرفته شد. در واقع استئوآرتریت یک بیماری مزمن است و ما صرفاً تأثیر کوتاه مدت روغن بابونه را بررسی کردیم. اگرچه هدف این مطالعه بررسی اثر این فرمولاسیون موضعی بر استئوآرتریت زانو برای نخستین بار بوده است، اما جمعیت کوچک مورد مطالعه یکی دیگر از محدودیت ها بود که طبق هدف ذکر شده، اندازه ی نمونه به صورت منطقی و قابل قبول از لحاظ آماری، انتخاب گردید. در پایان، نسبت نامناسب بیماران مذکر وارد شده به مطالعه بایستی به عنوان محدودیتی دیگر ذکر شود. در واقع نزدیک به ۱۵/۵٪ از بیماران مذکر بودند، که این خود می تواند قابلیت تعمیم نتایج این مطالعه در بیماران مذکر دارای استئوآرتریت زانو را محدود نماید.

۵- نتیجه گیری

طبق نتایج به دست آمده از این کارآزمایی بالینی شاهددار و تصادفی سازی شده، مصرف موضعی فرمولاسیون سنتی روغن بابونه، نیاز بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو را به ضد دردها کاهش می دهد. علاوه بر این، می تواند آثار مثبتی بر روی درد، عملکرد فیزیکی و خشکی در بیماران داشته باشد. بنابراین پیشنهاد می شود که اثربخشی آن بر روی استئوآرتریت زانو در گروه های با تعداد بیشتر و به مدت طولانی تر بررسی گردد. در پایان نیز بایستی به این موضوع اشاره کرد، که آثار بالقوه ی روغن بابونه بر روی سایر دردهای مفصلی (که در منابع طب سنتی پیشنهاد شده است) می تواند موضوع جالبی برای مطالعات آتی باشد.

نتایج مربوط به مطالعات ذکر شده را تحت تأثیر قرار می دهد. به عنوان مثال، برخی از مطالعات فاقد مقایسه با استاندارد هستند (استاندارد داروی مرسوم برای استئوآرتریت). پیچیدگی فرمولاسیون ها، بالا بودن میزان عوارض ناخواسته، انتخاب پارامترهای فردی به عنوان معیار سنجش نتایج و اندازه ی کوچک گروه های مورد مطالعه، می تواند به عنوان برخی از محدودیت های مربوط به روش کار این مطالعات باشد.

۱-۴- محدودیت های مطالعه

در ابتدا ما نمی توانیم اثربخشی حاصل شده را تنها به بابونه نسبت دهیم. ما از روغن کنجد به عنوان پایه روغنی برای جزء فعال گل بابونه استفاده کردیم. روغن کنجد خاصیت آنتی اکسیدانی، ضد التهابی^{۵۶} و بی حس کنندگی از خود نشان داده است^{۵۷} و آثار مفیدی در داروهای گیاهی مرکب استئوآرتریت زانو دارد^{۴۳}. علاوه بر این، سزآمین به عنوان اصلی ترین جزء فعال روغن کنجد بوده که خاصیت محافظت کنندگی آن از مفصل در مدل استئوآرتریت ارزیابی شده و به اثبات رسیده است^{۵۸}.

با این وجود، هدف مطالعه ی حاضر ارزیابی تأثیر فرمولاسیون موضعی سنتی روغن بابونه است که در منابع طب سنتی ایرانی توصیه شده است و در ایران برای استئوآرتریت زانو به فروش می رسد. بنابراین، ما از روغن کنجد به عنوان یک حامل روغنی مورد قبول برای داروهای روغنی^{۵۹} استفاده کردیم، که در منابع طب سنتی فارسی برای فرمولاسیون های روغنی بابونه پیشنهاد شده است.





REFERENCES

- [1]Hochberg MC,Altman RD,April KT,Benkhalti M,Guyatt G,McGowan J,et al.American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand,hip, and knee.Arthritis Care Res.2012 Apr;64(4):465e74.PubMed PMID:22563589.
- [2]Woolf AD,Pfleger B.Burden of major musculoskeletal conditions.Bull. World Health Organ.2003;81(9):646e56. PubMed PMID:14710506.Pubmed Central PMCID:2572542.
- [3]Altman R,Asch E,Bloch D,Bole G,Borenstein D,Brandt K,et al.Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee.Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association.Arthritis Rheumatism 1986 Aug;29(8):1039e49.PubMed PMID:3741515.
- [4]Ashraf A,Zarei F,Hadianfard MJ,Kazemi B,Mohammadi S, Naseri M,et al.Comparison the effect of lateral wedge insole and acupuncture in medial compartment knee osteoarthritis: a randomized controlled trial.Knee 2014 Mar;21(2):439e44. PubMed PMID:24462108.
- [5]Parment S,Lynn C,Glass RM.JAMA patient page. Osteoarthritis of the knee.Jama 2003 Feb 26;289(8):1068. PubMed PMID:12597762.
- [6]Austrian JS,Kerns RD,Reid MC.Perceived barriers to trying self-management approaches for chronic pain in older persons.J. Am. Geriatrics Soc.2005 May;53(5):856e61.PubMed PMID:15877564.
- [7]Ibrahim SA.Racial variations in the utilization of knee and hip joint replacement:an introduction and review of the most recent literature.Curr.Orthop.Pract.2010 Mar;21(2):126e31. PubMed PMID:21132110.Pubmed Central PMCID:2994413.
- [8]Sarzi-Puttini P,Cimmino MA,Scarpa R,Caporali R, Parazzini F,Zaninelli A,et al.Do physicians treat symptomatic osteoarthritis patients properly? results of the AMICA experience.Seminars Arthritis Rheumatism 2005 Aug;35(Suppl. 1):38e42.PubMed PMID:16084232.
- [9]Sale JE,Gignac M,Hawker G.How "bad" does the pain have to be? A qualitative study examining adherence to pain medication in older adults with osteoarthritis.Arthritis Rheumatism 2006 Apr 15;55(2):272e8.PubMed PMID: 16583418.
- [10]Roosbeh J,Hashempur MH,Heydari M.Use of herbal remedies among patients undergoing hemodialysis.Iran.J. Kidney Dis.2013 Nov;7(6):492e5.PubMed PMID:24241097.
- [11]Hashempur MH,Homayouni K,Ashraf A,Salehi A, Taghizadeh M,Heydari M.Effect of Linum usitatissimum L. (linseed)oil on mild and moderate carpal tunnel syndrome: a randomized,double-blind,placebo-controlled clinical trial. Daru.2014;22:43.PubMed PMID:24887185.Pubmed Central PMCID:4045922.
- [12]Herman CJ,Allen P,Hunt WC,Prasad A,Brady TJ.Use of complementary therapies among primary care clinic patients with arthritis.Prev.Chronic Dis.2004 Oct;1(4):A12.PubMed PMID:15670444.Pubmed Central PMCID:1277952.
- [13]Heydari M,Shams M,Hashempur MH,Zargaran A, Dalfardi B,Borhani-Haghighi A.The origin of the concept of neuropathic pain in early medieval Persia (9th–12th century CE).Acta Med.Hist Adriat 2015 (In press).
- [14]Sina Ibn.(Avicenna).Kitab Al-Qanun Fi Al-Tibb (Canon of Medicine).Hameed,H.A.,(English translation).New Delhi: Jamia Hamdard Printing Press; 1998.
- [15]Shirazi Alavi.Makhzan Al-adviah (The Storehouse of Medicaments).Tehran:Entisharat va Amoozesh Enghelab Press; 2009 (in Persian).
- [16]Srivastava JK,Shankar E,Gupta S.Chamomile:A herbal medicine of the past with bright future.Mol.Med.Rep.2010 Nov 1;3(6):895e901.PubMed PMID:21132119.Pubmed Central PMCID:PMC2995283.Epub 2010/12/07.Eng.
- [17]McKay DL,Blumberg JB.A review of the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (Matricaria recutita L.).Phytotherapy Res.PTR 2006 Jul;20(7):519e30.PubMed PMID:16628544.Epub 2006/04/22.eng.
- [18]Barnes J,Anderson LA,Phillipson JD,Newall CA.Herbal Medicines.Pharmaceutical Press London; 2007.
- [19]Nouri MHK,Abad A.A antinociceptive effect of Matricaria chamomilla on vincristine-induced peripheral neuropathy in mice.Afr.J.Pharm.Pharmacol.2012;6:24e9.
- [20]Hamon N.Herbal medicine.The chamomiles.Can.Pharm. J.1989:612.[21]<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=182.20> (Accessed at 3 May 2015).
- [22]Zargaran A,Faridi P,Daneshamouz S,Borhani-Haghighi A,Azadi A,Hashempur MH,Mohagheghzadeh A.Renovation and standardization of a historical pharmaceutical formulation from Persian Medicine:chamomile oil.Pharm.Hist.(Lond) 2015 (In press).

- [23] Bijlsma JW, Berenbaum F, Lefeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet* 2011 Jun 18;377(9783):2115e26. PubMed PMID:21684382. Epub 2011/06/21. eng.
- [24] Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann. Rheumatic Dis.* 1957 Dec;16(4):494-502. PubMed PMID:13498604. Pubmed Central PMCID: PMC1006995. Epub 1957/12/01. eng.
- [25] Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J. Rheumatology* 1988 Dec;15(12):1833e40. PubMed PMID:3068365. Epub 1988/12/01. eng.
- [26] Srivastava JK, Pandey M, Gupta S. Chamomile, a novel and selective COX-2 inhibitor with anti-inflammatory activity. *Life Sci.* 2009 Nov 4;85(19e20):663e9. PubMed PMID:19788894. Pubmed Central PMCID: PMC2784024. Epub 2009/10/01. eng.
- [27] Ross SM. An integrative approach to eczema (atopic dermatitis). *Holist. Nurs. Pract.* 2003 Jan-Feb; 17(1):56e62. PubMed PMID:12597676. Epub 2003/02/25. eng.
- [28] Drummond EM, Harbourn N, Marete E, Martyn D, Jacquier J, O'Riordan D, et al. Inhibition of proinflammatory biomarkers in THP1 macrophages by polyphenols derived from chamomile, meadowsweet and willow bark. *Phytotherapy research PTR* 2013 Apr;27(4):588e94. PubMed PMID: 22711544. Epub 2012/06/20. eng.
- [29] Zargaran A, Borhani-Haghighi A, Faridi P, Daneshamouz S, Kordafshari G, Mohagheghzadeh A. Potential effect and mechanism of action of topical chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) oil on migraine headache: A medical hypothesis. *Med. Hypotheses* 2014 Nov;83(5):566e9. PubMed PMID:25238714. Epub 2014/09/23. eng.
- [30] Dodick D, Silberstein S. Central sensitization theory of migraine: clinical implications. *Headache* 2006 Nov; 46(4):S182e91. PubMed PMID:17078850. Epub 2006/11/03. eng.
- [31] Merfort I, Heilmann J, Hagedorn-Leweke U, Lippold BC. In vivo skin penetration studies of camomile flavones. *Die Pharm.* 1994 Jul;49(7):509e11. PubMed PMID:8073060. Epub 1994/07/01. eng.
- [32] Albring M, Albrecht H, Alcorn G, Lucker PW. The measuring of the antiinflammatory effect of a compound on the skin of volunteers. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1983 Oct;5(8):575e7. PubMed PMID:6664158. Epub 1983/10/01. eng.
- [33] Soltanian A, Faghihzadeh S, Mehdiabari D, Gerami A, Nasery M, Cheng J. Assessment of marhame-mafasel pomade effect on knee osteoarthritis with non-compliance. *J. Res. Health Sci.* 2009;9(2):19e24. PubMed PMID:23344167. Epub 2009/01/01. eng.
- [34] Soltanian AR, Mehdiabari D, Faghihzadeh S, Naseri M, Gerami A. Mixture of Arnebia euchroma and Matricaria chamomilla (Marhame-Mafasel) for pain relief of osteoarthritis of the knee - a two-treatment, two-period crossover trial. *Archives Med. Sci. AMS* 2010 Dec;6(6):950e5. PubMed PMID: 22427772. Pubmed Central PMCID: PMC3302710. Epub 2010/12/01. eng.
- [35] Tarannum A, Sultana A, Rahman K. Usefulness of polyherbal Unani formulations on Lequesne Algo-Functional Index of knee osteoarthritis: A pretest and posttest evaluation study. *ASL Musculoskeletal Dis.* 2013;1(1):9e14.
- [36] Cameron M, Chrubasik S. Oral herbal therapies for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014;5:CD002947. PubMed PMID:24848732. Epub 2014/05/23. eng.
- [37] Cameron M, Chrubasik S. Topical herbal therapies for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013;5:CD010538. PubMed PMID:23728701. Pubmed Central PMCID: PMC4105203. Epub 2013/06/04. eng.
- [38] Hashempour MH, Heydari M, Mosavat SH, Heydari ST, Shams M. Complementary and alternative medicine use in Iranian patients with diabetes mellitus. *J. Integr. Med.* 2015 (In press).
- [39] Farid R, Rezaieyazdi Z, Mirfeizi Z, Hatef MR, Mirheidari M, Mansouri H, et al. Oral intake of purple passion fruit peel extract reduces pain and stiffness and improves physical function in adult patients with knee osteoarthritis. *Nutr. Res. (New York, NY)* 2010 Sep;30(9):601e6. PubMed PMID:20934601. Epub 2010/10/12. eng.
- [40] Hadipour-Jahromy M, Mozaffari-Kermani R. Chondroprotective effects of pomegranate juice on monoiodoacetate-induced osteoarthritis of the knee joint of mice. *Phytotherapy Research PTR* 2010 Feb;24(2):182e5. PubMed PMID:19504467. Epub 2009/06/09. eng.
- [41] Ashkavand Z, Malekinejad H, Amniattalab A, Rezaei-Golmisheh A, Vishwanath BS. Silymarin potentiates the anti-inflammatory effects of Celecoxib on chemically induced osteoarthritis in rats. *Phytomedicine Int. J. Phytotherapy Phytopharm.* 2012 Oct 15;19(13):1200e5. PubMed PMID:22925727. Epub 2012/08/29. eng.
- [42] Panahi Y, Rahimnia AR, Sharafi M, Alishiri G, Saburi A, Sahebkar A. Curcuminoid treatment for knee osteoarthritis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Phytotherapy Res. PTR* 2014 Nov;28(11):1625e31. PubMed PMID:24853120. Epub 2014/05/24. eng.
- [43] Zahmatkash M, Vafaenasab MR. Comparing analgesic effects of a topical herbal mixed medicine with salicylate in patients with knee osteoarthritis. *Pak. J. Biological Sci. PJB* 2011 Jul 1;14(13):715e9. PubMed PMID:22308653. Epub 2012/02/09. eng.
- [44] Abolhassanzadeh Z, Aflaki E, Yousefi G, Mohagheghzadeh A. Randomized clinical trial of peganum oil for knee osteoarthritis. *J. Evid. Based Complementary Altern. Med.* 2015 Apr;20(2):126e31. PubMed PMID:25654976. Epub 2015/02/07. eng.
- [45] Khadem Haghighian M, Alipoor B, Malek Mahdavi A, Eftekhari Sadat B, Asghari Jafarabadi M, Moghaddam A. Effects of sesame seed supplementation on inflammatory factors and oxidative stress biomarkers in patients with knee osteoarthritis. *Acta Medica Iran.* 2015 Apr;53(4):207e13. PubMed PMID: 25871017. Epub 2015/04/15. eng.
- [46] Ashkavand Z, Malekinejad H, Vishwanath B. Combined action of Silymarin and Celecoxib in modulating inflammatory mediators in osteoarthritis. *Biomed. Prev. Nutr.* 2014;4(4):485e90.
- [47] Nikniaz Z, Ostadrahimi A, Mahdavi R, Ebrahimi AA,

- Nikniaz L. Effects of *Elaeagnus angustifolia* L. supplementation on serum levels of inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in females with knee osteoarthritis. *Complementary Ther. Med.* 2014 Oct;22(5):864e9. PubMed PMID:25440377. Epub 2014/12/03. eng.
- [48] Ebrahimi AA, Nikniaz Z, Ostadrahimi A, Mahdavi R, Nikniaz L. The effect of *Elaeagnus angustifolia* L. whole fruit and medulla powder on women with osteoarthritis of the knee: A randomized controlled clinical trial. *Eur. J. Integr. Med.* 2014;6(6):672e9.
- [49] Grube B, Grunwald J, Krug L, Staiger C. Efficacy of a comfrey root (*Symphyti offic. radix*) extract ointment in the treatment of patients with painful osteoarthritis of the knee: results of a double-blind, randomised, bicenter, placebo-controlled trial. *Phytotherapy Int. J. Phytotherapy Phytopharm.* 2007 Jan;14(1):2e10. PubMed PMID:17169543. Epub 2006/12/16. eng.
- [50] Widrig R, Suter A, Saller R, Melzer J. Choosing between NSAID and arnica for topical treatment of hand osteoarthritis in a randomised, double-blind study. *Rheumatol. Int.* 2007 Apr;27(6):585e91. PubMed PMID:17318618. Epub 2007/02/24. eng.
- [51] Kosuwon W, Sirichatiwapee W, Wisanuyotin T, Jeeravipoolvarn P, Laupattarakasem W. Efficacy of symptomatic control of knee osteoarthritis with 0.0125% of capsaicin versus placebo. *J. Med. Assoc. Thail. Chotmai Thangphaet* 2010 Oct;93(10):1188e95. PubMed PMID:20973322. Epub 2010/10/27. eng.
- [52] Randall C, Randall H, Dobbs F, Hutton C, Sanders H. Randomized controlled trial of nettle sting for treatment of base of-thumb pain. *J. R. Soc. Med.* 2000 Jun;93(6):305e9. PubMed PMID:10911825. Pubmed Central PMCID:PMC1298033. Epub 2000/07/27. eng.
- [53] Randall C, Dickens A, White A, Sanders H, Fox M, Campbell J. Nettle sting for chronic knee pain: a randomised controlled pilot study. *Complementary Ther. Med.* 2008 Apr;16(2):66e72. PubMed PMID:18514907. Epub 2008/06/03. eng.
- [54] Wang X, Cao Y, Pang J, Du J, Guo C, Liu T, et al. Traditional chinese herbal patch for short-term management of knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Evid. Based Complementary Altern. Med. eCAM* 2012;2012:171706. PubMed PMID:22454655. Pubmed Central PMCID:PMC3292236. Epub 2012/03/29. eng.
- [55] Cameron M, Gagnier JJ, Little CV, Parsons TJ, Blumle A, Chrubasik S. Evidence of effectiveness of herbal medicinal products in the treatment of arthritis. Part I: Osteoarthritis. *Phytotherapy Res. PTR* 2009 Nov;23(11):1497e515. PubMed PMID:19856319. Epub 2009/10/27. eng.
- [56] Nekuzad N, Ashke Torab T, Mojab F, Alavi-Majd H, Azadeh P, Ehtejab G. Effect of external use of sesame oil in the prevention of chemotherapy-induced phlebitis. *Iran. J. Pharm. Res. IJPR* 2012 Fall;11(4):1065e71. PubMed PMID:24250538. Pubmed Central PMCID:PMC3813153. Epub 2013/11/20. eng.
- [57] Heydari M, Homayouni K, Hashempour MH, Shams M. Topical *Citrullus colocynthis* in painful diabetic neuropathy: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *J. Diabetes* 2015 Mar 20. PubMed PMID:25800045. Epub 2015/03/25. Eng.
- [58] Phitak T, Pothacharoen P, Settakorn J, Poompimol W, Caterson B, Kongtawelert P. Chondroprotective and anti-inflammatory effects of sesamin. *Phytochemistry* 2012 Aug;80:77e88. PubMed PMID:22704650. Epub 2012/06/19. eng.
- [59] Hamed A, Zarshenas MM, Sohrabpour M, Zargaran A. Herbal medicinal oils in traditional Persian medicine. *Pharm. Biol.* 2013 Sep;51(9):1208e18. PubMed PMID:23746335. Epub 2013/06/12. eng.



ارزیابی تأثیر تدابیر و توصیه های طب سنتی ایرانی بر یبوست عملکردی مزمن در مقایسه با داروی کلاسیک لاکتولوز: یک کار آزمایی بالینی تصادفی سازی شده

Assessment of the impacts of traditional Persian medical schemes and recommendations on functional chronic constipation compared to a classic medicine lactulose, a randomized clinical trial

Journal of Complementary and Integrative Medicine (2015)

Seyed Morteza Emami Alorizi, Mohammad Reza Fattahi, Seyed Ahmad Saghebi, Alireza Salehi, Hossein Rezaeizadeh, Majid Nimrouzi and Mohammad M. Zarshenas

ترجمه: شقایق احمدی

چکیده

پیش زمینه: در نسخه های خطی طب سنتی ایرانی (TPM) به تدابیر و توصیه های بی شماری برای اصلاح شیوه ی زندگی و هم چنین به کارگیری داروهای طبیعی به منظور درمان یبوست مزمن اشاره شده است. هدف از مطالعه ی حاضر، مقایسه ی تأثیر برخی از این توصیه ها و لاکتولوز بر روی یبوست عملکردی مزمن بود.

روش ها: ۱۰۰ بیمار به صورت تصادفی سازی بلوکی ثبت نام شدند. به مدت سه ماه تدابیر و توصیه های طب سنتی ایرانی به عنوان گروه مداخله در مقابل لاکتولوز به عنوان گروه شاهد، با پیگیری های هفتگی از طریق یک پرسش نامه ی استاندارد ارزیابی شدند. تعداد دفعات دفع، مدفوع سفت، دفع دردناک، احساس اجابت مزاج ناقص، احساس انسداد آنورکتال و مانورهای دستی به عنوان مقیاس های نهایی در نظر گرفته شدند.

نتایج: هشتاد و شش بیمار (۴۲ نفر در گروه طب سنتی ایرانی و ۴۴ نفر در گروه لاکتولوز) تا پایان مطالعه حضور داشتند. میانگین تعداد دفعات دفع هفتگی در ۰، ۴، ۸ و ۱۲ هفته از درمان در گروه تدابیر طب سنتی به ترتیب برابر با $1/79 \pm 1/76$ ، $0/89 \pm 2/88$ ، $1/05 \pm 2/95$ و $1/11 \pm 2/93$ و در گروه لاکتولوز به ترتیب برابر با $1/67 \pm 2/41$ ، $0/90 \pm 2/57$ ، $0/91 \pm 2/84$ و $1/00 \pm 2/77$ بود ($p=0.10, 0.11, 0.60, 0.51$). با توجه به این که برخی از بیماران از ملاک های رم III برای یبوست خارج شده بودند، در پایان روند آزمایش سی و دو بیمار (۷۶/۲٪) در گروه تدابیر طب سنتی و بیست و چهار بیمار (۵۴/۵٪) در گروه لاکتولوز درمان شدند ($p=0.04$). در گروه تدابیر طب سنتی هیچ گزارشی از آثار ناخوشایند داده نشد، در حالی که در گروه لاکتولوز هفت مورد نفخ شکم دیده شد ($p=0.02$).

نتیجه گیری: تدابیر مطالعه شده به اندازه ی لاکتولوز که یک استاندارد طلایی برای مدیریت یبوست است، سودمند بودند. نتایج نشان دادند که تدابیر طب سنتی ایرانی همانند اصلاح شیوه ی زندگی به مدت حداقل سه ماه می تواند به عنوان رویکردهای ارزان و قابل دسترس برای درمان یبوست معرفی شوند.

کلمات کلیدی: کار آزمایی بالینی، یبوست، لاکتولوز، طب سنتی ایرانی



دکتر فرهاد اجتهادی
فوق تخصص گوارش و کبد
استادیار گروه داخلی
دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دیدگاه

استفاده می شود، تجویز گردیده است. بیمارانی که از داروهای محرک دستگاه گوارش استفاده می کردند، بیماران قلبی، کلیوی و کبدی و هم چنین مادران باردار و شیرده از بررسی خارج گردیده اند. در طول مدت ۱۲ هفته درمان، بیماران هر دو گروه تحت پیگیری منظم قرار داشته اند.

توصیه های غذایی طب سنتی ایرانی شامل جویدن کامل لقمه، وجود ۳ وعده ی غذایی، وجود یک نوع غذا در هر وعده و پرهیز از وعده های غذایی سنگین، آرامش جهت هضم غذا، عدم نوشیدن مایعات در زمان خوردن غذا، عدم مصرف آب سرد و مایعات در زمان ناشتا بودن، مصرف ماست و سالاد در طول روز و جدا از وعده های غذایی، پرهیز از غذاهای سرخ شده و پر نمک، مصرف گوشت مرغ و گوسفند، مصرف روغن زیتون، مصرف شیر گرم و عسل و خوردن سوپ قبل از وعده ی اصلی غذایی بوده است.

در طول ۱۲ هفته درمان، از لحاظ دفعات و قوام مدفوع، احساس دفع ناکامل و یا دردناک و احساس نیاز به خروج مدفوع با دست، میان دو گروه تفاوت معناداری یافت نشده است. هم چنین گزارشی از نفخ شکمی که شکایت شایعی در مصرف لاکتولوز است، در بیمارانی که تحت درمان توصیه های غذایی طب سنتی ایرانی بوده اند، وجود نداشته است.

بر اساس نتایج این بررسی، نتایج مثبت حاصل از توصیه های غذایی طب سنتی ایرانی به تدریج ایجاد می شوند، هر چند که در نهایت تأثیر مثبت درمانی مشابه لاکتولوز می گردد و در عین حال فاقد عوارض جانبی عمده لاکتولوز مانند نفخ شکمی است.

نتایج مثبت این بررسی، تأکیدی بر اهمیت و کارایی روش های درمانی غیر دارویی و نقش مؤثر تصحیح آداب مصرف غذا و مایعات در بیماران مبتلا به یبوست مزمن می باشد.

یبوست به صورت کاهش تعداد دفعات اجابت مزاج به کمتر از ۳ بار در هفته، به عنوان یکی از شایع ترین شکایات گوارشی بیماران شناخته می شود. تشخیص یبوست مزمن عملکردی، پس از بررسی و رد کردن علل ثانویه ی یبوست و براساس معیارهای رم III صورت می گیرد. درمان یبوست مزمن بر اساس مجموعه ای از روش های درمانی شامل آموزش بیماران، تغییر عادات غذایی، تغییر رژیم غذایی و استفاده از درمان های دارویی می باشد^۱.

رژیم غذایی حاوی فیبر، سبزیجات و میوه های تازه به همراه مصرف آب و فعالیت بدنی مناسب در بسیاری از موارد باعث بهبود یبوست می گردد. استفاده از ترکیبات افزایش دهنده ی حجم مدفوع نظیر پسیلیوم (اسفرزه) و هم چنین ترکیب گیاهی سنا (مسهل تحریکی)، در درمان یبوست مزمن مصرف کاربردی فراوانی دارند.

داروهایی مانند پلی اتیلن گلیکول (PEG) و لاکتولوز به دلیل این که در روده جذب نمی شوند، به صورت اسموتیک باعث ایجاد اسهال می شوند. لاکتولوز ترکیب قندی دی ساکاریدی است که تحت تأثیر آنزیم های روده متابولیزه نشده و در نتیجه با جذب آب باعث ایجاد اسهال می شود. مهم ترین عارضه ی جانبی لاکتولوز، ایجاد نفخ شکمی است که از این لحاظ، ترکیبات پلی اتیلن گلیکول بر آن مزیت نسبی دارند^{۲،۳}. داروی بیزاکودیل نیز با تغییر انتقال الکترولیت در مخاط روده و هم چنین افزایش حرکت روده باعث ایجاد اسهال شده و در درمان یبوست از آن استفاده می شود.

در مطالعه ی حاضر، بیمارانی که بر اساس معیارهای رم III دارای یبوست مزمن بوده اند، به ۲ گروه تقسیم شده اند. یک گروه از توصیه های غذایی طب سنتی ایرانی استفاده کرده اند و در گروه دیگر داروی لاکتولوز که در درمان یبوست مزمن

منابع:

1. Paré P, Fedorak RN. Systematic review of stimulant and nonstimulant laxatives for the treatment of functional constipation. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014;28(10):549-57.
2. Bielefeldt K, Levinthal DJ, Nusrat S. Effective Constipation Treatment Changes More Than Bowel Frequency: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of neurogastroenterology and motility*. 2016;22(1):31-45. Epub 2016/01/01.
3. Lacy BE, Levenick J, Crowell M. Recent advances in the management of difficult constipation. *Current gastroenterology reports*. 2012;14(4):306-12. Epub 2012/06/05.

مقدمه

بدون استفاده از دارو، از نسخه های خطی پزشکی سنتی ایرانی به جای مانده است.^{۱۴}

مطالعه ی حاضر سعی دارد تا به صورت بالینی به ارزیابی و مقایسه ی تأثیر توصیه های عمومی دیدگاه های سنتی ایرانی با لاکتولوز که درمانی رایج است، بپردازد.

مواد و روش ها

محیط مطالعه

این کارآزمایی در درمانگاه شهید مطهری شیراز (از ۶ می ۲۰۱۴ تا ۲۱ دسامبر ۲۰۱۴) انجام شد. این مطالعه توسط کمیته ی اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی مشهد (کد ۹۲۲۴۰۵) پذیرفته شد و در IRCT (ID:IRCT2014031016925N1) ثبت شد.

بیماران و تصادفی سازی

حجم نمونه با توجه به مطالعات گذشته و به کارگیری تصادفی سازی بلوکی محاسبه شد.^{۱۵،۱۶} بیماران در دو گروه موازی ثبت نام شدند، که یکی از آن ها توصیه های شیوه ی زندگی بر اساس طب سنتی ایرانی از جمله پیشگیری و تدابیر سلامت را دریافت کردند (جدول ۱) و گروه دیگر به مدت ۱۲ هفته شربت لاکتولوز را مصرف کردند. تمام شرکت کنندگان پیش از ثبت نام مطلع شده بودند و به آن ها یک رضایت نامه ی کتبی غیر رسمی داده شده بود. آن ها پس از معاینه

از لحاظ بالینی، تعداد کم دفعات دفع و تأخیر غیر عمد در تخلیه ی روده به مدت ۲ هفته یا بیشتر که همراه با مشکلاتی در حرکات روده باشد، به عنوان یبوست تعریف می شود.^۱ تقریباً ۱۶٪ از کل جامعه ی جهانی تحت تأثیر چنین حالتی هستند.^۲ مطالعات اپیدمیولوژی نشان دهنده ی فراوانی بالای یبوست در ایران هستند.^۳ با توجه به پارامترهای رفتارشناسی، این وضعیت ناشی از مصرف ناکافی مایعات یا فیبر، داروهای معین و افزایش سن و هم چنین اختلال در عملکرد آنورکتال یا عبور از روده ی بزرگ، اختلالات معده ای-روده ای عصبی و بیماری های سیستمیک مختلف می باشد.^۴ بیماران مبتلا به یبوست معمولاً از دفع دردناک مدفوع همراه با فشار و اجابت مزاج ناقص به همراه احساس پر بودن روده ی بزرگ و نفخ شکم شکایت دارند.^۵

مطالعات پیشین، داروهای بی شماری را برای تسکین نشانه های این عارضه نشان می دهند. با این وجود، هیچ درمانی به صورت قطعی برای یبوست مشخص نشده است.^۶ درمان های مؤثر و علامتی رایج شامل مصرف پسلیوم، لاکتولوز، پلی اتیلن گلیکول (PEG)، منیزیم هیدروکسیدها، لوبیپروستون و بیزاکودیل و هم چنین جراحی است، اما به آن ها محدود نمی شود.^{۷،۸} در بیماران مبتلا به یبوست، مصرف ملین های خوراکی و فیبرها به میزان درمان های رایج مهم هستند.^۹

قابل توجه است که این عارضه بایستی کاملاً با توجه به مشخصات فرد با توجه به عوارض موجود و هم چنین شرایط شناخته شده درمان گردد.^{۱۰}

در نسخه های خطی طب سنتی ایرانی، یبوست و رویکردهای درمانی مربوط به آن به شکل گسترده ای مورد بحث قرار گرفته اند.^{۱۱} رویکردهای طب سنتی ایرانی برای چنین عارضه هایی پیشگیری و مراقبت از سلامتی را بر هر نوع درمان دارویی مقدم می دانند.^{۱۲} مزاج بیمار و شخصی سازی بسیار مورد توجه پزشکان قدیم ایران بوده است. امروزه نیز درمان های سنتی بیماری ها به این مقوله کاملاً توجه دارند.^{۱۲،۱۳} توصیه ها و تدابیر پزشکی بی شماری در مورد حفظ سلامت و بهبود اعضای عملکردی بدن

Table 1: Recommendations from traditional Persian medicine.

No. Rule title

- 1 Chew the food until it is almost a liquid.
- 2 Have three regular meals per day.
- 3 Relax between meals and allow time for digestion.
- 4 Do not drink water or any other drinks near, within and just after meals.
- 5 Do not drink cold water or any other drinks when fasting in the morning.
- 6 Have one type of food for each meal.
- 7 Fruits, yogurt and salads should be only eaten during the day, and not within a meal.
- 8 The best kinds of meats could be selected as chickens or lamb kebab.
- 9 Have 1-2 table spoonful olive oil with salads.
- 10 Avoid overeating of foods such as eggplant, lentil, tomato, cabbage, mushroom and beef.
- 11 Preferably, drink warm milk with a spoon of honey
- 12 Take light starters such as soups prior to the main course in a meal.
- 13 Avoid fries, chili or salty foods.
- 14 Avoid heavy meals.

Table 2: Inclusion criteria for diagnosis of functional constipation.^a

1. Must include two or more of the following:
 - a. Straining during at least 25% of defecations
 - b. Lumpy or hard stools in at least 25% of defecations
 - c. Sensation of incomplete evacuation for at least 25% of defecations
 - d. Sensation of anorectal obstruction/blockage for at least 25% of defecations
 - e. Manual maneuvers to facilitate at least 25% of defecations
 - f. Fewer than three defecations per week
2. Loose stools are rarely present without the use of laxatives
3. Insufficient criteria for irritable bowel syndrome

^aCriteria fulfilled for the last 3 months with symptoms onset at least 6 months prior to diagnosis.

Table 3: Scoring system for stool frequency, hard stool, painful defecation, sensation of incomplete evacuation, sensation of anorectal obstruction and manual maneuvers.

- 0 = Never or rarely
 1 = Sometimes
 2 = Often
 3 = Most of the time
 4 = Always

تمام شرکت کنندگان خواسته شد تا در صورت تشدید عدم تحرک روده برای بیش از یک هفته یا رویارویی با هر نوع عارضه ی دیگر، به پزشک کشیک مراجعه کنند. در پایان هر هفته، مصاحبه ای با هر شرکت کننده صورت گرفت. بیماران پس از ۲ هفته مجدداً ویزیت شدند و متعاقباً نمودارهای مربوط به آن ها مورد بازبینی قرار گرفت. پاسخ به درمان هر هفته به صورت بهبود یبوست یعنی حداقل سه مرتبه تحرک روده، نبود مدفوع سفت و دفع دردناک، نبود احساس اجابت مزاج ناقص یا انسداد آنورکتال و هم چنین نبود مانورهای دستی در نظر گرفته می شد. بیمارانی که به مدت ۷ روز تحرک روده نداشتند یا مدفوع به هم فشرده ای پیدا کرده بودند، در هر مرحله ای از مداخله که بودند، از مطالعه کنار گذاشته شدند. پیامدهای ثانویه به شرایطی اختصاص داده شد، که بیماران در پایان مطالعه با ملاک های رم III تطابق نداشتند. شیوع و شدت تأثیرات ناخواسته ی معده ای-روده ای یا شرایط ناخوشایند مانند نفخ و درد زیر شکم در پایان هفته های چهارم، هشتم و دوازدهم درمان مشاهده گردید.

توسط فوق تخصص بیماری های دستگاه گوارش و تشخیص یبوست مزمن (ایدیوپاتیک) عملکردی ارجاع داده شده بودند. در مجموع، در این مطالعه ۱۰۰ شرکت کننده از هر دو جنس (۸۰-۱۸ ساله) ثبت نام شدند.

معیارهای ورود و خروج از مطالعه

تمام بیماران شرکت داده شده از یبوست مزمن عملکردی رنج می بردند. تشخیص یبوست مزمن عملکردی با توجه به داشتن دو یا چند ملاک از ملاک های رم III برای این عارضه که حداقل ۳ ماه تداوم داشته اند، صورت گرفت (جدول ۲). فقدان ملاک های رم III برای سندروم روده ی تحریک پذیر نیز در نظر گرفته شد. به علاوه، به منظور تأیید یبوست مزمن معاینه ی فیزیکی کامل برای

هر بیمار انجام شد. از سوی دیگر، بیمارانی که به طور همزمان داروهایی که بر عادات روده تأثیرگذار هستند را مصرف می کردند، بیمارانی که از ناهنجاری های عضوی مانند ناهنجاری های شدید انسدادی کلیه، قلب یا کبد و مشکلات عصبی رنج می بردند و هم چنین زنان باردار یا شیرده از مطالعه کنار گذاشته شدند. برای بیماران بالای ۴۵ سال، حذف مواردی از یبوست که پس از بیماری روده بزرگ عارض شده بود و به وسیله ی کولونوسکوپی یا تنقیه باریوم در ۵ سال گذشته به تأیید رسیده بود، نیز لحاظ گردید.

پیامدهای اولیه و ثانویه

نسبت بیمارانی که به درمان پاسخ دادند، به عنوان پیامد اولیه در نظر گرفته شد. در هنگام ثبت نام، سابقه ی کامل و دقیق بیماران اخذ شد و معاینه ی فیزیکی کامل و دقیقی از آن ها انجام گرفت. تعداد دفعات دفع، دفع دردناک، مدفوع سفت، مانورهای دستی، احساس اجابت مزاج ناقص و انسداد آنورکتال (سیستم امتیازدهی رم III، جدول ۳) به صورت هفتگی طی دوره ی کارآزمایی ثبت می شدند. از

مداخلات

شربت لاکتولوز برای گروه شاهد در نظر گرفته شد. این دارو به صورت محلول تجویز گردید، که به شکل شربت محتوی ۱۰ گرم لاکتولوز که در ۱۵ میلی لیتر آب رقیق شده است، موجود می باشد (لاکتولوز، داروسازی سبحان، تهران، ایران). حداکثر دوز تجویزی روزانه ی لاکتولوز ۶۰ میلی لیتر بود، که به سه دوز مساوی تقسیم شد. در پایان هر هفته نیز بیماران اجازه داشتند تا میزان تجویزی دارو را با توجه به میزان اثربخشی و تحمل دارویی آن تغییر دهند. طی این مطالعه، هیچ درمان دیگری برای یبوست مجاز نبود. بیماران گروه مورد هیچ دارویی دریافت نکردند. به بیماران این گروه تنها دستورالعمل ها و توصیه های عمومی طب ایرانی داده شد (جدول ۱).

ارزیابی اثربخشی و تحمل دارویی

تأثیر بالینی و تحمل پذیری دارو با به کارگیری کارت هایی که بیماران می بایست به صورت هفتگی با استفاده از آن ها تعداد دفعات دفع و علائم مربوطه مانند دفع دردناک مدفوع، مدفوع سفت، احساس اجابت مزاج ناقص، انسداد آنورکتال و مانورهای دستی را گزارش می دادند، ارزیابی گردید. هر علامت همراه با امتیازی که در گستره ی ۰ تا ۴ قرار داشت (جدول ۳) ثبت می شد. پیشرفت کلی و تحمل نسبت به درمان در هفته ۰، هفته های ۴، ۸ و ۱۲ بدون در نظر گرفتن قطع دارو



ارزیابی شد. با اخذ موافقت بیماران، پس از ۲ هفته ی اول، دارو برای ۲ هفته ی دیگر ادامه داده شد.

ممنوعیت های غذایی

طی این مطالعه، از بیماران تحت درمان با لاکتولوز خواسته شد تا رژیم عادی خود را ادامه دهند. در مقابل، از شرکت کنندگان گروه تحت مداخله خواسته شد تا رژیم غذایی خود را همگام با توصیه های طب سنتی ایرانی پیش ببرند. تدابیر و توصیه های طب سنتی ایرانی با استفاده از پرسش نامه ای که روزانه توسط بیماران این گروه پر می شد، ارزیابی گردید و به صورت هفتگی پیگیری شد.

پیگیری

به منظور ارزیابی تأثیر طولانی مدت و ایمن بودن درمان، شرکت کنندگان پس از اتمام کارآزمایی نیز می توانستند از فرصت ادامه ی مصرف لاکتولوز یا تدابیر طب سنتی ایرانی برای ۲ هفته ی دیگر برخوردار باشند. در صورت نیاز، اثربخشی بالینی و تحمل پذیری به صورت هفتگی ارزیابی گردید و برای تمام بیماران حق ملاقات اضطراری با متخصص دستگاه گوارش یا انجام تست های آزمایشگاهی در نظر گرفته شد.

اندازه گیری

در هنگام انتخاب، وزن و قد تمام بیماران به منظور اندازه گیری شاخص توده ی بدنی (BMI) اندازه گیری شد.

روش های آزمایشگاهی

تحلیل آماری با استفاده از SPSS نسخه ۱۵ انجام شد. مقادیر برای اطلاعات کمی به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار و برای اطلاعات کیفی به صورت تعداد (درصد) یا دامنه ی بین چارکی / میانه (MED/IQR) ارایه گردید. تحلیل آماری شامل تعیین میانگین $\pm$ انحراف معیار و آزمون من ویتنی با سطح معناداری ۵٪ بود.

نتایج

در این مطالعه، ابتدا ۱۵۸ شرکت کننده ثبت نام شدند. از میان این بیماران، ۱۰۰ مورد (۲۹/۱۰٪ مرد) که دارای معیارهای رم III برای یبوست بودند، در این بررسی شرکت داده شدند. چهارده بیمار رضایت خود را پس گرفتند و ادامه ندادند. در مجموع، ۸۶ بیمار (لاکتولوز: ۴۴ و طب سنتی ایرانی: ۴۲) روند آزمایش را ادامه دادند و مطالعه را به اتمام رساندند (نمودار ۱، نمودار کانسورت). سن شرکت کنندگان بین ۱۸ و ۸۰ سال بود (میانگین سن لاکتولوز: $46/31 \pm 15/53$ ، تدابیر طب سنتی

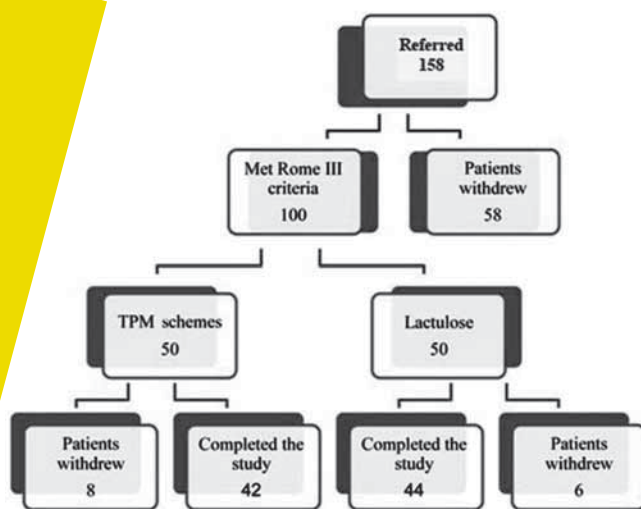


Figure 1: Algorithm of patients entering method to the project.

Table 4: Baseline characteristics in lactulose and TPM schemes groups.

Variable	Lactulose (n = 50)	TPM schemes (n = 50)	p-Value
Age (mean ± SD)	46.32 ± 15.52	41.45 ± 17.01	0.11
BMI (mean ± SD)	25.60 ± 4.88	25.68 ± 4.62	0.94
Sex – male (number, %)	(12) 27.3%	(13) 31.0%	0.71

Table 5: Comparison of stool frequency, hard stool, painful defecation, sensation of incomplete evacuation and anorectal obstruction, manual maneuvers in lactulose and TPM schemes groups in weeks follow-up.

Frequency/Week	Groups	Week 0	Week 4	Week 8	Week 12
Stool frequency	A	2.41 ± 1.67	2.57 ± 0.90	2.84 ± 0.91	2.77 ± 1.01
	B	1.76 ± 1.79	2.88 ± 0.89	2.95 ± 1.06	2.93 ± 1.11
	p-Value	0.10	0.10	0.60	0.51
Hard stool	A	3.30 ± 0.98	1.59 ± 1.04	1.57 ± 0.87	1.41 ± 0.97
	B	3.07 ± 1.18	1.62 ± 1.08	1.64 ± 0.91	1.33 ± 1.20
	p-Value	0.43	0.89	0.97	0.43
Painful defecation	A	3.09 ± 1.19	1.25 ± 1.04	1.30 ± 0.90	0.98 ± 0.93
	B	2.86 ± 1.28	1.21 ± 1.16	1.24 ± 1.01	1.07 ± 1.11
	p-Value	0.32	0.78	0.60	0.88
Incomplete evacuation sensation	A	2.68 ± 1.33	1.45 ± 1.30	1.43 ± 1.02	1.20 ± 1.05
	B	2.74 ± 1.13	1.45 ± 1.11	1.43 ± 1.06	1.31 ± 1.28
	p-Value	0.97	0.86	0.88	0.89
Anorectal obstruction sensation	A	1.70 ± 1.50	1.39 ± 1.24	1.18 ± 0.95	1.07 ± 1.09
	B	1.33 ± 1.32	1.29 ± 1.11	1.36 ± 1.01	1.02 ± 1.24
	p-Value	0.28	0.77	0.56	0.63
Manual maneuvers	A	1.39 ± 1.47	0.61 ± 1.04	0.61 ± 0.94	0.41 ± 0.69
	B	1.38 ± 1.49	0.60 ± 0.91	0.67 ± 1.05	0.71 ± 1.15
	p-Value	0.94	0.85	0.98	0.36

A, lactulose group; B, TPM schemes group.

از ملاک های رم III خارج شده اند و به درمان پاسخ داده بودند، از لحاظ آماری هیچ تفاوت معناداری میان دو گروه مشاهده نشد. در پایان روند آزمایش، سی و دو نفر (۷۶/۲٪) از بیماران در گروه تدابیر طب سنتی ایرانی و ۲۴ نفر (۵۴/۵٪) در گروه لاکتولوز به درمان پاسخ دادند ($p=0.043$). این پیامد نشان داد که گروه تدابیر طب سنتی ایرانی نتایج مؤثرتری دارند (نمودار ۴).

ایرانی: ۴۱/۴۵ ± ۱۷/۰۱). پیش از مداخله هیچ تفاوت آماری بر اساس نمودارها و ملاک های رم III میان دو گروه یافت نشد. در پایان روند آزمایش، هیچ تفاوت معناداری از لحاظ تعداد دفعات دفع، مدفوع سفت، دفع دردناک، احساس اجابت مزاج ناقص، انسداد آنورکتال و مانورهای دستی میان دو گروه مشاهده نشد (جدول ۵، نمودارهای ۲ و ۳). تا هفته ی ۱۱، با در نظر گرفتن بیمارانی که در پایان مطالعه

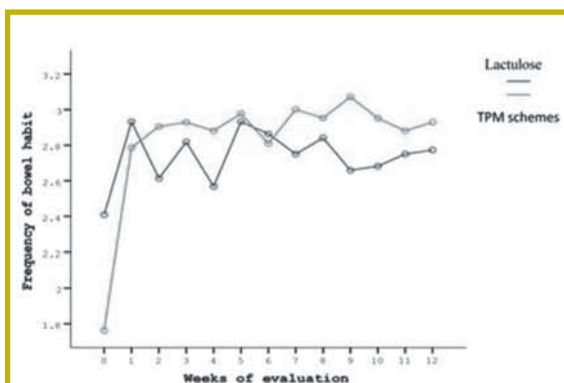


Figure 2: Difference between frequency of bowel habit in both groups (Lactulose and Schemes) for twelve weeks follow-up.

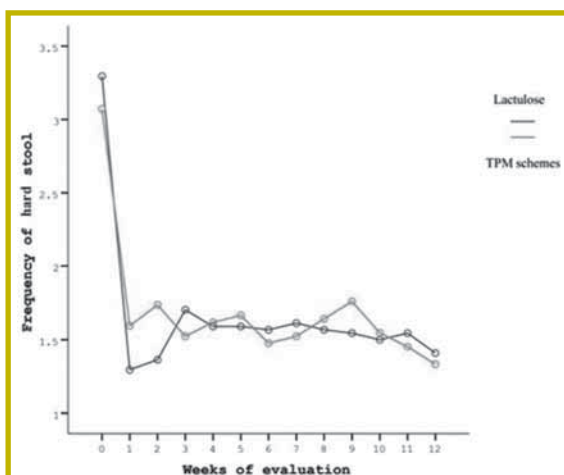


Figure 3: Difference between hard stool frequency in both groups (Lactulose and Schemes) for twelve weeks follow-up.

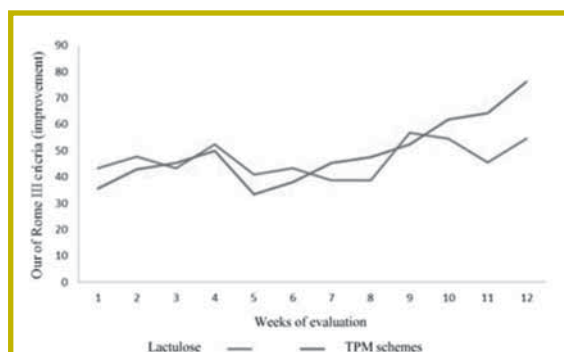


Figure 4: The comparison between two groups in regard of the patients who did not meet the Rome III criteria at the end of the 12th week of evaluation (Improvement) ($p = 0.04$).

در پایان مطالعه، همبستگی میان نارضایتی و عوارض جانبی با توجه به تأثیرات ناخواسته ارزیابی شد. نفخ به عنوان عارضه ی جانبی اصلی توسط هیچ یک از بیماران (۰/۰٪) در گروه تدابیر طب سنتی ایرانی گزارش نشد و توسط ۷ نفر (۱۵/۹٪) از بیماران در گروه لاکتولوز گزارش شد. از لحاظ آماری تفاوت میان این گروه ها معنادار بود ($p=0.017$).

بحث

بیوست یک عارضه ی رایج و فاقد روش های درمانی رضایت بخش است^{۱۷}. در تمام جهان، سیستم های گوناگون پزشکی سنتی دارای درمان های بومی هستند که راهبردهای درمانی بسیاری را برای این ناهنجاری معرفی کرده و به کار برده اند^{۱۸}. هدف اولیه ی این مطالعه، مقایسه ی اثربخشی، پذیرش و هم چنین تأثیر گذاری مقرون به صرفه ی تدابیر و توصیه های اشاره شده در نسخه های خطی سنتی طب ایرانی برای اصلاح شیوه ی زندگی (سلامت پیشگیرانه و شفابخش)، در مقابل لاکتولوز به عنوان یک درمان مرسوم برای بیوست بود. تعداد دفعات دفع، مدفوع سفت، دفع دردناک، احساس اجابت مزاج ناقص، انسداد آنورکتال، مانورهای دستی در ابتدای مطالعه و هم چنین هفته های چهارم، هشتم و دوازدهم مورد ارزیابی قرار گرفتند.

با مراجعه به جدول ۴، متغیرهای توزیع سن و شاخص توده ی بدنی و جنسیت و اقامت میان هر دو گروه مشابه بودند. از سوی دیگر، هر دو گروه پیش از مداخله از لحاظ آماری مشابه بودند. در مطالعه ی حاضر، تفاوت میان تدابیر طب سنتی ایرانی و لاکتولوز از لحاظ مدفوع سفت، دفع دردناک، احساس اجابت مزاج ناقص، احساس انسداد آنورکتال و تعداد دفعات مانورهای دستی معنادار نبود. با این وجود، تعداد بیمارانی که ملاک های رم III را رعایت نکردند و به درمان در گروه تدابیر طب سنتی ایرانی پاسخ دادند، بیش از تعداد بیماران گروه لاکتولوز بود. اگر چه در چند هفته ی ابتدایی مداخله، لاکتولوز عملکرد بسیار سریع تری داشت، اما در پایان مطالعه تأثیر گروه طب سنتی ایرانی به همان اندازه ی گروه لاکتولوز بود.

لاکتولوز عموماً توسط فلور باکتری های روده ی بزرگ متابولیز می شود تا زنجیره ی کوتاه اسیدهای چرب را تولید کند. بر این منوال، تأثیر ملین همراه با تولید قابل توجه گازها از جمله منواکسید کربن، متان و هیدروژن خواهد بود. تصور می شود که اکثر عوارض جانبی رایج منسوب به لاکتولوز

مانند درد زیر شکمی، نفخ و گاز شکم از تخمیر درون روده ی بزرگ ناشی می گردد^{۱۹-۲۱}. در میان داروهای خوراکی، ملین ها با فراوانی بالایی میان بیماران مبتلا به بیوست مورد استفاده

دسترس بوده و هم چنین روش های ارزان تری هستند. به علاوه، ترکیب درمان های قراردادی با تدابیر مذکور می تواند در زمان کافی مفید باشد.^{۲۷،۲۸} در دوره ی پیگیری، تأثیر لاکتولوز به تدریج کاهش یافت. در مقابل، اثر تدابیر طب سنتی ایرانی برای ۲ ماه دیگر نیز همچنان پایدار بود.

محدودیت ها

توصیه ها و تدابیر از نقطه نظر طب سنتی ایرانی در مقایسه با لاکتولوز در درمان یبوست مؤثر شناخته شدند. اگرچه تأثیر تدابیر طب سنتی ایرانی در درمان یبوست به سرعت لاکتولوز نبود، اما در درازمدت بسیار تأثیر گذارتر بود.

نتیجه گیری

مطالعه ی ما نشان داد که توصیه ها و تدابیر از نقطه نظر پزشکان طب سنتی می توانند به عنوان رویکردهای درمانی غیر داروشناسانه برای یبوست مزمن معرفی شوند. توصیه های مربوطه را می توان به عنوان راهبردهای اصلاح سبک زندگی در جهت رویکردهای پیشگیرانه و شفابخش مطرح نمود. تدابیر مورد مطالعه به اندازه ی لاکتولوز که یک استاندارد طلایی برای درمان یبوست است، مؤثر بودند. نتایج این مطالعه ثابت کرد که استفاده از تدابیر و توصیه های طب سنتی ایرانی به عنوان اصلاح شیوه ی زندگی به مدت حداقل ۳ ماه، می تواند به عنوان یکی از رویکردهای ارزان، موجود و هم چنین در دسترس برای درمان یبوست مطرح گردد.

قرار می گیرند. برخی از مطالعات بر مقایسه ی داروهای مختلف با لاکتولوز تمرکز دارند. PEG دارویی با تحمل خوب است که به طور مکرر با لاکتولوز در بیماران مبتلا به یبوست مقایسه شده است. در یک بررسی، PEG 3350 میزان موفقیت بیشتری در مقایسه با لاکتولوز در کودکان مبتلا به یبوست نشان داد.^{۲۲} یک مطالعه ی ۳ ماهه بر روی ۹۶ کودک مبتلا به یبوست، آشکار ساخت که PEG به همان اندازه ی لاکتولوز و با همان تحمل قابل قبول سودمند است.^{۲۳} از سوی دیگر، برخی از داروهای گیاهی مانند ترکیب فیر-سنا(روزانه ۱۰ میلی لیتر) نیز با لاکتولوز(۱۵ میلی لیتر ۲ بار در روز) و یک داروی مشابه در یبوست مربوط به پیری مقایسه شده است. در مطالعه ی مذکور، طی مدت ۱۴ روز میانگین روزانه ی دفعات تخلیه ی روده و هم چنین سهولت اجابت مزاج، میزان سفتی مدفوع در سنا-فیر بیش از لاکتولوز بود.^{۱۵}

فیرها، پسیلیوم، لاکتولوز، هیدروکسیدهای منیزیم، PEG، لوبیپروستون و بیزاکودیل با دارا بودن مکانیسم های زیربنایی عملکردی متفاوت به عنوان درمان های رایج یبوست شناخته می شوند.^{۱۸،۲۴،۲۵} با این وجود، این داروها به واسطه ی آثار زود گذر یا متناوب خود به عنوان درمان های انحصاری نهایی دانسته نمی شوند. از سوی دیگر، ممکن است دارو با تأثیرات ناخوشایند معینی همراه باشد و لاکتولوز در مقایسه با درمان های قراردادی بسیاری که برای یبوست وجود دارد، دارویی ارزان و در دسترس نمی باشد.^{۲۶} در مقابل، توصیه های طب سنتی ایرانی یا سایر سیستم های طب سنتی در مورد اصلاح شیوه ی زندگی (سلامت پیشگیرانه و شفابخش) بیشتر در





REFERENCES

1. Nimrouzi M, Sadeghpour O, Imanieh MH, Shams-Ardekani M, Zarshenas MM, Salehi A, et al. Remedies for children constipation in medieval Persia. *J Evid Based Complementary Altern Med* 2014;19:137-43.
2. Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:3-18.
3. Iraji N, Keshteli AH, Sadeghpour S, Daneshpajouhnejad P, Fazel M, Adibi P. Constipation in Iran: SEPAHAN systematic review no. 5. *Int J Prev Med* 2012;3(Suppl 1):S34-41.
4. Camilleri M, Murray JA. Diarrhea and Constipation. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Textbook of Internal Medicine*. Toronto: McGraw-Hill Education, 2011:544-567.
5. Prather CM, Ortiz-Camacho CP. Evaluation and treatment of constipation and fecal impaction in adults. *Mayo Clin Proc* 1998; 73:881-6. quiz 7.
6. Cook IJ, Talley NJ, Benninga MA, Rao SS, Scott SM. Chronic constipation: overview and challenges. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:1-8.
7. Chin K. Obstetrics and fecal incontinence. *Clin Colon Rectal Surg* 2014;27:110-12.
8. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. American College of Gastroenterology Monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2014;109(Suppl 1):S2-26. Quiz S7.
9. Emmanuel A, Tack J, Quigley E, Talley N. Pharmacological management of constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21(S2):41-54.
10. Romero Y, Evans JM, Fleming KC, Phillips SF. Constipation and fecal incontinence in the elderly population. *Mayo Clin Proc* 1996;71:81-92.
11. Nimrouzi M, Zarshenas MM. Functional constipation in children: non-pharmacological approach. *J Integr Med* 2015;13:69-71.
12. Rezaeizadeh H, Alizadeh M, Naseri M, Ardakani MS. The traditional Iranian medicine point of view on health and disease. *Iran J Public Health* 2009;38(Suppl. 1):169-72.
13. Zarshenas MM, Petramfar P, Firoozabadi A, Moein MR, Mohagheghzadeh A. Types of headache and those remedies in traditional Persian medicine. *Pharmacogn Rev* 2013;7:17-26.
14. Zargarani A, Zarshenas MM, Mehdizadeh A, Mohagheghzadeh A. Management of tremor in medieval Persia. *J Hist Neurosci* 2013;22:53-61.
15. Passmore AP, Wilson-Davies K, Stoker C, Scott ME. Chronic constipation in long stay elderly patients: a comparison of lactulose and a senna-fibre combination. *BMJ* 1993;307(6907):769-71.
16. Attar A, Lemann M, Ferguson A, Halphen M, Boutron MC, Flourie B, et al. Comparison of a low dose polyethylene glycol electrolyte solution with lactulose for treatment of chronic constipation. *Gut* 1999;44:226-30.
17. Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:599-608.
18. Ramkumar D, Rao SSC. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005;100:936-71.
19. Salminen S, Lactulose SE. Lactic acid bacteria, intestinal microecology and mucosal protection. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1997;222:45-8.
20. Florent C, Flourie B, Leblond A, Rautureau M, Bernier JJ, Rambaud JC. Influence of chronic lactulose ingestion on the colonic metabolism of lactulose in man (an in vivo study). *J Clin Invest* 1985;75:608-13.
21. Sanders JF. Lactulose syrup assessed in a double-blind study of elderly constipated patients. *J Am Geriatr Soc* 1978;26:236-9.
22. Voskuil W, de Lorijn F, Verwijs W, Hogeman P, Heijmans J, Mäkel W, et al. PEG 3350 (Transipeg) versus lactulose in the treatment of childhood functional constipation: a double blind, randomised, controlled, multicentre trial. *Gut* 2004;53:1590-4.
23. Dupont C, Leluyer B, Maamri N, Morali A, Joye J-P, Fiorini J-M, et al. Double-blind randomized evaluation of clinical and biological tolerance of polyethylene glycol 4000 versus lactulose in constipated children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:625-33.
24. Attaluri A, Donahoe R, Valestin J, Brown K, Rao SSC. Randomised clinical trial: dried plums (prunes) vs. psyllium for constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:822-8.
25. Brandt LJ, Prather CM, Quigley EM, Schiller LR, Schoenfeld P, Talley NJ. Systematic review on the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol* 2005;100(Suppl 1):S5-21.
26. Bharucha A. Treatment of severe and intractable constipation. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004;7:291-8.
27. Preece J. Introducing abdominal massage in palliative care for the relief of constipation. *Complement Ther Nurs Midwifery* 2002;8:101-5.
28. Charniack EP. Use of complementary and alternative medicine to treat constipation in the elderly. *Geriatr Gerontol Int* 2013;13:533-8.

مقایسه ی تأثیر امپرازول و عصاره ی آبی گیاه مورد خشک شده در خلأ و سرما، در بیماری ریفلاکس معده-مری: یک کار آزمایی بالینی شاهددار و تصادفی سازی شده ی دو سویه کور

Myrtus communis L. Freeze-Dried Aqueous Extract Versus Omeprazol in
Gastrointestinal Reflux Disease: A Double-Blind Randomized Controlled Clinical
Trial

Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine, 1-7 (2015)

Mohammad E. Zohalnejad, Mohammad Kazem Hosseini-Asl, Rahimeh Akrami, Majid Nimrouzi, Alireza Salehi, and Mohammad M. Zarshenas

ترجمه: شقایق احمدی

چکیده

مطالعه ی حاضر از طریق یک کار آزمایی بالینی ۶ هفته ای شاهددار و تصادفی سازی شده ی دو سویه کور، به ارزیابی یک شکل دارویی از گیاه مورد (*Myrtus communis* L.) در بیماری ریفلاکس در مقایسه با امپرازول پرداخته است. چهل و پنج شرکت کننده به صورت تصادفی به سه گروه A (عصاره ی آبی دانه های مورد خشک شده در خلأ و سرما، ۱۰۰۰ میلی گرم در روز)، B (کپسول های امپرازول، ۲۰ میلی گرم در روز) و C (A و B) تقسیم شده اند. در آغاز و پایان مطالعه، ارزیابی با استفاده از پرسشنامه ی استاندارد در مورد میزان علائم بیماری ریفلاکس (FSSG) صورت گرفت. در تمام گروه ها، نتایج ریفلاکس و اختلالات هاضمه در مقایسه با مبنای مربوطه به طور چشمگیری کاهش یافته بود. با در نظر گرفتن هر گروه، تغییرات مهمی در میزان علائم ریفلاکس، علائم اختلالات موتیلیتی و نتایج مربوط به ریفلاکس اسیدی یافت نشد. در نتایج کلی FSSG2 نهایی (FSSG2) هیچ تفاوت معناداری میان گروه ها مشاهده نشد. ممکن است مطالعات بیشتر همراه با الگوی دقیق تر و حجم نمونه بزرگ تر، منجر به نتایج بهتری گردد و این ماده ی تهیه شده بتواند به عنوان مداخله ی جایگزین محسوب شود.

واژه های کلیدی: بیماری ریفلاکس معده به مری، GERD، گیاه مورد، کار آزمایی بالینی، طب گیاهی

پاتوفیزیولوژی این اختلال به درستی تشخیص داده نشده است. با این وجود، تولید بزاق، نقص در کلیرانس روده ای، کاهش فشار اسفنکتر پایینی روده در حالت استراحت، افزایش اسیدیته و هم چنین سستی گذرای اسفنکتر پایینی روده از جمله مکانیسم های پیشنهادی برای این اختلال هستند.^۴ به طور معمول روش های تشخیصی شامل تست سنجش PH روده، اندسکوپی، و ازوفاگوگرام با باریوم در روده و هم چنین جلوگیری از ترشح اسید معده می باشد. راه های درمانی عبارتند از: مهار کننده های پمپ پروتون

بیماری ریفلاکس معده به مری (GERD) اختلالی مزمن و عود کننده است که به صورت برگشت محتویات معده به مری تعریف می شود. این بیماری ممکن است عوارض گوناگون آناتومیک و یا پاتولوژیک ایجاد کند.^۱ گزارش ها حاکی از آن است که شیوع این بیماری در امریکای شمالی و اروپا به ترتیب ۲۷/۸٪ و ۲۵/۹٪ می باشد.^۲ در ایران نیز در دهه های اخیر شیوع بیماری ریفلاکس افزایش یافته است. با توجه به گزارش ها، میزان شیوع این اختلال در میان ایرانیان رقمی بیش از ۲۰٪ تخمین زده می شود.^۳



دکتر سید محسن دهقانی
فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد کودکان
استاد گروه کودکان
دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دیدگاه

شکل دارویی از گیاه "مورد" در درمان بیماری ریفلاکس و مقایسه‌ی اثر آن با داروی بسیار رایج و پر مصرف امپرازول پرداخته‌اند. در این مطالعه، چهار هفته مصرف امپرازول، گیاه "مورد" و یا هر دو در سه گروه مورد مطالعه با هم مقایسه شده و نتیجه گرفته‌اند که پاسخ به درمان در هر سه گروه تقریباً یکسان بوده است و تفاوت معناداری میان گروه‌ها مشاهده نشده است.^۱ هر چند مطالعه به خوبی طراحی شده است، اما حجم کم نمونه (در هر گروه ۱۵ نفر) و کوتاه بودن دوره‌ی درمان ۴ هفته، مانع دستیابی به نتایج جامع‌تر شده است و همان گونه که خود نویسندگان اظهار داشته‌اند، نیاز به مطالعه با حجم نمونه بزرگ‌تر و هم چنین مدت زمان طولانی‌تر ضروری به نظر می‌رسد. اما نتایج این مطالعه مبنی بر تأثیر یکسان گیاه "مورد" و امپرازول در درمان ریفلاکس امیدوار کننده است. اشکال دیگر مطالعه، عدم بررسی عوارض جانبی و ناخواسته در گروه‌های مورد مطالعه می‌باشد. از آن جا که در پیشنهاد هر دارو برای درمان یک بیماری، عوارض جانبی و ناخواسته‌ی دارو اهمیت بسزایی در انتخاب آن دارد، لذا بررسی این عوارض در مطالعات مداخله‌ای ضروری است. تأثیر یکسان گیاه "مورد" با امپرازول زمانی با ارزش خواهد بود، که ثابت گردد عوارض جانبی کمتری نسبت به آن دارد. همان گونه که ذکر شد، بیماری ریفلاکس یک بیماری مزمن و عود کننده است و اغلب بیماران نیاز به درمان طولانی مدت و حتی چند ساله دارند و علائم آن‌ها اغلب با قطع درمان عود می‌کند. بنابراین یافتن داروهای مؤثرتر با عوارض کمتر ضروری به نظر می‌رسد. با توجه به بافت سنتی مردم ایران که تمایل به مصرف داروهای گیاهی دارند، لازم است مطالعات علمی گسترده در مورد این گروه داروها صورت پذیرد.

بیماری ریفلاکس معده-مری اختلالی مزمن و عود کننده است، که در سال ۲۰۰۶ طی توافقی در مونترال کانادا به این صورت تعریف شده است: برگشت محتویات معده به مری که باعث علائم و یا عوارض آزار دهنده‌ای می‌شود.^۱ در یک مطالعه‌ی مروری در مورد اپیدمیولوژی ریفلاکس که اخیراً انجام شده، شیوع آن در امریکا ۲۷/۸-۱۸/۱ درصد ذکر شده است.^۲ شیوع این عارضه در اروپا ۲۵/۹-۸/۸ درصد و در خاورمیانه ۳۳/۳-۸/۷ درصد می‌باشد. اما در شرق آسیا کمتر شایع بوده و حدود ۲/۵-۷/۸ درصد عنوان شده است.^۴ با توجه به شیوع بسیار بالای این بیماری، چالش‌های بسیاری در مورد درمان آن وجود دارد. در حال حاضر درمان ریفلاکس بر دو اصل تغییر در روش زندگی و مصرف دارو تأکید دارد. توصیه‌های سنتی در تغییر روش زندگی شامل کاهش وزن، بالا آوردن سر تخت، عدم مصرف مواد غذایی و آشامیدنی ۲ تا ۳ ساعت قبل از خواب، عدم مصرف دخانیات و الکل و هم چنین پرهیز از مصرف برخی مواد نظیر کاکائو، شکلات، کافئین، غذاهای پرادویه و آب مرکبات می‌باشند.^{۵،۶}

آخرین دستورالعمل انجمن گوارش امریکا، استفاده از داروهای مهار کننده‌ی پمپ پروتون را برای درمان این بیماران توصیه می‌کند.^۵ علیرغم انقلاب بزرگی که استفاده از این داروها در درمان بیماری ریفلاکس ایجاد کرد، هنوز هم عده‌ی زیادی از بیماران از ادامه‌ی علائم ریفلاکس علیرغم مصرف دارو رنج می‌برند.^{۷-۹} بنابراین انجام مطالعات جدید به منظور دستیابی به درمان‌های مؤثرتر و هم چنین درمان‌هایی که بتوان به صورت مکمل از آن‌ها بهره جست، از ضروریات انکار ناپذیر می‌باشد. در این مقاله، نویسندگان با طراحی یک مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی شاهددار و دوسویه کور به بررسی تأثیر یک

منابع:

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus G. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol 2006; 101:1900-1920.
2. Boeckstaens G, El-Serag HB, Smout AJ, Kahrilas PJ. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. Gut. 2014; 63:1185-1193.
3. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. Gut 2014; 63:871-880.

4. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54:710-717.
5. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008; 135:1383-1391.
6. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:308-328.
7. Chey WD, Mody RR, Izat E. Patient and physician satisfaction with proton pump inhibitors (PPIs): are there opportunities for improvement? *Dig Dis Sci* 2010; 55:3415-3422.
8. Chey WD, Mody RR, Wu EQ, et al. Treatment patterns and symptom control in patients with GERD: US community-based survey. *Curr Med Res Opin* 2009; 25:1869-1878.
9. Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19:25-35.
10. Zohalinejad ME, Hosseini-Asl MK, Akrami R, et al. Myrtus communis L. Freeze-Dried Aqueous Extract Versus Omeprazol in Gastrointestinal Reflux Disease: A Double-Blind Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine* 2015; 1-7.

مورد از خانواده ی میرتاسه به عنوان یک گیاه دارویی نیرومند در مدیریت این اختلالات گزارش شده است.^{۱۲} عملکردهای ضد هلیکو باکتریلوری و ضد التهابی این گیاه در اختلالات معده ای-روده ای، در مطالعات پیشین به اثبات رسیده است.^{۱۳} به علاوه، این دارو در دست نوشته های طب ایرانی به عنوان یک جزء اصلی در طب سنتی برای حرقة المعده معرفی شده است.^{۱۴} بر این اساس، هدف از مطالعه ی حاضر ارزیابی شکل دارویی و تجویزی مناسبی از گیاه مورد در مقایسه با امپرازول در بیماری ریفلاکس بود، که از طریق یک کارآزمایی بالینی شاهددار و تصادفی سازی شده ی دو سویه کور انجام گردید.

مواد و روش ها طرح مطالعه

مطالعه ی حاضر، یک کارآزمایی بالینی شش هفته ای شاهددار و تصادفی سازی شده ی دوسویه کور است که بر روی بیماران سرپایی بین سنین ۱۸ تا ۶۰ سال انجام شده است. بیمارانی که دارای علائم تأیید شده ی ریفلاکس معده - مری بودند، برای مطالعه ثبت نام شدند. مطالعه شامل یک دوره ی ۲ هفته ای آزمایشی قبل از مداخله و یک دوره ی درمانی ۴ هفته ای پس از آن بود. روند پیگیری و ارتباط با بیمار به صورت تماس تلفنی و ملاقات حضوری صورت گرفت. ملاقات ها ۲ مرتبه، یکی در آغاز و دیگری در پایان دوران مداخله انجام

و آنتاگونیست های گیرنده ی H_2 و هم چنین عوامل پروکائنتیک که معمولاً به عنوان درمان کمکی به کار می روند.

علاوه بر مداخلات مرسوم، رویکردهای بیشماری در سیستم های تکمیلی پزشکی برای چنین اختلالاتی عنوان شده اند.^{۱۵} طب سنتی ایرانی به عنوان یک طب مکمل، رویکردهای وابسته به داروشناسی و درمان شناسی بسیاری را برای اختلالات گوناگون ارائه می دهد.^{۱۶}

طب سنتی ایرانی مکتبی جامع نگر است که تنها حاصل تجربیات گذشته نیست، بلکه مجموعه ای از اطلاعات و یافته های نخستین طبیان ایرانی در امر تشخیص، پیشگیری و حذف بیماری ها است.^{۱۷} محققان برجسته ی طب ایرانی شناخت پزشکی و دارویی مفید خود را در قرون وسطی به دانش پزشکی معطوف کردند.^{۱۸} بخش عظیمی از دست نوشته های طب ایرانی، بیماری های معده ای-روده ای را در بردارند. ریفلاکس معده به مری یک بیماری جدید نیست، بلکه بیماری است که از مدت ها پیش تعریف شده است. این اختلال مجموعه ای از علائم گوناگون ناخوشایند می باشد، که عمدتاً از آن به عنوان سوزش قلب (در بیشتر دست نوشته های طب ایرانی حرقة المعده نامیده می شود) شکایت می شود. از سوی دیگر، بسیاری از گیاهان دارویی با اشکال تجویزی گوناگون جهت عوارض معده ای-روده ای ذکر شده اند.^{۱۹، ۲۰} در میان آن ها،

شدند.

مطالعات مطابق با مقررات بیانیه‌ی هلسینکی (بازبینی شده در هونگ کونگ، ۱۹۸۳) و طبابت صحیح بالینی انجام شدند. مطالعه به تأیید هیأت مدیره‌ی بازبینی مؤسسه‌ی علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز (کد: ۵۹۰۰-۹۰-CT) رسید. این کارآزمایی بالینی هم‌چنین در پایگاه داده ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایرانیان (<http://www.irct.ir>) با شماره ثبت IRCT2012072710410N1 به ثبت رسید.

تمام بیماران پیش از شرکت در مداخله ثبت نام کرده و فرم رضایت تأیید شده توسط هیأت مدیره‌ی بازبینی مؤسسه‌ی علمی ذکر شده را پر کردند.

حجم نمونه، تصادفی سازی و معیارها

شرکت کننده‌ها شامل زنان و مردان در رده‌ی سنی ۱۸ تا ۶۰ سال دارای علائم بیماری ریفلاکس معده به مری بودند. این اختلال از طریق شواهد مثبت اندسکوپی یا بافت شناسی مربوط به بیماری روده طی دو هفته آزمایش تأیید شد. بیمارانی که سابقه‌ی ابتلا به علائم مهم بالینی ریفلاکس را داشتند و یا مبتلا به آن بودند و برای حداقل ۱ سال درمان ناموفقی داشتند، ثبت نام شدند. از سوی دیگر، بیمارانی که از نظر بالینی سابقه‌ی ابتلا به اختلالات مهم آناتومیک یا حرکتی بخش‌های فوقانی دستگاه گوارش (شامل جراحات، بافت‌ها، یا دایورتیکول‌ها)، مری بارت، زخم‌های گوارشی، التهاب فرسایشی معده-دوازده (Erosive Gastroduodenitis) را داشتند و یا به آن‌ها مبتلا بودند، از مطالعه خارج شدند. سابقه‌ی جراحی بخش‌های مختلف دستگاه گوارش (به غیر از برداشتن آپاندیس و فتق)، تومور تأیید شده و احتمالی و ابتلا به ویروس ایدز از معیارهای خروج از مطالعه بودند، چراکه از نظر بالینی طی بررسی‌های فیزیکی پیش از مطالعه (شامل الکترو کاردیوگرافی)، در زمره‌ی ناهنجاری‌های مهم، اختلالات مهم بالینی پزشکی یا جراحی، ناهنجاری‌های آزمایشگاهی مهم و بیماری‌های حاد دوران کودکی به شمار می‌آمدند. مادران باردار یا شیرده و زنانی که در دورانی بودند که توانایی باردار شدن را داشتند و از روش‌های جلوگیری استفاده نمی‌کردند، نیز از مطالعه خارج شدند.

بیمارانی که طی ۲۸ روز گذشته تحت درمان با مهارکننده‌های پمپ پروتون قرار داشتند، از آنتاگونیست‌های گیرنده‌ی هیستامین ۲ استفاده می‌کردند، یا در ۳ روز گذشته عوامل پروکاینیتیک را به کار برده بودند، یا در ۳۰ روز قبل از

تصادفی سازی در کارآزمایی دارویی تحقیقاتی دیگری و یا کارآزمایی تجربی پزشکی دیگری شرکت داشتند، نیز از مطالعه خارج شدند. حجم نمونه بر اساس یک مطالعه‌ی پیشین تعیین گردید^{۱۴}. در مجموع، ۴۵ بیمار به طور تصادفی از طریق تصادفی سازی بلوکی در سه گروه ثبت نام شدند.

مداخله

مجموع ۴۵ شرکت کننده به صورت تصادفی به ۳ گروه A، B و C تقسیم شدند. اولین گروه (A) کپسول‌های حاوی عصاره‌ی دانه‌های مورد را دریافت کردند (۱۰۰۰ میلی گرم، یک بار در روز). گروه دوم (B) کپسول‌های امپرازول (کارخانه داروسازی دکتر عبیدی) را دریافت نمودند (۲۰ میلی گرم در روز)، و آخرین گروه (C) میوه‌ی مورد را (۱۰۰۰ میلی گرم، یک بار در روز) همراه با امپرازول (۲۰ میلی گرم، یک بار در روز) به مدت ۴ هفته مصرف کردند.

دانه‌های مورد از یک مغازه‌ی گیاهان دارویی در رشت خریداری شده بود و توسط یک گیاه شناس در بخش داروشناسی گیاهی دانشکده‌ی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شیراز مورد تأیید قرار گرفتند. مقدار مشخصی از آن‌ها به نمونه اختصاص داده شد. سپس دانه‌ها به خوبی آسیاب شدند و در آب مقطر (۱:۱۰) به مدت ۳ تا ۵ دقیقه جوشانده شدند. سپس با استفاده از تبخیر کننده‌ی دورانی تغلیظ شدند



همان پزشک تکمیل می شد.

پیامدها

مطالعه با استفاده از پرسشنامه های FSSG صورت گرفت^{۱۵، ۱۶}. سوزش قلب، نفخ معده، سنگینی شکم پس از صرف غذا، حس ناخوشی پس از غذا خوردن، سوزش قلب بعد از غذا، احساس سوزش در گلو، پر بودن شکم هنگام صرف غذا، مشکل در بلع، برگشت غذا به گلو، آروغ زدن زیاد و سوزش قلب هنگام خم شدن، به عنوان پیامدهای اولیه در نظر گرفته شدند.

تحلیل آماری

نتایج با استفاده از SPSS نسخه ۱۶ استخراج گردید و با مقادیر مبنا مقایسه شدند. مقادیر به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار ارائه گردید. تحلیل میان گروه ها با در نظر گرفتن تغییرات در پارامترهای FSSG، تحلیل واریانس یک طرفه و حداقل تفاوت معنادار انجام شد. تغییرات FSSG درون گروه ها و علائم همراه با آن ها، از لحاظ آماری با به کارگیری آزمون مک نمار و آزمون T برای نمونه های زوج آنالیز شدند.

و به مدت ۷۲ ساعت در یک خشک کن به کمک سرما و خلأ در ۵۰- درجه سانتی گراد منجمد و خشک شدند. کپسول ها پس از وزن شدن پودر خشک شده پر شدند. مطابق با مقدار تجویزی کاربرد سنتی، ۲ کپسول محتوی عصاره ی خشک شده (۱۰۰۰ میلی گرم در روز) جهت مصرف در نظر گرفته شد.

در ابتدا، بیماران توسط یک متخصص دستگاه گوارش ویزیت و معاینه شدند. سپس به متخصصان طب سنتی ایرانی ارجاع داده شدند، تا با استفاده از یک پرسشنامه ی استاندارد در مورد میزان علائم ریفلاکس معده-مری (FSSG) مورد بررسی قرار گیرند. پرسشنامه ی FSSG شامل ۱۲ سؤال بود، که ۷ مورد از آن ها به علائم مرتبط با ریفلاکس اسیدی (سؤالات ۱، ۴، ۶، ۷، ۹، ۱۰ و ۱۲: RS) و پنج مورد به علائم شبیه به اختلالات موتیلیتی (سؤالات ۲، ۳، ۵، ۸ و ۱۱: DS) می پرداخت. حداکثر نمرات در مجموع نمرات RS، FSSG و DS به ترتیب ۴۸، ۲۸ و ۲۰ بودند. هم راستا با تصادفی سازی، بیماران جهت دریافت مداخلات مربوطه به سمت داروخانه ی سنتی واقع در همان کلینیک هدایت می شدند. در پایان، پرسشنامه ای مشابه با آن چه در آغاز به کار رفته بود، توسط

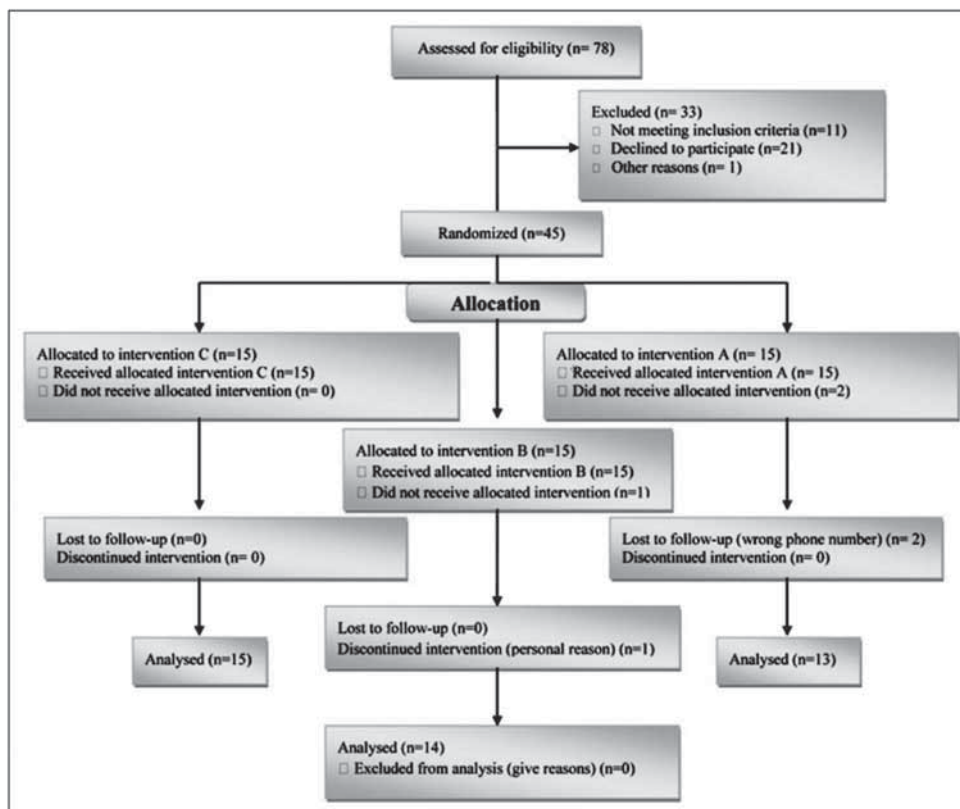


Figure 1. CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) flow diagram.

Table 1. Demographic Information.

		Residence		Sex		Age		Duration of illness		Marital Status		Total
		Urban	Rural	Female	Male	Mean	SD	Mean	SD	Married	Single	
Treatment groups	A	7	9	7	6	35.38	6.50	6.77	5.79	11	2	13
	B	4	10	10	4	34.64	7.28	5.93	4.59	14	0	14
	C	6	9	11	4	35.73	9.73	7.40	6.77	12	3	15
Total		17	28	28	14	35.26	7.86	6.71	5.71	37	5	42

Table 2. Data Related to the Pretreatment Scores of FSSG (FSSG1).

Treatment Groups		Sum of Squares	Mean Square	P Value ^a
A	Between groups	624.333	78.042	.407
	Within groups	229.667	57.417	
	Total	854.000		
B	Between groups	262.429	29.159	.890
	Within groups	300.500	75.125	
	Total	562.929		
C	Between groups	832.733	92.526	.503
	Within groups	437.000	87.400	
	Total	1269.733		

Abbreviation: FSSG, Frequency Scale for the Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease.

^aP values $\leq .05$ were considered significant.

(P values of .002, <.001, and <.001 for groups A,B, and C, respectively; Figure 2), DS (P values of .016, <.001, and .001 for groups A,B, and C, respectively; Figure 3), and RS (P values of .005, <.001, and <.001 for groups A,B, and C, respectively; Figure 4) در مقایسه با مبنا یافت شد (جدول ۳). به علاوه، در پایان مطالعه هیچ تفاوت قابل ملاحظه‌ای در نمرات کلی FSSG نهایی (FSSG2) میان گروه‌ها مشاهده نشد.

بحث

مطالعه‌ی حاضر یک کارآزمایی بالینی شاهددار و تصادفی‌سازی شده‌ی دو سویه کور بود، که به ارزیابی یک داروی گیاهی تک جزیی در بیماری ریفلاکس در مقایسه با امپرازول، به عنوان یک درمان مرسوم پرداخت^{۱۷،۱۸}. بیماری ریفلاکس به عنوان یک عارضه‌ی مزمن که همراه با علایم بالینی معمول یا غیرمعمول مانند درد قفسه سینه، اشکال در بلع، سوزش قلب، گرفتگی صدا یا سینه و التهاب حنجره همراه است، به خوبی پذیرفته شده است^{۱۹}. در حال حاضر، مهارکننده‌های پمپ پروتون و آنتاگونیست‌های گیرنده H₂ به عنوان درمان بیماری ریفلاکس به کار می‌روند^{۲۰،۲۱}. کارآزمایی‌های بالینی بسیاری به منظور بررسی

نتایج

از میان ۴۵ بیماری که به طور مساوی به ۳ گروه تقسیم شده بودند، ۳ نفر روند کارآزمایی را به اتمام نرساندند. بنابراین ۴۲ بیمار با میانگین سنی $35/26 \pm 1/20$ سال، کارآزمایی را به پایان رساندند. این اختلال مزمن بوده و شرکت کنندگان دارای بیماری ریفلاکس از ۱ تا ۲۱ سال (به طور میانگین $6/70 \pm 0/88$ سال) از آن رنج می‌بردند (نمودار شماره ۱). سایر اطلاعات مربوط به آمارگیری در جدول ۱ ارایه شده است. تمام بیماران دارای علایم مختص به ریفلاکس بودند و توسط یک متخصص دستگاه گوارش ارجاع داده شده بودند. هیچ تفاوت آماری/جمعیت‌شناسی میان گروه‌های مورد مطالعه وجود نداشت. هم‌چنین هیچ تفاوت معناداری میان گروه‌ها از لحاظ مبنای نمرات کلی FSSG (FSSG1) یافت نشد (جدول ۲). در تمام گروه‌ها، نمرات مربوط به ریفلاکس و اختلال هاضمه در مقایسه با مبنای مربوطه کاهش قابل ملاحظه‌ای داشتند. با در نظر گرفتن هر گروه، در پایان روند آزمایش تغییرات مهمی در ارزش کلی FSSG



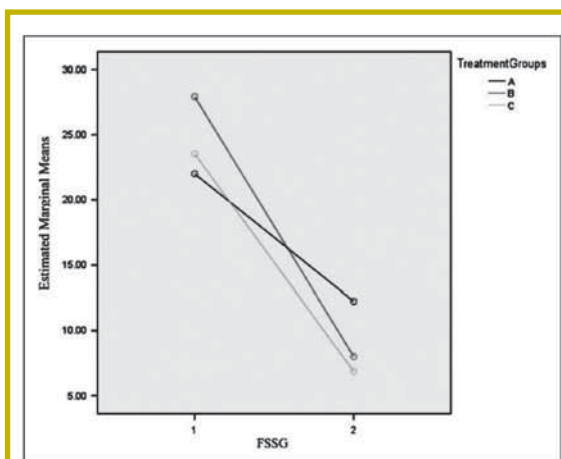


Figure 2. The Frequency Scale for the Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease (FSSG) total scores before (1) and after (2) the treatment within each group.

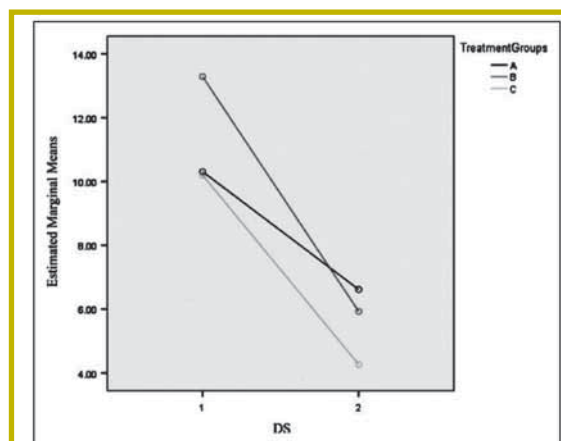


Figure 3. The dysmotility-like symptoms (DS) total scores before (1) and after (2) the treatment within each group.

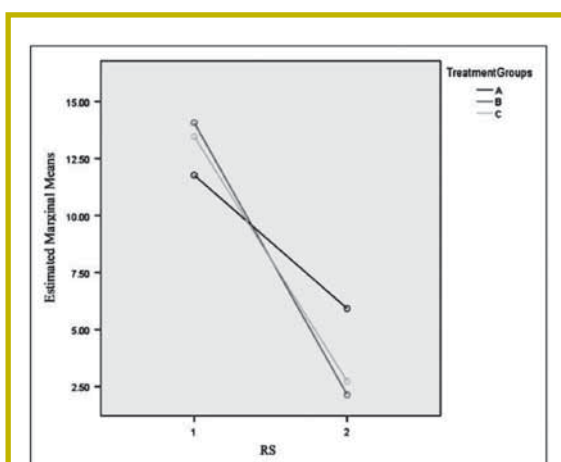


Figure 4. The acid reflux-related symptoms (RS) total scores before (1) and after (2) the treatment within each group.

تأثیر گذاری این درمان ها بر روی بیماری ریفلاکس صورت گرفته است.^{۲۲} مطالعه ای بر روی امپرازول (۲۰ میلی گرم در روز) در مقایسه با امپرازول (۲۰ میلی گرم در روز) و باکلوفن آهسته رهش نشان داد که ممکن است این ترکیب در تسکین سوزش قلب و برگشت غذا در بیماران مبتلا به ریفلاکس مؤثرتر باشد.^{۲۳} یک مطالعه ی متقاطع تصادفی سازی شده نیز به مقایسه ی سودمندی راپرازول و امپرازول در درمان درد غیر کرونری قفسه ی سینه در بیماران مبتلا به ریفلاکس پرداخته است. نتایج آن مطالعه نشان داده است که مهار کننده ی جدیدتر پمپ پروتون می تواند علائم را سریع تر کاهش دهد.^{۲۴}

علاوه بر مقایسه های دارو-دارو، سایر مطالعات به ارزیابی سودمندی یک عملکرد مشخص در مقایسه با مهار کننده های پمپ پروتون پرداخته اند. در یک کارآزمایی تصادفی سازی شده ی دارای گروه های موازی و بدون کورسازی، امپرازول در مقایسه با جراحی ضد ریفلاکس لاپاروسکوپی استاندارد شده در بیماران مبتلا به ریفلاکس مزمن مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد که در طی ۵ سال ارزیابی، اکثر بیماران هر دو گروه به بهبودی پایدار دست یافتند.^{۲۵}

به غیر از ارزیابی رویکردهای درمانی مرسوم، اشکال غیر مرسوم درمان نظیر طب سوزنی، داروهای گیاهی و مداخلات رژیم نیز لحاظ شده اند.^{۲۶} مطالعات نشان داده اند که ممکن است رژیم هایی با میزان کم کربوهیدرات علایم ناهنجاری را افزایش دهند.^{۲۷} طب سوزنی در کاهش علایم در بیماران ریفلاکس طی یک دوره ی ۴ هفته ای پاسخ مناسب تری در مقابل دو برابر کردن دوز تجویزی مهار کننده ی پمپ پروتون نشان داد.^{۲۸} به کارگیری داروی کمکی ملاتونین به همراه مهار کننده های مرسوم پمپ پروتون، موفقیت آن را در رفع علایم ریفلاکس در بیماران نشان داد.^{۲۹} در یک مطالعه ی حیوانی، درمان با ۵۰۰، ۲۵۰ و ۱۲۵ میلی گرم/کیلوگرم از عصاره ی گیاه لیکراجاپنیکا مستقل از دوز تجویزی و با ساز و کاری اساسی و فعالیت آنتی اکسیدانی قادر به جلوگیری از زخم مخاطی معده و مری شد.^{۳۰} یک داروی چند جزیی گیاهی شامل نعناع، بابونه و آیریس از لحاظ علایم بیماری شناسی بسیار مؤثرتر از دارونما در بیماران مبتلا به اختلال هضم عملکردی شناخته شده است.^{۳۱} در یک مطالعه ی تجربی، فلاونوئیدها و آلفا توکوفرول تأثیرات پیش گیرانه ای در برابر آسیب مخاطی مری در موش های مبتلا به ریفلاکس مری نشان دادند. اثر این داروها به واسطه ی فعالیت آنتی اکسیدانی آن ها بوده است.^{۳۲}

Table 3. Pre- and Posttreatment FSSG, RS, and DS Total Scores (FSSG1, DSI, and RSI as Pretreatment and FSSG2, DS2 and RS2 as Posttreatment Scores).

Treatment Groups		Paired Differences					P Value
		Mean	SD	SEM	95% Confidence Interval		
					Lower Limit	Upper Limit	
A	FSSG1 – FSSG2	9.77	9.17	2.54	4.22	15.31	.002
	RS1 – RS2	5.85	6.12	1.70	2.13	9.56	.005
	DS1 – DS2	3.69	4.73	1.31	0.83	6.55	.016
B	FSSG1 – FSSG2	19.93	6.34	1.69	16.27	23.59	.000
	RS1 – RS2	11.93	2.76	0.73	10.33	13.52	.000
	DS1 –						

یک بیماری مزمن بوده و عدم ادامه‌ی مداخله ممکن است منجر به بازگشت علائم گردد.

نتیجه‌گیری

هدف از مطالعه‌ی حاضر، ارزیابی یک داروی طبیعی در مقایسه با یک درمان رایج بود. بر خلاف تأثیر این درمان در گروه مورد مطالعه‌ی مربوطه، هیچ تفاوت معناداری در مقایسه با گروه شاهد و گروه ترکیبی مشاهده نشد. شاید مطالعات بیشتر با طراحی دقیق‌تر و حجم نمونه‌ی بزرگ‌تر منجر به ارایه‌ی نتایج بهتری به منظور پیشنهاد داروی گیاهی مورد ارزیابی به عنوان یک مداخله‌ی جایگزین گردد.

بر خلاف تمام این گزارش‌ها، یک مطالعه آشکار کرد که گروه‌های کوچکی از بیماران مبتلا به ریفلاکس تمایل و گرایش به استفاده از طب مکمل و جایگزین داشته‌اند.^{۳۳}

در این مطالعه، مصرف ۴ هفته‌ای عصاره‌ی دانه‌های مورد توانست به میزان قابل ملاحظه‌ای نتایج ریفلاکس و اختلال هاضمه را در مقایسه با مبنای کاهش دهد. هم‌چنین در پایان این مطالعه مشخص شد که این عصاره به اندازه‌ی امپرازول مؤثر است. دانه‌های مورد از لحاظ تانن‌ها و پلی‌فنول‌ها غنی هستند.^{۳۴} آثار محافظتی عصاره‌ی آبی و عصاره‌ی متانولی دانه‌های مورد در زخم معده‌ی موش صحرایی که با اتانول، ایندومتاسین و بسته شدن باب المعده ایجاد شده بود، به اثبات رسید. عصاره‌های آبی، شاخص زخم معده را کاهش دادند. از سوی دیگر، حجم مایع معده‌ی و اسیدیته‌ی کل آن با استفاده از تمام دوزهای تجویزی عصاره‌های آبی و متانولی در مقایسه با امپرازول افزایش داشت.^{۳۵}

به طور سنتی، باور بر این است که درمان‌های گیاهی که دارای خاصیت قابض هستند، اثر نیروبخشی بر عملکرد و وضعیت سیستم معده‌ی روده‌ای دارند.^{۱۱} در کنار این مفهوم، مطالعه‌ی حاضر برای ارزیابی سودمندی عصاره‌ی مورد طراحی و اجرا گردید. بر اساس نتایج، می‌توان به این نتیجه رسید که حضور تانن‌ها و پلی‌فنول‌ها در عصاره‌ی دانه‌های مورد می‌تواند مسئول تأثیرات مطالعه شده باشد.^{۳۶}

محدودیت‌ها

اگرچه کپسول‌های دانه‌های مورد در مقایسه با مبنای مربوط در گروه مؤثر بودند، در پایان روند آزمایش هیچ تفاوت معناداری میان گروه‌های مورد مطالعه یافت نشد. این مسأله می‌تواند به دلیل تعداد کمتر شرکت‌کننده‌ها و مدت کوتاه مطالعه باشد. علاوه بر این، این مطالعه با پیگیری بدون مداخله همراه نبود. نکته‌ی قابل توجه این است که معمولاً ریفلاکس



REFERENCES

1. Xia XM, Wang H. Gastroesophageal reflux disease relief in patients treated with rabeprazole 20 mg versus omeprazole 20 mg: a meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:327571.
2. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63:871-880.
3. Delavari A, Moradi G, Birjandi F, Elahi E, Saberifiroozi M. The prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD) in the Islamic Republic of Iran: a systematic review. *Middle East J Dig Dis*. 2012;4:5-15.
4. Farre R. Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease: a role for mucosa integrity? *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25:783-799.
5. van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD002095.
6. Carmona-Sanchez R, Tostado-Fernandez F. Prevalence of use of alternative and complementary medicine in patients with irritable bowel syndrome, functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease. *Rev Gastroenterol Mex*. 2005;70:393-398.
7. Moein M, Zarshenas M, Khademian S. Diabetes and related remedies in medieval Persian medicine. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18:142-149.
8. Hamed A, Zarshenas MM, Sohrabpour M, Zargaran A. Herbal medicinal oils in traditional Persian medicine. *Pharm Biol*. 2013;51:1208-1218.
9. Zarshenas MM, Zargaran A, Abolhassanzadeh Z, Vessal K, Jorjani (1042-1137). *J Neurol*. 2012;259:2764-2765.
10. Mosaddegh M, Shirzad M, Minaii MB, Ahmadian-Attari MM, Abbassian A, Anushiravani M. Jov'arish-e J'al'n'us, the herbal treatment of gastro-oesophageal reflux disease in the history of medicine. *J Res History Med*. 2013;2:1.
11. Yavari M, Mazaheri M, Borhani M, et al. Heartburn and reflux: from traditional Iranian medicine to modern medicine. *J Islam Iran Tradit Med*. 2012;2:345-352.
12. Avicenna. *Al Qanun Fil Tibb*. English translation by H.A. Hameed (1998). New Delhi, India: Jamia Hamdard Press; 1024.
13. Lind T, Rydberg L, Kyleback A, et al. Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:861-867.
14. Kusano M, Shimoyama Y, Sugimoto S, et al. Development and evaluation of FSSG: frequency scale for the symptoms of GERD. *J Gastroenterol*. 2004;39:888-891.
15. Zaidi SF, Muhammad JS, Shahryar S, et al. Anti-inflammatory and cytoprotective effects of selected Pakistani medicinal plants in *Helicobacter pylori*-infected gastric epithelial cells. *J Ethnopharmacol*. 2012;141:403-410.
16. Miyamoto M, Manabe N, Haruma K. Efficacy of the addition of prokinetics for proton pump inhibitor (PPI) resistant non-erosive reflux disease (NERD) patients: significance of frequency scale for the symptom of GERD (FSSG) on decision of treatment strategy. *Intern Med*. 2010;49:1469-1476.
17. Pace F, Riegler G, de Leone A, Dominici P, Grossi E. Gastroesophageal reflux disease management according to contemporary international guidelines: a translational study. *World J Gastroenterol*. 2011;17:1160-1166.
18. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, et al. Omeprazole as a diagnostic tool in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1997-2000.
19. Tefera S, Hatlebakk JG. Ultrasound in patients with gastroesophageal reflux disease. *Basic New Aspects Gastrointest Ultrasonogr*. 2005;3:461.
20. van Pinxteren B, Sigterman KE, Bonis P, Lau J, Numans ME. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD002095.
21. Zacny J, Zamakhshary M, Sketris I, Veldhuyzen van Zanten S. Systematic review: the efficacy of intermittent and on-demand therapy with histamine H₂-receptor antagonists or proton pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:1299-1312.
22. Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, Spiegel BM. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1452-1458.
23. Abbasiazari M, Panahi Y, Mortazavi SA, et al. Effect of a combination of omeprazole plus sustained release baclofen versus omeprazole alone on symptoms of patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). *Iran J Pharm Res*. 2014; 13:1221-1226.
24. Maev IV, Iurenev GL, Burkov SG, V'uchnova E S. Rabeprazole test and comparison of the effectiveness of course treatment with rabeprazole in patients with gastroesophageal reflux disease and non-coronary chest pain. *Klin Med (Mosk)*. 2007;85:45-51.
25. Galmiche J, Hatlebakk J, Attwood S. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305:1969-1977.
26. Patrick L. Gastroesophageal reflux disease (GERD): a review of conventional and alternative treatments. *Altern Med Rev*. 2011; 16:116-133.
27. Austin GL, Thiny MT, Westman EC, Yancy WS Jr, Shaheen NJ. A very low-carbohydrate diet improves gastroesophageal reflux and its symptoms. *Dig Dis Sci*. 2006;51:1307-1312.
28. Dickman R, Schiff E, Holland A, et al. Clinical trial: acupuncture vs. doubling the proton pump inhibitor dose in refractory heartburn. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:1333-1344.
29. Pereira Rde S. Regression of gastroesophageal reflux disease symptoms using dietary supplementation with melatonin, vitamins and aminoacids: comparison with omeprazole. *J Pineal Res*. 2006;41:195-200.
30. Ku SK, Seo BI, Park JH, et al. Effect of *Lonicerae Flos* extracts on reflux esophagitis with antioxidant activity. *World J Gastroenterol*. 2009;15:4799-4805.
31. Melzer J, Rosch W, Reichling J, Brignoli R, Saller R. Metaanalysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast). *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:1279-1287.
32. Rao CV, Vijayakumar M. Effect of quercetin, flavonoids and α-tocopherol, an antioxidant vitamin, on experimental reflux oesophagitis in rats. *Eur J Pharmacol*. 2008;589:233-238.
33. Hayden C, Bernstein C, Hall R, Vakil N, Garewal H, Fass R. Usage of supplemental alternative medicine by community-based patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). *Dig Dis Sci*. 2002;47:1-8.
34. Alipour G, Dashti S, Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of *Myrtus communis* L. and its active constituents. *Phytother Res*. 2014;28:1125-1136.
35. Sumbul S, Ahmad MA, Asif M, Saud I, Akhtar M. Evaluation of *Myrtus communis* Linn. berries (common myrtle) in experimental ulcer models in rats. *Hum Exp Toxicol*. 2010;29:935-944.
36. Amudhan MS, Begum VH. Protective effect of Areca catechu extract on ethanol induced gastric mucosal lesions in rats. *Pharmacologyonline*. 2008;1:97-106.

ارزیابی اثربخشی طب سوزنی در درمان بیماری‌ها بر اساس مطالعات مرور نظام مند و فرا تحلیل

The Evaluation of Curative Effect of Acupuncture: A Review of Systematic and Meta-Analysis Studies

Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine (2015)
Alireza Salehi, MD, MPH, PhD, Maryam Marzban, and Mohammad Hadi Imanieh

ترجمه: دکتر مریم مرزبان

چکیده

هدف مطالعه‌ی حاضر ارزیابی منتقدانه‌ی مقالات منتشر شده در رابطه با کارایی طب سوزنی در درمان بیماری‌ها می‌باشد. در ابتدا ۳۵ مقاله‌ی مروری با یا بدون فراتحلیل در پایگاه داده کاکرین یافت شد. سپس ۵۴ مقاله‌ی مروری بر اساس جستجوی پایگاه داده‌های علمی دیگر یافت شد. بر اساس نتایج به دست آمده از اثربخشی طب سوزنی در درمان بیماری‌های مختلف، مقالات به سه گروه تقسیم بندی شدند. گروه اول دسته‌ای است که در آن‌ها اثر طب سوزنی در درمان بیماری‌ها اثبات شده است. گروه دوم، دسته‌ای است که در آن‌ها اثر درمانی طب سوزنی نشان داده شده است، اما نیازمند تحقیقات آتی برای تأیید نتایج آن‌ها است. گروه سوم، دسته‌ای است که تا کنون هیچ گونه شواهدی را در رابطه با اثبات اثر درمانی طب سوزنی نشان نداده‌اند. کارآزمایی‌های بالینی تصادفی سازی شده و دو سویه کور با کیفیت روش شناسی بالا مورد نیاز است، تا از طریق آن‌ها بتوان کارایی طب سوزنی در درمان وسیعی از بیماری‌ها را بر اساس شواهد علمی به دست آورد.

کلمات کلیدی: طب سوزنی، گیاهان دارویی سنتی

مقدمه

بررسی و مطالعه‌ی اسناد تاریخی نشان دهنده‌ی این است که طب سوزنی از کشور چین منشأ گرفته است. البته بقایای اثرات به جا مانده از تاتو در اجساد یخی مربوط به ۳۳۰۰ سال پیش از میلاد مسیح، این احتمال را مطرح کرده که ممکن است منشأ طب سوزنی از دیگر نقاط جهان بوده باشد.^۳ سنگ‌های نوک تیز و استخوان‌های مربوط به ۶۰۰۰ سال پیش از میلاد مسیح نشان داده است که در عصر باستان نیز از این شیوه استفاده می‌شده است.^{۴،۵}

در حال حاضر طب سوزنی یکی از فراگیرترین انواع طب سنتی، مکمل و جایگزین در سطح جهان است. پزشکان و

طب سوزنی یکی از انواع طب‌های سنتی، مکمل و جایگزین است که فرآیندهای درمانی آن از طریق وارد کردن سوزن در نقاط خاصی از بدن بیماران انجام می‌شود. ریشه‌ی لغوی عبارت طب سوزنی از کلمه‌ی لاتین acus به معنای سوزن و pungere به معنای سوراخ کردن گرفته شده است. طب سوزنی علاوه بر روش‌های رایج و سنتی آن، دارای روش‌های دیگری مانند حرارت دهی (موکسی بوسشن)، فشاری، طب سوزنی الکتریکی و طب سوزنی با لیزر بوده که مبنای تمام آن‌ها ایجاد تعادل در انرژی‌های حیاتی بدن است.^{۱،۲}



دکتر علی فیروزآبادی
متخصص اعصاب و روان
دانشیار گروه روانپزشکی
دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دیدگاه

گزارش سازمان جهانی بهداشت تنها گمراه کننده و متعصبانه نبود، بلکه خطرناک نیز بود. چرا که طب سوزنی را در طیف وسیعی از بیماری‌ها معتبر شناخته بود، که برخی از آن‌ها شامل بیماری‌هایی جدی از جمله بیماری‌های قلبی-عروقی بودند.

چرا این سازمان چنین غیرمسئولانه رفتار کرده بود؟ سازمان جهانی بهداشت در مورد پزشکی رسمی مستندات بسیار مناسب و ارزشمندی در اختیار دارد، اما در حوزه‌ی طب مکمل و جایگزین به نظر می‌رسد به ملاحظات سیاسی بیش از حقیقت بها می‌دهد. به عبارت دیگر، انتقاد از طب سوزنی می‌توانست در کلیت خود به عنوان انتقاد از چین، خرد باستانی آن کشور و فرهنگ شرقی تلقی شود. علاوه بر این، گروه تشکیل شده از سوی سازمان جهانی بهداشت برای ارزیابی طب سوزنی شامل گروهی از باورمندان به طب سوزنی بود، که در آن هیچ منتقدی حضور نداشت. نگران کننده تر از همه این بود که پیش نویس گزارش از سوی دکتر ژوفان زهی تهیه شده بود، که رئیس افتخاری انستیتوی طب تلفیقی در پکن بود. این شخص استفاده از طب سوزنی را برای تقریباً هر اختلالی تبلیغ می‌کند و تضاد منافع چنین فردی آشکار است.

همان گونه که در این مقاله به درستی به آن اشاره شده است، اثربخشی طب سوزنی تنها در برخی از انواع درد و حالات تهوع نشان داده شده است. نکته‌ی مهم دیگری که باید به آن توجه داشت، این است که میان نشان دادن اثربخشی یک روش و شناخت ساز و کاری که این اثربخشی از سوی آن اعمال می‌شود، تفاوت وجود دارد. باورمندان به طب سوزنی بر اساس آموزه‌های کهن چینی با نگاهی ایدئولوژیک سعی بر توجیه آن بر مبنای مدارهای انرژی و چاکراهای دوازده گانه می‌نمایند، در صورتی که نگاه علمی می‌تواند مبنایی منطقی همانند هر درمان دیگری در پزشکی برای آن ارایه کند و آن را زیر چتر یک پزشکی واحد و مبتنی بر شواهد در آورد. توضیح در این خصوص از حوصله‌ی این نوشتار خارج است و مجالی دیگر طلب می‌کند.

این مقاله‌ی مروری نسبتاً جامع و واقع بینانه در مورد یکی از روش‌های درمانی پرداخته، که همانند بسیاری دیگر از درمان‌هایی که در حوزه به اصطلاح "طب جایگزین" تعریف شده اند، علیرغم شواهد اندکی که در مورد اثربخشی آن‌ها وجود دارد، به دلایلی که در خارج از حوزه‌ی علم تعریف می‌شوند، در جامعه گسترده‌گی و مقبولیت پیدا می‌کنند. در این مقاله به اختلافی که در گزارش‌های برخاسته از سازمان جهانی بهداشت و پایگاه‌هایی چون کاکرین به چشم می‌خورد، اشاره شده است. توضیحی مختصر در این مورد شاید بتواند به تکمیل آن چه که در مقاله آمده است کمک نماید.

در سال ۲۰۰۳، سازمان جهانی بهداشت گزارشی را ارایه کرد که در آن چنین ادعا شده بود که سودمندی طب سوزنی در درمان ۹۱ اختلال یا ثابت شده و یا آن که "نشان داده شده است". در ۱۶ اختلال اثر آن تا حدی مثبت بوده و یا نتایج حاصله دو پهلوی بوده اند. این گزارش استفاده از طب سوزنی را در هیچ اختلالی رد نمی‌کرد. از آن جا که سازمان بهداشت جهانی اقتداری بین المللی دارد، این امر به معنای دادن اعتباری نیرومند به طب سوزنی بود. اما این سازمان دو اشتباه اساسی را انجام داده بود. اولین خطا این بود که نتایج تعداد زیادی کارآزمایی‌های بالینی را در نظر گرفته بود. تصور معمول بر این است که هرچه تعداد آزمون‌های تحت بررسی بیشتر باشد نتایج قابل اعتماد ترند، اما چنین نیست. سازمان، استاندارد پایینی را برای ارزیابی کیفیت مطالعات در نظر گرفته بود و گزارش‌هایی به شدت از سوی شواهد غیر قابل اعتماد متأثر شده بود. خطای دوم این بود که سازمان بهداشت جهانی به نتایج تعداد زیادی بررسی که همگی در چین انجام شده بودند، استناد کرده بود. نتایج محققین چینی بیش از آن مثبت بودند که بتوانند درست باشند. تحلیل‌های آماری نشان دادند که این محققین به دلیل آن چه "تورش انتشاراتی" (Publication Bias) نامیده می‌شود، قابل اعتماد نیستند. به عبارت دیگر، چینی‌ها نتایج منفی مطالعات خود را منتشر نمی‌کنند.

منبع:

علی فیروزآبادی: علم، شبه علم، باور، حقیقت و خیال: نگاهی انتقادی به طب مکمل و جایگزین، انتشارات نوید شیراز، ۱۳۹۲



سوزنی، اثر بخشی روش های درمانی آن ارزیابی گردیده است. تحقیقاتی که به بررسی و جمع بندی مطالعات مرور نظام مند در موضوع اثر بخشی طب سوزنی در درمان بیماری ها انجام شده، بسیار اندک و انگشت شمار بوده و مطالعات تحقیقات ۱۰ سال اخیر را در بر نگرفته اند، یا کیفیت مطالعات مرور نظام مند و وجه بالینی موضوع را ارزیابی نکرده اند^{۱۰،۱۱}.

روش ها

در میان تمام محققان این توافق عمومی وجود دارد که مطالعات مرور نظام مند کارکن به عنوان استاندارد طلایی در میان مطالعات مرور نظام مند مطرح می باشد. در ابتدا تمام موارد مرور نظام مند با یا بدون فرا تحلیل در پایگاه داده کارکن که مشتمل بر ۳۵ مقاله در بررسی اثر بخشی ۳۳ بیماری بود، با دقت بررسی گردید. سپس بانک های اطلاعاتی MEDLINE، Cochrane Database، EMBASE، Google scholar، ISI web of knowledge، National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM)، Journals@Ovid، Books@Ovid از سال ۱۹۹۷ تا ۲۰۱۱ مطالعه و بررسی شدند. ترکیبی از عنوان پزشکی و واژه هایی از جمله Acupuncture، Moxibustion، Acupressure، Laser Acupuncture، Electro acupuncher، auricular acupuncher، Dry Needling acupuncture، systematic reviews، Meta-analysis جستجو شدند. نخستین معیار ورود به مطالعه موجود بودن بیماری مورد نظر در پایگاه اطلاعاتی کارکن بوده است. قابل ذکر است که تنها مقالاتی وارد مطالعه شدند

درمانگران در بسیاری از کشورهای مختلف با استفاده از طب سوزنی به درمان بیماری ها می پردازند. دانشگاه ها و مراکز آموزش عالی مختلف و متعدد نه تنها در کشور چین، بلکه در دیگر نقاط جهان به آموزش طب سوزنی می پردازند^۶. تعداد مطالعات و تحقیقات انجام شده در مورد طب سوزنی نیز در مقایسه با دیگر انواع طب سنتی، مکمل و جایگزین قابل ملاحظه است. توسعه ی روز افزون طب سوزنی در عرصه ی آموزش و درمان، اهمیت بررسی و سنجش اثر بخشی روش های درمانی طب سوزنی و میزان شواهد علمی پشتوانه ی آن را دو چندان می سازد. سازمان جهانی بهداشت در ژوئن سال ۱۹۷۹ کنفرانسی با حضور پزشکان، کارشناسان و درمانگران کشورهای مختلف در مورد طب سوزنی برگزار نمود. طی تبادل نظر انجام شده در این نشست علمی فهرست ۴۳ بیماری که در طب سوزنی بیشتر مطرح هستند، تنظیم گردید. پس از آن، سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۰۳ کتابی را منتشر کرد که در آن کار آزمایی های بالینی طب سوزنی معرفی و مورد بررسی قرار گرفته اند^۷. اهمیت و ضرورت ارزیابی روش های پیشگیری، تشخیص و درمان بیماری ها منجر به تأسیس پایگاه های اطلاعات علمی تخصصی در موضوع پزشکی مبتنی بر شواهد گردید^{۸،۹}. کتابخانه ی کارکن از جمله معتبر ترین و مهم ترین این پایگاه ها می باشد. بانک اطلاعات علمی کارکن دربردارنده ی مطالعات مرور نظام مند کار آزمایی های بالینی انجام شده برای پیشگیری، درمان و باز توانی بیماری ها است، که با ابزار های استاندارد، مطالعات مداخله ای را ارزیابی و اثر بخشی آن ها را مورد سنجش قرار می دهد. در این پژوهش با بررسی دقیق مطالعات مرور نظام مند در بانک اطلاعاتی کارکن و کار آزمایی های بالینی انجام شده در مورد طب

و زایمان و نازایی، ۷ مقاله به اثربخشی طب سوزنی در بیماری‌های مفصل‌پر داخه، ۵ مقاله مربوط به درمان تهوع و استفراغ و ۲ مقاله مربوط به بیماری‌های چشم بوده است. گروه اول مشتمل بر ۶ بیماری است که مطالعات مرور نظام مند اثربخشی طب سوزنی در درمان آن بیماری‌ها را تا حدود قابل ملاحظه‌ای تأیید می‌کند. گروه دوم شامل ۶ بیماری است که اگرچه مطالعات مرور نظام مند شواهدی مبنی بر اثربخشی آن‌ها نشان می‌دهد، اما نیاز به انجام مطالعات بیشتر برای تکمیل شواهد موجود وجود دارد. گروه سوم مشتمل بر بیماری‌هایی است که تا کنون مطالعات مرور نظام مند موجود شواهدی دال بر اثربخشی طب سوزنی در درمان آن‌ها را تأیید نکرده است (جدول شماره ۲).

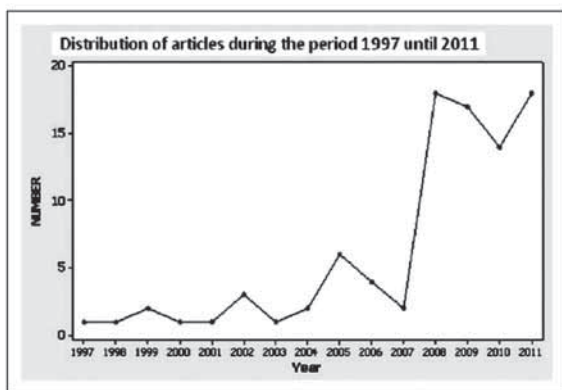


Figure 1.

در مجموع، توافقی اندکی میان دیدگاه سازمان جهانی بهداشت و بانک اطلاعاتی کاکرین در رابطه با دسته‌بندی بیماری‌ها بوده است. تنها در ۴ بیماری میان دیدگاه سازمان جهانی بهداشت و پایگاه اطلاعاتی کاکرین توافق وجود داشته است (جدول شماره ۱).

بحث و نتیجه‌گیری

دسته اول

درد کمر

۱۰ مقاله‌ی مرور نظام مند با موضوع اثربخشی طب سوزنی در درمان کمر درد مورد بررسی قرار گرفت^{۱۲-۱۵}. مطالعات پیشین شواهد کافی در خصوص تأیید اثربخشی طب سوزنی در درمان کمر درد را گزارش نکرده بودند^{۱۵}. یک مرور نظام مند نیز اثربخشی با تحریک الکتریکی TENS در درمان کمر درد را فاقد شواهد کافی و با ثبات دانسته است^{۱۶}. اما مطالعات

که به زبان انگلیسی انتشار یافته بودند.

منبع دیگری که مورد استفاده قرار گرفت، کتاب انگلیسی سازمان جهانی بهداشت با عنوان "مرور و تحلیل گزارشات کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده" بود که ۲۹۳ کارآزمایی بالینی در خصوص اثربخشی طب سوزنی در درمان بیماری‌های مختلف را ارزیابی نموده و آن‌ها را به چهار دسته تقسیم بندی کرده است^۷. اطلاعات این منبع به دقت بررسی شده و با مقالات مرور نظام مند یا فرا تحلیل که در بانک اطلاعاتی کاکرین وجود داشته، مقایسه شده است. هم‌چنین ویژگی‌های مقالات مرور نظام مند یا فرا تحلیل بر اساس معیارهای روش‌شناسی پژوهش از جمله تعداد مقالات موجود در مطالعات مرور نظام مند، تصادفی‌سازی، تعداد مقالاتی که شامل معیارهای ورود یا خروج بوده، کورسازی، تخصیص پنهانی و داشتن یا نداشتن فرا تحلیل، مقایسه شده است. در صورتی که در مقاله‌ای نتوانستیم این معیارها را مشخص نماییم، آن را با عدد صفر نمایش دادیم (جدول شماره ۱). قابل ذکر است که بیماری‌های عنوان شده در این جدول بر مبنای بانک اطلاعاتی کاکرین می‌باشد.

بیماری‌ها بر اساس درجه‌ی اهمیت و تأثیرگذاری آن‌ها به سه دسته تقسیم بندی شدند. اولین گروه که شامل ۶ بیماری بود، شامل مطالعاتی است که اثربخشی طب سوزنی در درمان بیماری‌ها را نشان داده‌اند. دومین دسته که شامل ۶ بیماری می‌باشد، شامل مواردی است که نیازمند آن است تا مطالعات بیشتری اثربخشی آن را در آینده نشان دهند. در دسته‌ی سوم که دو برابر تعداد بیماری‌های عنوان شده در گروه اول بوده، اثربخشی طب سوزنی در درمان بیماری‌ها نشان داده نشده است. معیارهای انتخاب شده برای دسته بندی این بیماری‌ها بر اساس پایگاه اطلاعاتی کاکرین و هم‌چنین مقالات مرور نظام مند یا بدون فرا تحلیلی بوده، که بر اساس جستجوهای انجام شده یافت شده است.

نتایج

۸۸ مقاله‌ی مرور نظام مند با موضوع اثربخشی طب سوزنی در ۳۳ بیماری مورد بررسی قرار گرفت. تعدادی از مقالات بر اساس تاریخ انتشار آن‌ها با یک روند صعودی نشان داده شده‌اند (نمودار شماره ۱). ۲۸ مطالعه در خصوص اثربخشی طب سوزنی بر کنترل درد، ۲۳ مقاله در مورد اثربخشی طب سوزنی در بیماری‌های مختلف روانپزشکی و نورولوژی، ۱۷ مقاله درباره‌ی تأثیرگذاری طب سوزنی در بیماری‌های زنان

Table 1. The Aspects of Agreement and Disagreement With Acupuncture Efficiency in Classification of Diseases in Both the World Health Organization (WHO) and the Cochrane Study Group.

WHO: First Class	WHO: First Class— Cochrane: First Class	WHO: First Class— Cochrane: Second Class	WHO: First Class— Cochrane: Third Class
1. Adverse reactions to radiotherapy and/or chemotherapy	1. Arthritis rheumatoid	1. Low back pain	1. Depression
2. Allergic rhinitis (including hay fever)	2. Breech presentation	2. Induction of labor	2. Peripherals joint osteoarthritis
3. Biliary colic		3. Head ache	3. Shoulder pain
4. Depression		4. Neck disorder	4. Elbow pain
5. Dysentery		5. Nausea and vomiting	
6. Acute bacillary dysmenorrhea			
7. Primary epigastralgia acute (in peptic ulcer, acute and chronic gastritis, and gastropasm)			
8. Facial pain (including craniomandibular disorders)			
9. Headache			
10. Hypertension			
11. Essential hypotension			
12. Primary induction of labor			
13. Knee pain			
14. Leukopenia			
15. Low back pain			
16. Malposition of fetus, correction of			
17. Morning sickness			
18. Nausea and vomiting			
19. Neck pain			
20. Pain in dentistry (including dental pain and temporomandibular dysfunction)			
21. Periarthritis of shoulder			
22. Postoperative pain			
23. Renal colic			
24. Rheumatoid arthritis			
25. Sciatica			
26. Sprain			
27. Stroke			
28. Tennis elbow			

سردرد

در هشت مطالعه، اثر درمانی طب سوزنی در سردرد مورد بررسی قرار گرفته است. Davis و همکاران^{۲۳}، اثربخشی طب سوزنی در مقایسه با تظاهر به طب سوزنی در کاهش دفعات سردرد در سردردهای کششی را محدود دانسته اند. با این وجود، هفت مطالعه ی دیگر از جمله مطالعه ی گروه کاکرین مؤید اثربخشی طب سوزنی در این بیماری است. محققان استفاده از طب سوزنی را در مقایسه با درمان دارویی یک ابزار غیر دارویی در درمان سردرد کششی، عود کننده و مزمن دانسته اند^{۲۴-۳۰}.

میگرن

دو مطالعه ی مرور نظام مند در مورد اثربخشی طب سوزنی در درمان سردرد میگرنی مورد بررسی قرار گرفت. در مطالعه ی مرور نظام مندی که در سال ۲۰۰۶ توسط Griggs و همکاران انجام شده^{۳۱}، نتیجه گیری مشخصی ارائه نشده است. در مرور نظام مند و فراتحلیل دیگری که توسط گروه مطالعاتی کاکرین در سال ۲۰۰۹ انجام و در سال ۲۰۱۱ تکمیل شده است، وجود شواهدی دال بر سودمندی درمان با طب سوزنی در حملات میگرن حاد به تنهایی یا همراه با درمان رایج اعلام گردیده است. مطالعات فعلی نشانگر آن است

مرور نظام مند جدیدتر و با حجم نمونه ی بیشتر حاکی از تأثیر درمانی طب سوزنی در درمان کمر درد است. به عنوان مثال، Furlan و همکاران^{۱۶} بر اساس مطالعه ی مرور نظام مند انجام شده در گروه مطالعاتی کاکرین معتقدند که طب سوزنی در درمان کمر درد از عدم درمان و هم چنین استفاده از دارونما مؤثرتر است ($SMD=-0.78, 95\% CI=-1.52$ to -0.04 & $RR=2.62, 95\% CI=1.59$ to 4.32). در مطالعه ی انجام شده توسط Yuan و همکاران^{۱۷} و هم چنین Lewis و همکاران^{۱۸} استفاده از طب سوزنی در درمان دردهای مزمن ناحیه ی کمر بر اساس دستورالعمل بالینی اروپایی توصیه شده است. مطالعات جدیدتر نیز استفاده از طب سوزنی در درمان کمر درد را تأیید نموده اند^{۱۹،۲۰}.

درد گردن

وایت و ارنست^{۲۱} در مطالعه ی مرور نظام مند خود شواهد کافی درخصوص اثربخشی طب سوزنی در درمان درد گردن را گزارش نکرده اند، اما Trinh و همکاران^{۲۲} در یک فرا تحلیل که در گروه مطالعاتی کاکرین انجام شده، طب سوزنی را به ویژه در کوتاه مدت، در تسکین درد گردن مؤثرتر از گروه شاهد دانسته اند ($SMD=-0.37, 95\% CI=-0.61$ to -0.12).

Table 2. The Summary of Review Articles Related to Acupuncture.

Category	Condition Treated	First Author	Year	Number of Studies Excluded	Number of Studies Included	Number of Participants	Meta-Analysis	Number of Included Studies Randomization	Number of Included Studies Using Blinding	Number of Included Studies Using Allocation Concealment
First (including most evidence)	Low back pain	Tulder V	1999	9	2	6359	Yes	2	1	1
		Ernst E	1998	3	9	377	Yes	9	4	NR
		Henderson H	2002	2	11	577	No	6	8	NR
		Cherkin DC	2003	0	20	—	—	NR	NR	NR
		Manheimer E	2005	0	33	782	Yes	2	NR	NR
		Khadijkar A	2005	0	2	175	Yes	2	1	1
		Lewis K	2008	—	23	6359	Yes	9	NR	NR
		Yuan J	2008	25	23	6359	Yes	17	8	15
		Trigklidas D	2010	10	4	1162	No	4	2	NR
		Furlan AD	2011	32	35	2861	Yes	17	18	14
		Melchart D	1999	7	22	1042	Yes	21	19	5
		Manias P	2000	4	23	1088	No	NR	NR	NR
	Head ache	Matthew A	2008	134	9	896	Yes	9	9	5
		Sun Y	2008	102	31	3916	Yes	17	14	14
		Linde K	2009	31	11	2317	Yes	9	6	5
		Molsberger A	2009	—	11	2317	No	11	0	0
		Zhao L	2011	—	16	1535	Yes	11	0	0
		Linde K	2009	32	22	4419	Yes	21	19	11
		Griggs C	2006	—	13	1107	No	13	4	0
		Trinh K	2010	7	10	661	Yes	10	2	1
		White AR	2011	18	14	680	No	14	8	0
		Lee A	1999	17	26	3347	Yes	24	15	NR
		Andrew J	1996	9	33	3123	No	12	0	0
		Ezzo J	2006	—	13	1107	No	NR	NR	NR
Second (including relative evidence)	Pain management in labor	Streitberger K	2006	—	37	—	No	19	NR	NR
		Ezzo J	2011	22	11	1247	No	8	7	5
		Lee H	2004	17	3	496	Yes	3	1	NR
		Cho SH	2010	2	10	2038	Yes	8	0	7
		Smith CA	2011	9	13	1986	Yes	13	3	9
		Smith CA	2009	7	3	212	Yes	3	2	2
		Lim CE	2009	2	10	531	No	9	NR	NR
		Berg VD	2008	56	9	1624	Yes	9	5	7
		Li X	2009	19	17	3230	Yes	13	NR	NR
		Vas J	2009	60	7	1087	Yes	4	0	2
		Coyle ME	2010	7	3	597	No	3	0	0
		Yang H	2008	1121	32	3910	No	30	4	3
	Primary dysmenorrheal	Cho SH	2010	18	27	2960	Yes	9	5	9
		Smith CA	2011	24	10	944	Yes	10	2	5
		Lee H	2005	21	7	368	No	4	2	1
		Robb K	2009	41	2	68	No	2	0	0
		Peng H	2010	—	7	634	Yes	NR	NR	NR
		Paley CA	2011	13	3	204	Yes	3	0	1
		Choi TY	2012	6	9	1157	Yes	9	2	1
	Cancer pain	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		—	—	—	—	—	—	—	—	—
		—	—	—	—	—	—	—	—	—
		—	—	—	—	—	—	—	—	—
		—	—	—	—	—	—	—	—	—
		—	—	—	—	—	—	—	—	—
		—	—	—	—	—	—	—	—	—
		—	—	—	—	—	—	—	—	—
		—	—	—	—	—	—	—	—	—
		—	—	—	—	—	—	—	—	—
		—	—	—	—	—	—	—	—	—
		—	—	—	—	—	—	—	—	—

Table 2. (continued)

Category	Condition Treated	First Author	Year	Number of Studies Excluded	Number of Studies Included	Number of Participants	Meta-Analysis	Number of Included Studies Using Randomization	Number of Included Studies Using Blinding	Number of Included Studies Using Allocation Concealment
Third (not enough evidence)	Rheumatoid arthritis	Wang Ch	2008	20	8	536	Yes	8	4	4
		Lee MS	2008	25	8	236	Yes	4	3	3
		Casimiro L	2010	11	2	84	Yes	2	2	2
	Peripheral joint osteoarthritis	Choi TY	2011	142	14	1057	Yes	14	0	8
		Kwon YD	2006	13	18	1891	Yes	18	13	NR
		Manheimer E	2010	20	16	3498	Yes	16	6	11
	Insomnia	Chen HY	2007	878	6	673	Yes	6	0	0
		Lee MS	2008	37	10	433	No	10	3	0
		Yeung WF	2009	21	20	1956	No	20	1	9
		Cao H	2009	21	46	3811	Yes	15	8	3
	Epilepsy	Cheuk DKL	2009	19	7	590	Yes	3	4	0
	Vascular dementia	Cheuk DKL	2011	11	16	1486	Yes	8	1	5
	Depression	Peng W	2011	28	0	0	No	0	0	0
		Mukaino Y	2005	20	7	509	Yes	7	3	NR
		Raphael J	2006	4	9	666	No	9	5	0
		Wang H	2008	200	8	477	Yes	8	7	NR
	Schizophrenia	Zhang ZJ	2009	154	35	3678	Yes	31	18	13
		Smith CA	2010	11	30	2812	Yes	21	4	6
		Lee MS	2009	74	13	1054	Yes	13	6	1
		Rathbone J	2010	3	5	270	Yes	5	1	0
	Cocaine dependence	Mills EJ	2005	11	9	1747	Yes	4	2	0
		Gates S	2008	20	7	1433	Yes	4	3	1
	Autism spectrum disorder	Cheuk DKL	2011	7	10	390	Yes	8	4	5
		Lee MS	2011	69	11	498	Yes	11	3	3
	Smoking cessation	Ashenden R	1997	4	13	2707	Yes	13	3	NR
		White AR	2011	13	33	5703	Yes	8	27	5
	Bell's palsy	Zhou M	2009	47	6	537	No	6	0	0
		He L	2009	49	6	537	No	NR	NR	NR
		Chen N	2010	47	6	537	No	6	0	0
	Dysphagia in acute stroke	Wang LP	2006	—	7	506	Yes	NR	NR	NR
		Xie Y	2008	29	1	66	No	1	1	1
		Wong IS	2012	19	9	843	No	9	2	1
	Chronic asthma	Martin J	2002	200	12	202	Yes	12	11	NR
		McCarney RW	2009	22	12	350	Yes	11	9	2
	Shoulder pain	Green S	2008	6	9	525	Yes	9	7	3
	Restless leg syndrome	Cui Y	2008	12	2	170	No	2	0	1
	Glaucoma	Law SK	2010	2	0	0	No	0	0	0
	Myopia in children and adolescents	Wei ML	2011	31	2	131	No	2	2	1
	Irritable bowel syndrome	Lim B	2008	6	6	389	Yes	6	3	1
	Lateral elbow pain	Green S	2008	9	4	239	No	4	3	0
	Polycystic ovarian syndrome	Lim DCE	2011	0	1	0	No	0	0	0
	Uterine fibroids	Zhang Y	2010	6	0	0	No	0	0	0
	Pain in endometriosis	Zhu X	2011	23	1	67	No	1	0	0
	IVF	El-Toukhy T	2008	30	13	2500	Yes	13	6	10
		Cheong YC	2011	3	13	2105	Yes	12	NR	NR

که طب سوزنی دارای اثر درمانی بیشتر یا حداقل معادل با داروهای پیشگیری کننده در درمان میگرن بوده و در عین حال دارای عوارض جانبی کمتر می باشد.^{۳۲}

(RR=0.70, 95% CI=0.59 to 0.83) را کاهش داده است. Ezzo و همکاران^{۳۷} نیز با مرور ۱۱ مطالعه در خصوص طب سوزنی الکتریکی دریافتند که طب سوزنی الکتریکی استفراغ شدید را کاهش می دهد.



تهوع و استفراغ

شش مقاله‌ی مرور نظام مند در موضوع اثربخشی طب سوزنی در رفع تهوع و استفراغ مورد بررسی قرار گرفت. در مطالعه‌ای که توسط Lee و همکاران انجام شده^{۳۳}، مشاهده گردید که تأثیر طب سوزنی، طب سوزنی الکتریکی و تحریک فشاری در پیشگیری از استفراغ پس از عمل جراحی مشابه تأثیر داروی ضد استفراغ است. آن‌ها دریافتند که در گروه بالغین این روش‌ها در پیشگیری از تهوع و استفراغی که شش ساعت پس از عمل جراحی رخ می دهد، مؤثرتر از دارونما است، که البته در گروه سنی کودکان مؤثر نبوده است. بر اساس مطالعه‌ی مرور نظام مند انجام شده توسط Ezzo و همکاران^{۳۴}، اثربخشی طب سوزنی با تحریک الکتریکی در استفراغ حاد ناشی از شیمی درمانی و هم چنین طب فشاری در کاهش شدت تهوع حاد ناشی از شیمی درمانی تأیید گردیده است. بر اساس مطالعه‌ی مرور نظام مند Streitberger و همکاران^{۳۵}، طی بررسی ۲۶ کارآزمایی بالینی اثربخشی طب سوزنی بر تهوع و استفراغ پس از عمل جراحی تأیید شده است. دو فراتحلیل توسط گروه مطالعاتی کارکین در این خصوص انجام شده است. در مطالعه‌ی نخست، Lee و Fan^{۳۶} اثربخشی طب سوزنی را در ۴۰ کارآزمایی بالینی مرور کردند و دریافتند که تحریک نقطه P6 (در قسمت داخلی میچ) به طور قابل توجهی تهوع (RR=0.71, 95% CI=0.61 to 0.83) و استفراغ

درد زایمان

Cho و همکاران^{۳۸} در مطالعه‌ی مرور نظام مند خود به علت ناهمگونی و ضعف کیفی مطالعات بررسی شده، شواهد کافی برای تأیید اثربخشی طب سوزنی در کنترل درد زایمان نیافتند. در مطالعه‌ی مرور نظام مند Lee و Ernst^{۳۹}، ضمن تأیید شواهد برای تأثیر طب سوزنی همراه با روش‌های درمانی رایج در کنترل درد زایمان، نیاز به تحقیقات جامع تر مورد تأکید قرار گرفته است. گروه مطالعاتی کارکین ۹ گزارش کارآزمایی طب سوزنی و ۴ گزارش طب فشاری را که در کاهش درد نقش داشته اند، با شرایط بدون مداخله مقایسه نمودند (SMD=-1.00, 95% CI=-1.33 to -0.67). یک کارآزمایی با مقایسه‌ی گروه دارونما افزایش رضایت بیمار و کاهش درد را نشان می دهد (RR=2.38, 95% CI=1.78 to 3.99). یک کارآزمایی با مقایسه‌ی طب سوزنی و دارونما، کاهش نیاز به استفاده از دارو در کنترل درد زایمان را نشان می دهد (RR=0.72, 95% CI=0.58 to 0.88).^{۴۰}

دسته دوم

القا زایمان

دو مقاله‌ی مرور نظام مند در خصوص تأثیر طب سوزنی در القا زایمان مورد بررسی قرار گرفت. در مطالعه‌ی مرور نظام مندی که توسط گروه مطالعات بارداری و تولد نوزاد کارکین

موکسی بوسشن در اصلاح وضعیت بریچ می باشد، اما به دلیل ناهمگونی مطالعات بررسی شده در هر ۴ مرور نظام مند، نیاز به تحقیقات جامع تر و با کیفیت بالاتر را ضروری می سازد.

قاعدگی دردناک اولیه

۳ مطالعه ی مرور نظام مند و فرا تحلیل با موضوع تأثیر طب سوزنی در درمان قاعدگی دردناک اولیه مورد بررسی قرار گرفت. در مرور نظام مند و فرا تحلیل انجام شده توسط گروه مطالعاتی کاکرین که ۱۰ کارآزمایی بالینی ارزیابی شده است، اثربخشی طب سوزنی در کاهش درد در مقایسه با دارونما، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و داروهای گیاهی چینی تأیید شده است. هم چنین طب سوزنی در کاهش علائم قاعدگی از قبیل تهوع و کمر درد در مقایسه با درمان دارویی تأثیر بیشتری داشته است ($OR=7.2, 95\% CI=3.1 \text{ to } 16.5$). یکی از کارآزمایی های بالینی این مرور نظام مند حاکی از آن است که طب سوزنی در مقایسه با مراقبت های معمول موجب ارتقا کیفیت زندگی شده است. نتایج بررسی گروه مطالعاتی کاکرین اثربخشی طب فشاری در کاهش درد و کاهش علائم قاعدگی را در مقایسه با دارونما تأیید نموده است.^{۴۷} در مرور نظام مند و فرا تحلیل انجام شده توسط Cho و همکاران^{۴۸} و هم چنین Yang و همکاران^{۴۹} ضمن گزارش اثربخشی طب سوزنی در درمان درد قاعدگی اولیه، به ضرورت طراحی و اجرای مطالعات و تحقیقات با حجم نمونه ی بیشتر و روش شناسی با کیفیت بالاتر تأکید شده است.

آرتريت روماتويد

۴ مقاله ی مروری در مورد اثر طب سوزنی در درمان آرتريت روماتويد مورد بررسی قرار گرفت. در مطالعه ی Wang و همکاران^{۵۰}، ضمن گزارش نتایج مثبت برخی از کارآزمایی های بالینی شاهد دار فعال (Active Control Trial)، طراحی و اجرای کارآزمایی های تصادفی سازی شده ی دقیق تر پیشنهاد شده است. در مطالعه ی مرور نظام مند و فرا تحلیل انجام شده توسط Lee و همکاران^{۵۱}، ۸ کارآزمایی شاهد دار تصادفی سازی شده (گروه شاهد تظاهر به طب سوزنی به صورت نفوذی و غیر نفوذی) در مجموع شواهد کافی در مورد تأثیر اختصاصی طب سوزنی در کنترل درد بیماران آرتريت روماتويد مشاهده نشده و بر ضرورت انجام مطالعات بالینی دقیق تر تأکید شده است. Choi و همکاران^{۵۲} در مطالعه ی مرور نظام مند و فرا تحلیل خود قادر به تأیید اثربخشی ماکسی

انجام شده است، طب سوزنی برای القا بارداری در مقایسه با هر دو روش استاندارد (استفاده از اکسی توسین و پروستا گلاندین) دارای اثر بیشتری بوده است ($RR=1.45, 95\% CI=1.08 \text{ to } 1.95$). Lim و همکاران در مطالعه ی مرور نظام مند خود^{۴۲} اظهار نموده اند که مطالعات موجود نشانگر تأثیر گذاری احتمالی کاربرد طب سوزنی در القا زایمان است. با این وجود، محققین هر دو مطالعه انجام کارآزمایی های بالینی تصادفی سازی شده ی بیشتری را برای بررسی اثربخشی قطعی طب سوزنی در القا زایمان توصیه نموده اند.

زایمان بریچ

نتایج چهار مطالعه ی مرور نظام مند در خصوص اثرات طب سوزنی در اصلاح و درمان وضعیت بریچ جنین مورد بررسی قرار گرفت. در مرور نظام مند انجام شده توسط گروه مطالعاتی کاکرین، ایمنی و اثربخشی موکسی بوسشن در اصلاح موقعیت بریچ جنین بر اساس معیارهایی از جمله نیاز به مانور ECV (Extra Cephalic Version)، شیوه ی زایمان، مرگ و میر و عوارض پیرامون زایمان مورد بررسی قرار گرفته است. مطابق نتایج این تحقیق، شواهد حمایت کننده از اثر موکسی بوسشن برای اصلاح وضعیت بریچ جنین ناکافی است، اما استفاده از موکسی بوسشن در کاهش نیاز به مانور ECV ($RR=0.47, 95\% CI=0.33 \text{ to } 0.66$) و کاهش استفاده از اکسی توسین مؤثر است (Li). ($RR=0.28, 95\% CI=0.13 \text{ to } 0.60$)^{۴۳} و همکاران^{۴۴} در یک مطالعه ی مرور نظام مند و فرا تحلیل، اثربخشی موکسی بوسشن در اصلاح وضعیت بریچ جنین را در مقایسه با عدم درمان ($RR=1.35, 95\% CI=1.20 \text{ to } 1.51$) و هم چنین در مقایسه با سایر روش های درمانی ($RR=1.36, 95\% CI=1.31 \text{ to } 1.54$) گزارش کرده اند. در مطالعه ی مرور نظام مند و فرا تحلیل انجام شده توسط VAS و همکاران^{۴۵} اثربخشی موکسی بوسشن در اصلاح وضعیت بریچ و سایر وضعیت های غیر معمول (NonVertex) در مقایسه با عدم درمان یا سایر روش های درمانی مشاهده گردید ($RR=1.36, 95\% CI=1.17 \text{ to } 1.58$). بر اساس مطالعه ی مرور نظام مند Van Den Berg و همکاران^{۴۶} در سال ۲۰۰۸ که بر روی ۹ مطالعه که شامل ۳ مطالعه ی هم گروهی و ۶ مطالعه ی کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده بوده، نشان داده شده است که طب سوزنی بر روی نقطه ی BL67 در تصحیح وضعیت جنین نسبت به درمان های رایج مؤثر است. در مجموع، مطالعات مرور نظام مند حاکی از اثربخشی



سوزنی با روش‌های درمان فیزیکی در این بیماری ضروری می‌باشد.

درد ناشی از سرطان

با توجه به این که ۴۰٪ بیماران مبتلا به مراحل اولیه و متوسط سرطان و ۹۰٪ بیماران مبتلا به مراحل پیشرفته سرطان از دردهای متوسط تا شدید رنج برده و به صورت کلی ۷۰٪ بیمارانی که درد ناشی از سرطان را تحمل می‌کنند، درمان‌های مناسبی را دریافت نمی‌کنند، بررسی میزان اثربخشی روش‌های مختلف طب سنتی و مکمل از جمله طب سوزنی در کنترل درد بیماران سرطانی مورد توجه محققین است. پنج مطالعه‌ی مرور نظام مند در ارزیابی اثر طب سوزنی در بهبود درد ناشی از سرطان مورد بررسی قرار گرفته، که ۳ مطالعه همراه با فرا تحلیل بوده است. مرور نظام مند و فرا تحلیل انجام شده توسط گروه مطالعاتی کاکرین، اثربخشی طب سوزنی در ناحیه‌ی گوش را در مقایسه با دارونما و هم چنین در مقایسه با درمان دارویی در درمان درد ناشی از سرطان طی کارآزمایی‌های بالینی دارای روش‌شناسی با کیفیت بالا تأیید کرده است (SMD=-1.06, 95% CI= -0.51 to -1.61)^{۵۶} مرور نظام مند و فرا تحلیل انجام شده توسط cho و همکاران^{۵۷}، اثربخشی طب سوزنی همراه با دارو درمانی در مقایسه با دارو درمانی به تنهایی در درمان درد ناشی از سرطان را نشان داده است، اما اثربخشی طب سوزنی به تنهایی در مقایسه با دارو درمانی فاقد اختلاف معنادار بوده است. در مرور

باسشن در مقایسه با درمان‌های رایج آرتريت روماتوئید که از نظر روش‌شناسی پژوهش نیز ضعیف هستند، نشدند. بر اساس مطالعه‌ی مرور نظام مند و فرا تحلیل انجام شده توسط Casimiro و همکاران^{۵۳} که در سال ۲۰۰۵ انجام و در سال ۲۰۱۰ تکمیل و به روز شده، اگرچه برخی از کارآزمایی‌های بالینی اثربخشی طب سوزنی در کاهش درد زانو در بیماران آرتريت روماتوئید را گزارش کرده اند (WMD:-2.0, 95% CI=-0.36 to -0.04)، اما شواهد اندکی در مورد اثربخشی طب سوزنی در کاهش علائم این بیماری وجود دارد.

استئو آرتريت مفاصل

استئو آرتريت مفاصل محیطی (Prephiral Joint Osteoarthritis) یکی از علت‌های عمده‌ی درد و محدودیت حرکتی است که درمان‌های مؤثر و ایمن آن اندک است. در مطالعه‌ی مرور نظام مند و فرا تحلیل انجام شده توسط Manhiemer و همکاران^{۵۴}، ۱۲ کارآزمایی بالینی مربوط به استئو آرتريت زانو و ۳ کارآزمایی مربوط به استئو آرتريت مفصل لگن و یک کارآزمایی بالینی ترکیب استئو آرتريت این دو ناحیه بوده است. آن‌ها دریافتند که طب سوزنی در مقایسه با گروه کنترل که شامل تظاهر به طب سوزنی و لیست انتظار بود، در کاهش درد و بهبود محدودیت حرکتی ناشی از استئو آرتريت محیطی اثربخشی معناداری با اختلاف جزئی داشته است (RR=-0.29, 95% CI=-0.46 to -0.09). هم چنین دریافتند که طب سوزنی به عنوان درمان تکمیلی همراه با برنامه‌ی توانبخشی مبتنی بر ورزش در مقایسه با برنامه‌ی توانبخشی به تنهایی دارای اختلاف معناداری نبوده است. در مطالعه‌ی مرور نظام مند و فرا تحلیل انجام شده توسط Know و همکاران^{۵۵}، اثربخشی طب سوزنی دستی و طب سوزنی الکتریکی در مقایسه با انواع گروه‌های کنترل مورد بررسی قرار گرفته است. در مجموع، در فرا تحلیل انجام شده اثربخشی طب سوزنی دستی در کاهش درد ناشی از استئو آرتريت ناحیه‌ی زانو در مقایسه با گروه کنترل معنادار بوده است (RR=-0.89, 95% CI=-1.18 to -0.60)، اما در مورد طب سوزنی الکتریکی اثربخشی مشابه مشاهده نشده است. در مجموع، مطالعات حاکی از اثربخشی محدود طب سوزنی در کاهش درد و بهبود محدودیت حرکتی در بیماری استئو آرتريت محیطی است. با این وجود، مطالعات جامع‌تر به ویژه در خصوص بررسی تطبیقی اثربخشی طب

دسته سوم

بی خوابی

اگرچه در پزشکی رایج درمان های دارویی و غیر دارویی برای بهبود بی خوابی در بسیاری از بیماران مؤثر است، اما استفاده از انواع طب سنتی و مکمل در این گروه بیماران رایج بوده است. بنابراین بررسی اثربخشی و ایمنی این روش ها مطرح می باشد. در مطالعه ی مرور نظام مند و فرا تحلیل انجام شده توسط گروه مطالعاتی کاکرین، طب سوزنی مرسوم و طب فشاری در مقایسه با دارونما و عدم درمان، نمره کیفیت خواب (Sleep Quality Score) را بهبود بخشیده اند، اما در مجموع اثربخشی طب سوزنی بر گروه کنترل از لحاظ آماری معنادار نبوده است ($RR=1.66, 95\% CI=0.68 \text{ to } 4.03$). بنابراین شواهد کافی در خصوص تأیید اثربخشی طب سوزنی در بهبود این گونه از بیماران تا کنون موجود نمی باشد.^{۶۱} در ۴ مطالعه ی مرور نظام مند دیگر، اثربخشی طب سوزنی سنتی به تنهایی یا همراه با دارو و هم چنین طب سوزنی ناحیه ی گوش همراه با دارونما، داروهای مرسوم، گیاه درمانی و تظاهر به طب سوزنی مقایسه شده است. اگرچه در مواردی نتایج معنادار گزارش گردیده، اما همگی با ذکر مشکلاتی مانند کیفیت نازل داده ها، کیفیت نازل روش شناسی پژوهش و حجم نمونه ناکافی

نظام مند انجام شده توسط Robb و همکاران^{۵۸}، اثربخشی TENS (Trans Cutaneous Nerve Stimulation) بر درمان دردهای ناشی از سرطان مورد بررسی قرار گرفته است. Lee و همکاران^{۵۹} در یک مطالعه ی مرور نظام مند پس از حذف مطالعات فاقد شرایط مطلوب، ۷ کارآزمایی بالینی را در خصوص اثربخشی طب سوزنی در کاهش درد ناشی از سرطان مورد بررسی قرار دادند، که از این هفت مطالعه تنها یک مطالعه از روش شناسی پژوهش با کیفیت مناسب برخوردار بوده و اثربخشی طب سوزنی در مقایسه با دارونما را به صورت معنادار نشان داده است. Peng و همکاران^{۶۰} نیز هفت کارآزمایی بالینی پیرامون اثربخشی طب سوزنی در درمان دردهای ناشی از سرطان در مقایسه با دارونما، داروهای غریبی، داروهای گیاهی چینی و ترکیب طب سوزنی و دارو درمانی را بررسی کردند و در نهایت اثربخشی طب سوزنی بر ناحیه ی گوش را در درمان این بیماری نشان دادند. از مجموع مطالعات مرور نظام مند ذکر شده، می توان این گونه جمع بندی کرد که اثربخشی طب سوزنی بر درمان دردهای ناشی از سرطان در ناحیه ی گوش قابل توجه بوده و نیازمند مطالعات جامع تر برای تکمیل شواهد می باشد.



بر فقدان شواهد علمی مناسب تأکید کرده و ضرورت طراحی مطالعات با کیفیت مناسب از جمله به صورت دو سویه کور و دارای گروه دارونما تأکید نموده اند^{۶۵-۶۲}.

اثربخشی طب سوزنی در درمان دمانس عروقی وجود نداشته باشد^{۶۷}.

افسردگی

در مطالعه‌ی مرور نظام مند انجام شده توسط گروه مطالعاتی کاکرین در خصوص تأثیر طب سوزنی در درمان افسردگی، انواع مختلف روش‌های درمانی طب سوزنی در مقایسه با تظاهر به طب سوزنی، درمان دارویی، درمان‌های غیر دارویی روانپزشکی و عدم درمان مقایسه شده است. در بسیاری از مطالعات تأثیر طب سوزنی مشاهده نشده است. تا کنون شواهد ناکافی موجب عدم توصیه‌ی به کارگیری طب سوزنی در درمان بیماری افسردگی توسط این گروه محققان شده است^{۶۸}. در ۴ مطالعه‌ی مرور نظام مند دیگر (۳ مورد همراه با فرا تحلیل) در خصوص بررسی اثربخشی طب سوزنی در درمان اختلال افسردگی ماژور، نتایج مشابه گروه مطالعاتی کاکرین گزارش شده و بر فقدان شواهد علمی کافی تأکید گردیده است^{۶۹-۷۲}.

اسکیزوفرنی

شناخته شدن طب سوزنی به عنوان روش درمانی نسبتاً ایمن با عوارض جانبی محدود در مقایسه با داروهای ضد روان پریشی که دارای عوارض جانبی قابل ملاحظه‌ای هستند، از جمله دلایل تشویق پژوهشگران برای بررسی اثربخشی طب سوزنی در درمان بیماران با اسکیزوفرنی است. مطالعه‌ی مرور نظام مند و فرا تحلیل انجام شده توسط گروه مطالعاتی کاکرین، اثربخشی درمان ترکیبی طب سوزنی همراه با داروهای ضد روان پریشی را در مقایسه با داروهای ضد روان پریشی به تنهایی با اندازه‌گیری معیار Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) در کوتاه مدت نشان داده است ($WMD = -4.31, 95\% CI = -7 \text{ to } -1.6$). نظر به این که این نتایج مبتنی بر تعداد مطالعات اندک و فقدان کورسازی برای طب سوزنی و دوره‌ی پیگیری کوتاه بوده است، در حال حاضر شواهد برای تأمین پشتیبانی لازم در تأیید اثر درمانی طب سوزنی در بهبودی اسکیزوفرنی کافی نمی‌باشد^{۷۳}. مطالعه‌ی مرور نظام مند و فرا تحلیل انجام شده توسط Lee و همکاران^{۷۴} نیز نتایجی مشابه گروه کاکرین داشته و در جمع‌بندی، شواهد موجود را ناکافی می‌دانند.

وابستگی به کوکائین

استفاده از طب سوزنی در ناحیه‌ی گوش به صورت گسترده در درمان وابستگی به کوکائین استفاده می‌شود. در مطالعه‌ی

صرع

در مطالعه‌ی مرور نظام مند و فرا تحلیل انجام شده توسط Wond و Cheuk^{۶۶}، که ابتدا در سال ۲۰۰۶ انجام و سپس در سال ۲۰۱۱ تکمیل و به روز گردیده، اثربخشی طب سوزنی در مقایسه با فنی توین، والپورات و دیگر درمان‌های دارویی با سنجش پیامدهایی مانند فراوانی تشنج، اثر بر کیفیت زندگی بیماران، کاهش فراوانی نقصان در تمرکز و بهبود نمره صرع مورد بررسی قرار گرفته است. کارآزمایی‌های بالینی بررسی شده در مرور نظام مند و فرا تحلیل ذکر شده، نتایج مختلفی را گزارش کرده اند، اما در ۵ کارآزمایی بالینی طب سوزنی در مقایسه با گروه درمان در کاهش فراوانی تشنج مؤثر نبوده است. در ۲ کارآزمایی بالینی، طب سوزنی سنتی در مقایسه با فنی توین فراوانی تشنج را از ۲۵٪ به ۷۵٪ کاهش داده است. هم چنین طب سوزنی سنتی در مقایسه با والپورات در کیفیت زندگی، کاهش فراوانی نقصان در تمرکز و افزایش حداقل ۷۰٪ بهبود نمره صرع مؤثر بود. Cat Gut Implantation at Accupoint (نوعی طب سوزنی) نیز در مقایسه با داروهای رایج اثرات مشابهی در بهبود صرع نشان داد. با این وجود، به علت مخاطرات سوگیری قابل ملاحظه، دوره‌ی کوتاه پیگیری و دیگر محدودیت‌های کارآزمایی‌های بالینی انجام شده، شواهد موجود برای اثبات اثربخشی طب سوزنی در درمان صرع کافی نمی‌باشد^{۶۶}.

زوال عقلی

دمانس یک بیماری همراه با تخریب پیشرونده کارکردهای شناختی بدون نقصان در هوشیاری است، که در سراسر جهان دیده می‌شود. درمان قطعی برای دمانس عروقی وجود ندارد. انواع مختلفی از روش‌های طب سوزنی در بیمارستان‌های کشور چین برای درمان دمانس عروقی مورد استفاده قرار می‌گیرد. در مرور نظام مند انجام شده توسط گروه مطالعاتی کاکرین، ۱۸ کارآزمایی بالینی در رابطه با اثربخشی طب سوزنی در درمان دمانس عروقی مورد بررسی قرار گرفته است. هیچ یک از مطالعات ذکر شده شامل کارآزمایی‌های بالینی تصادفی سازی شده نبوده یا گروه مناسب کنترل شده با دارونما نبوده است. بنابراین فقدان کارآزمایی‌های بالینی با کیفیت مناسب باعث می‌شود که شواهد مورد نیاز برای تأیید

اختلال طیف اوتیسم

اختلال طیف اوتیسم بیماری است که با مشکلات در تعاملات اجتماعی، ناتوانی در برقراری ارتباطات مناسب فردی و گروهی و فقدان انعطاف پذیری لازم در تفکر و رفتار بیمار مشخص می گردد. در مناطقی از چین و هونگ کونگ از روش طب سوزنی در درمان اوتیسم استفاده می شود، که با گسترش طب سوزنی به سایر نقاط جهان، استفاده از آن در درمان این بیماری نیز گسترش یافته است، اما تا کنون اثربخشی بالینی و ایمنی طب سوزنی در درمان اختلال طیف اوتیسم مورد بررسی قرار نگرفته است. در مطالعه ی مرور نظام مند و فرا تحلیل انجام شده توسط گروه مطالعاتی کاکرین، ۶ کارآزمایی بالینی در راستای درمان اختلال طیف اوتیسم، طب سوزنی سنتی همراه با درمان رایج را با درمان رایج به تنهایی مورد بررسی قرار داده اند. بر این اساس، ۲ کارآزمایی بالینی که به مقایسه ی تأثیر طب سوزنی سنتی با تظاهر به طب سوزنی پرداخته، فاقد نتایج معنادار بودند. ۴ کارآزمایی بالینی برخی عوارض جانبی استفاده از این روش های درمانی از جمله تحریک پذیری و اختلالات خواب و افزایش بیش فعالی را گزارش کرده اند. اگرچه برخی از کارآزمایی های بالینی دارای نتایج مثبت بوده اند، اما کیفیت پایین مطالعات، ناهمگونی آن ها، نتایج مثبت مرزی (Borderline Result) و ثبات اندک در نتایج مطالعات، در مجموع حاکی از آن است که شواهد علمی کافی در تأیید اثربخشی طب سوزنی در درمان اختلال طیف اوتیسم موجود نمی باشد^{۸۱}. در مطالعه ی مرور نظام مند انجام شده توسط Lee و همکاران، نتایجی مشابه گروه مطالعاتی کاکرین گزارش شده است^{۸۲}.

دیسفاژی پس از سکته مغزی

اختلال بلع پس از سکته مغزی به خصوص اگر طولانی باشد، نشانگر پیش آگهی نامناسب بیماری است. در چین از طب سوزنی برای درمان اختلال بلع پس از سکته قلبی به صورت وسیع استفاده می شود. در مطالعه ی مرور نظام مند انجام شده توسط گروه مطالعاتی کاکرین در خصوص اثربخشی طب سوزنی در درمان اختلال بلع پس از سکته مغزی حاد، ۲۸ کارآزمایی بالینی به علت فقدان معیارهای لازم از مطالعه حذف و تنها یک کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده ی یک سویه کور و شاهد دار واجد شرایط ورود به مطالعه شناخته شده بود. در این کارآزمایی بالینی، اثربخشی طب سوزنی در ناحیه ی پوست سر، ناحیه ی گردن و طب سوزنی

مرور نظام مند و فرا تحلیل انجام شده توسط گروه مطالعاتی کاکرین، طب سوزنی در ناحیه ی گوش در مقایسه با تظاهر به طب سوزنی و عدم درمان، در کاهش استفاده از کواکاین فاقد نتایج معنادار بوده است (RR=1.05, 95% CI=0.89 to 1.23) و (RR=1.06, 95% CI=0.90 to 1.26)^{۷۵}. یافته های Mills و همکاران^{۷۶} نیز در راستای گروه کاکرین بود (RR=0.76, 95% CI=0.45 to 1.27). در حال حاضر شواهد علمی در خصوص اثربخشی طب سوزنی در درمان وابستگی به کواکاین موجود نمی باشد.

ترک سیگار

در مطالعه ی مرور نظام مند و فرا تحلیل انجام شده توسط گروه مطالعاتی کاکرین، طب سوزنی در مقایسه با تظاهر به طب سوزنی در ترک سیگار، در دراز مدت دارای نتایج معناداری نداشته است (RR=1.05, 95% CI=0.82 to 1.35). طب سوزنی دارای اثر کمتری در مقایسه با درمان جایگزین با نیکوتین بوده و دارای ارجحیتی در مقایسه با مداخلات روان درمانی و بالیست انتظار نبوده است. لیزر درمانی و طب سوزنی الکتریکی نیز فاقد اثرات معنادار بوده اند. در مجموع، شواهد علمی مبنی بر اثربخشی طب سوزنی و روش های مرتبط با آن در ترک مصرف دخانیات موجود نمی باشد^{۷۷}. در مطالعه ی مرور نظام مند و فرا تحلیل انجام شده توسط Ashenden و همکاران^{۷۸}، نتایجی مشابه نتایج گروه مطالعاتی کاکرین گزارش گردیده است.

فلج یک طرفه صورت

در مطالعه ی مرور نظام مند انجام شده توسط گروه مطالعاتی کاکرین، طب سوزنی همراه با دارو درمانی (ویتامین B_{۱۲}، دگزامتازون، استروئید و) در مقایسه با دارو درمانی به تنهایی فاقد اثر معنادار در بهبودی فلج یک طرفه صورت گزارش شده است. این مطالعات عوارض جانبی خاصی را برای اثر طب سوزنی گزارش نکرده اند. مجموع مطالعات از مشکلاتی در کیفیت پژوهش از جمله نامعلوم بودن روش تصادفی سازی و کورسازی برخوردار بوده اند^{۷۹}. نتایج مرورهای نظام مند انجام شده توسط Hao و همکاران^{۷۹} و Zhou و همکاران^{۸۰}، مشابه نتایج گروه مطالعاتی کاکرین بود. بنابراین در مجموع، شواهد علمی دال بر اثربخشی طب سوزنی در درمان فلج یک طرفه صورت موجود نمی باشد.

معیارهای فردی با گروه‌های کنترل از جمله تظاهر به طب سوزنی مورد مقایسه قرار گرفت. اغلب کارآزمایی‌های تحت بررسی فاقد نتایج معنادار در خصوص اثربخشی طب سوزنی در درمان آسم مزمن بوده است. به دلیل ناهمگونی مطالعات و روش‌های متفاوت اندازه‌گیری متغیرهای پیامد، امکان جمع بندی مطالعات میسر نشده است. در مجموع، شواهدی دال بر اثربخشی طب سوزنی در درمان آسم مزمن وجود ندارد.^{۸۶} در مطالعه‌ی مرور نظام مند و فرا تحلیل انجام شده توسط مارتین و همکاران^{۸۷}، نتایجی مشابه نتایج گروه مطالعاتی کاکرین ارائه گردیده و حاکی از فقدان شواهد در مورد اثربخشی طب سوزنی در درمان آسم می باشد.

الکتریکی (Electro Acupuncture) با دارونما، تظاهر به طب سوزنی و یا عدم انجام طب سوزنی مورد مقایسه قرار گرفت. ۳۵/۵٪ از بیماران تحت درمان با طب سوزنی و ۲۱/۹٪ از بیماران گروه کنترل، توانایی غذا خوردن عادی را پیدا کردند و اختلاف معناداری میان دو گروه یافت نشد ($RR=1.61, 95\% CI=0.73 \text{ to } 3.58$). اثرات درمانی طب سوزنی در بهبود اختلال بلع پس از سکته مغزی حاد تا کنون فاقد پشتوانه‌ی علمی بوده و نیازمند طراحی کارآزمایی‌های بالینی تصادفی سازی شده با کیفیت بالا، حجم نمونه مناسب و گروه کنترل می باشد.^{۸۳} مطالعه‌ی مرور نظام مند Wong و همکاران^{۸۴} و هم چنین مرور نظام مند و فرا تحلیل Wang و همکاران^{۸۵} که اثربخشی انواع طب سوزنی در این



درد کتف

درد ناحیه‌ی کتف از جمله مواردی است که به صورت روز افزون با روش‌های طب سنتی و مکمل مورد درمان قرار می گیرد و به همین دلیل مطالعات بیشتر برای تأمین شواهد علمی در جهت اثبات اثربخشی آن روش‌ها ضروری است. در مطالعه‌ی مرور نظام مند و فرا تحلیل انجام شده توسط گروه مطالعاتی کاکرین، اثر طب سوزنی در مقایسه با دارونما، دارو درمانی، درمان‌های فیزیکی و سایر روش‌ها در درمان درد ناحیه‌ی کتف ناشی از کپسولیت چسبنده (Frozen Shoulder) و استئوآرتریت مورد بررسی قرار گرفته است. در مجموع،

بیماری را بررسی نموده اند، به علت این که کارآزمایی‌های بالینی تحت بررسی آن‌ها پیامدها را در یک دوره‌ی پیگیری کوتاه اندازه‌گیری نموده، حجم نمونه کافی وجود نداشته و همگونی در اندازه‌گیری پیامدها موجود نبوده، نتوانسته اند شواهد علمی قاطعی را تأمین نمایند.

آسم مزمن

در مطالعه‌ی مرور نظام مند و فرا تحلیل انجام شده توسط گروه مطالعاتی کاکرین، اثربخشی انواع مختلف طب سوزنی سنتی، طب سوزنی با لیزر و طب سوزنی با تعیین نقاط، بر اساس

حجم نمونه ناکافی و ناهمگونی روش شناسی مطالعات منجر به تأمین شواهد علمی اندک در حمایت از اثربخشی طب سوزنی برای درمان درد ناحیه ی کتف شده و طراحی و اجرای کارآزمایی های بالینی با کیفیت تحقیق مناسب و حجم نمونه ی کافی و اندازه گیری پیامدها در دوره ی پیگیری طولانی تر مورد نیاز می باشد.^{۸۸}

درد خارجی آرنج

درد خارجی آرنج (آرنج تنیس باز) موقعیت شایعی است که باعث درد در ناحیه ی آرنج و ساعد شده و موجب محدودیت قدرت و عملکرد در آرنج و مچ می گردد. از روش های طب سوزنی به مدت طولانی در چین و کشورهای غربی در درمان این بیماری استفاده می شده است. در مطالعه ی مرور نظام مند انجام شده توسط گروه مطالعاتی کاکرین، طب سوزنی در مقایسه با دارونما در کوتاه مدت کاهش درد قابل توجهی را نشان داده است ($RR=0.09, 95\% CI=0.01 \text{ to } 0.64$)، اما در طولانی مدت (۳ تا ۱۲ ماه) نتایج معنادار نبوده است. تعداد کم شرکت کنندگان، عدم تخصیص تصادفی با روش صحیح، وجود موارد مفقود شده و ناهمگونی میان مطالعات، مانع انجام فرا تحلیل شده است. در مجموع، شواهد علمی لازم در جهت تأیید اثربخشی و ایمنی طب سوزنی در درمان درد خارجی آرنج موجود نبوده و انجام کارآزمایی های بالینی با حجم نمونه مناسب و دوره ی پیگیری طولانی مورد نیاز می باشد.^{۸۹}

سندروم پای بی قرار

سندروم پای بی قرار (Restless Leg Syndromes) از جمله اختلالات حرکتی است که بیماران آن به وفور از طب سنتی و مکمل از جمله طب سوزنی استفاده می کنند. در مطالعه ی مرور نظام مند انجام شده توسط گروه مطالعاتی کاکرین، طب سوزنی در مقایسه با درمان دارویی در بهبود علائم بیماری فاقد نتایج معنادار بود ($RR=0.97, 95\% CI=0.76 \text{ to } 1.2$). با توجه به تعداد اندک کارآزمایی های بالینی، اتکا به نتایج موجود نمی تواند برای تأیید اثربخشی طب سوزنی در درمان سندروم پای بی قرار کافی باشد و طراحی و اجرای کارآزمایی های بیشتر با حجم نمونه بالاتر ضرورت دارد.^{۹۰}

گلوکوما

در مطالعه ی مرور نظام مند انجام شده توسط گروه مطالعاتی

کاکرین در مورد اثر طب سوزنی در درمان گلوکوما تنها ۲ کارآزمایی بالینی غیر تصادفی سازی به دست آمد، که به علت نداشتن حداقل کیفیت تحقیق واجد شرایط ورود به مطالعه قرار نگرفتند. بنابراین در حال حاضر هیچ گونه شواهد علمی در خصوص تأیید اثربخشی طب سوزنی در درمان آب سیاه یا گلوکوما وجود ندارد.^{۹۱}

جلوگیری از بدتر شدن نزدیک بینی

۲۵٪ از افراد جهان دارای درجاتی از نزدیک بینی (یکی از عیوب انکساری چشم) هستند. بیشترین شیوع نزدیک بینی در آسیا می باشد و خانم ها بیشتر از آقایان دچار آن می شوند. بر اساس مرور نظام مند انجام شده توسط گروه مطالعاتی کاکرین که در این زمینه تنها ۲ مورد از ۳۲ کارآزمایی را شامل می شد، طب سوزنی در مقایسه با دارونما در بهبود نزدیک بینی فاقد اثر معنادار بود و امکان فرا تحلیل به علت تفاوت در پیامدهای مطالعات مختلف میسر نشده است. در مجموع، تا کنون شواهد لازم در مورد اثربخشی طب سوزنی در کند کردن روند پیشرفت نزدیک بینی موجود نمی باشد.^{۹۲}

سندروم روده تحریک پذیر

سندروم روده تحریک پذیر یکی از اختلالات دستگاه گوارش بوده که با درد شکمی مزمن یا برگشت پذیر همراه است. بر اساس مطالعه ی مرور نظام مند و فرا تحلیل انجام شده توسط Lim و همکاران^{۹۳}، میان گروه طب سوزنی و تظاهر به طب سوزنی با توجه به نسبت پاسخ ها بر اساس مقیاس علایم جهانی اختلاف معناداری وجود نداشت ($RR=1.28, 95\% CI=0.83 \text{ to } 1.98$). اما دو مطالعه ی طب سوزنی همراه با داروهای گیاهی چینی همراه با روان درمانی در مقایسه با روان درمانی به تنهایی ($RR=1.14, 95\% CI=1.00 \text{ to } 1.31$) و طب سوزنی همراه با روان درمانی در مقایسه با روان درمانی به تنهایی ($RR=1.20, 95\% CI=1.03 \text{ to } 1.39$) حاکی از بهبود علائم این بیماری بوده است. با این وجود، طب سوزنی هیچ اثر معناداری را در مقایسه با روش های درمانی مرسوم در درمان سندروم روده تحریک پذیر نشان نداده است ($RR=1.49, 95\% CI 0.94 \text{ to } 2.34$). بنابراین تعداد اندک مطالعات انجام شده، فقدان پایداری در نتایج و کیفیت پایین برخی پژوهش ها، نشانگر عدم تأمین شواهد کافی دال بر اثربخشی طب سوزنی در درمان سندروم روده تحریک پذیر است.



فیبروم رحمی

فیبروم رحمی، رشد توده‌های خوش خیم در دیواره ی عضلانی رحم است. حدود ۲۵ تا ۳۰ درصد زنان در سنین باروری مبتلا به علائم ناشی از فیبروم رحمی هستند. به جز هیستریکتومی، درمان مؤثر دارویی یا جراحی دیگری برای این بیماری وجود ندارد. در دو مطالعه ی مرور نظام‌مند طراحی شده توسط گروه مطالعاتی کاکرین، اثربخشی و ایمنی روش‌های مختلف طب سوزنی در مقایسه با تظاهر به طب سوزنی، لیست انتظار، داروهای چینی، داروهای غربی و سایر روش‌ها بررسی شده است. با این وجود، هیچ کارآزمایی بالینی واجد شرایط ورود به مطالعه قرار نگرفته است. بنابراین در حال حاضر شواهدی دال بر تأیید اثربخشی و ایمنی طب سوزنی در درمان فیبروم رحمی وجود نداشته و طراحی و اجرای کارآزمایی‌های بالینی شاهد دار تصادفی سازی شده با حجم نمونه مناسب و دوره پیگیری طولانی تر ضرورت دارد.^{۹۴}

سندروم تخمدان چند کیستی

سندروم تخمدان چند کیستی با علائمی از جمله اولیگو منوره (قاعدگی نامنظم و خفیف) و هیرسوتیسم همراه می‌باشد و درمان‌های دارویی، جراحی و تغییر در شیوه ی زندگی از درمان‌های متداول آن است. شیوه‌های درمانی طب رایج با مشکلاتی از جمله هزینه ی بالا، خطر چند قلو زایی، عوارض جانبی نامطلوب و اثربخشی ناپایدار همراه است. نظر به این که طی مطالعات انجام شده افزایش سطح بتا آندروفین در فولیکول‌ها هنگام تخمک گذاری مشاهده شده و هم چنین تأثیر طب سوزنی در تولید بتا آندروفین مشخص شده است، از این رو بررسی اثربخشی طب سوزنی در سندروم تخمدان چند کیستی مورد توجه می‌باشد. در مطالعه ی مرور نظام‌مند طراحی شده توسط گروه مطالعاتی کاکرین در سال ۲۰۱۱، مقالات با موضوع اثربخشی طب سوزنی در درمان این بیماری جستجو گردیده، اما هیچ گونه کارآزمایی بالینی شاهد دار تصادفی سازی شده ی واجد شرایطی یافت نشده است. بنابراین شواهدی دال بر اثربخشی طب سوزنی در درمان سندروم تخمدان چند کیستی توسط محققین گزارش نشده است.^{۹۵}

آندومتريوزیس

آندومتريوزیس یک بیماری شایع در میان بیماری‌های زنان است، که علائم شایع بالینی آن از عدم وجود علائم تا دردهای شدید لگنی متفاوت است. کنترل درد در آندومتريوزیس بسیار دشوار می‌باشد. طب سوزنی در درمان اختلالات بیماری‌های زنان مطالعه شده، اما اثر آن در درمان دردهای آندومتريوزیس نامشخص است. در مطالعه ی مرور نظام‌مند انجام شده توسط گروه مطالعاتی کاکرین تنها یک کارآزمایی بالینی با ۶۷ شرکت کننده حایز شرایط ورود به مطالعه شناخته شده، که بر ضرورت اجرای کارآزمایی‌های شاهد دار تصادفی سازی شده و دو سویه کور با کیفیت بالا به منظور مقایسه ی انواع مختلف طب سوزنی با درمان‌های رایج تأکید می‌نماید.^{۹۶}

فرآیند انتقال جنین

عمل انتقال جنین که آخرین مرحله در لقاح آزمایشگاهی

است، برای اولین بار حدود ۵۵ سال پیش با موفقیت بر روی گاو انجام گرفت. در مطالعه ای که توسط گروه مطالعاتی کاکرین صورت گرفته، طب سوزنی انجام گرفته در روند انتقال جنین در مقایسه با گروه کنترل بر روی میزان تولد زنده به صورت معناداری تأثیر گذار بوده است ($OR=1.86$ $95\%CI=1.29$ to 2.77). مطابق نظر محققین، این نتیجه ممکن است به واسطه ی اثر دارونما و تعداد اندک کار آزمایی ها به دست آمده باشد. بنابراین انجام مطالعات جامع تر با کیفیت مناسب برای اخذ نتایج اطمینان بخش ضروری است.^{۹۷} در مطالعه ی مرور نظام مند و فرا تحلیل انجام شده توسط EL-Toukhy، نتایجی مشابه نتایج گروه مطالعاتی کاکرین گزارش گردیده است.^{۹۸}

مقایسه ی نتایج این مطالعه با کتاب سازمان جهانی بهداشت

در مطالعات جدید پزشکی تعداد زیادی از مطالعات در جهت بررسی اثر درمانی طب سوزنی مورد مطالعه قرار گرفته است. مطالعات مرور نظام مند در این حیطه از دهه ی ۱۹۶۰ آغاز گردید. مطالعات متعدد زیادی تا کنون به ارزیابی نظام مند این حیطه پرداخته اند. هدف اغلب مطالعات مرور نظام مند، گزارش اثرات مثبت درمانی طب سوزنی بوده است. با این وجود، ارزیابی منتقدانه در این زمینه نشان می دهد که بسیاری از این مطالعات کاستی هایی دارند.^۷ اجرای کار آزمایی های بالینی تصادفی سازی شده که دارای استانداردهای مناسب هستند، برای ارزیابی اثربخشی طب سوزنی ضروری است. این مسأله اعتبار گزارشات چاپ شده را روشن می سازد و درک و فهم بهتری از نتایج فراهم می کند. محققین انجام کورسازی همراه با در نظر گرفتن معیارهای ورود و خروج را نیز ضروری می دانند. مقایسه ی نتایج این مطالعه و کتاب سازمان جهانی بهداشت در جدول یک آمده است. با این وجود، این کتاب به شدت توسط نویسندگان مورد انتقاد قرار گرفته است. نخست آن که، در این مطالعه کار آزمایی های بالینی که دارای کیفیت بالای روش شناسی پژوهش بوده مد نظر قرار نگرفته است و ۲۰٪ از مقالات منتشر شده ی این کتاب نیز از یک مجله ی چینی بوده که احتمالاً همین امر می تواند وجهه ای از تعصب و سوگیری در انتشار باشد. کار آزمایی های بالینی منتشر شده در مجلات چینی معمولاً دارای نتایج مثبت می باشند. با این وجود، نتایج کار آزمایی های بالینی منتشر شده در مجلات انگلیسی زبان، هم اثرات مثبت و هم اثرات منفی طب سوزنی را نشان داده اند.^۸ از

طرف دیگر، این نکته قابل توجه است که چرا در این کتاب هیچ گونه اطلاعاتی در خصوص اثر درمانی طب سوزنی در رابطه با برخی بیماری ها مانند صرع یا اوتیسم داده نشده است، در صورتی که مقالات مرور نظام مند در این زمینه بسیار زیاد هستند. از طرف دیگر، ما بر انجام مطالعات بیشتری که در آینده به ارزیابی اثربخشی طب سوزنی در درمان بیماری هایی مانند کولیک صفاوی، اسهال عفونی و لکوپنی پردازند، تأکید می کنیم. سازمان جهانی بهداشت نیز بیماری ها را به ۴ درجه تقسیم بندی نموده است، اما مشخص نشده است که چگونه این بیماری ها دسته بندی شده اند.

استاندارد طلایی برای ارزیابی اثربخشی طب سوزنی در درمان بیماری ها در این مطالعه، بانک اطلاعاتی کاکرین بود. مطالعات مرور نظام مند کاکرین به عنوان اولین و مهم ترین استاندارد طلایی مطالعات مبتنی بر شواهد پیرامون موارد انسانی و سیاست گذاری های سلامت مطرح می باشد. هر یک از مطالعات مروری بانک اطلاعاتی کاکرین توسط تیمی از نویسندگان آماده و حمایت شده و سپس توسط تیمی از ویراستان بررسی شده اند. بنابراین، ما اطمینان داریم که مطالعات انتخاب شده دارای معیارهای روش شناسی مناسب هستند. به علاوه، سایر مطالعات مرور نظام مند یا فرا تحلیل از پایگاه داده های مشهور انتخاب شدند، که در اغلب آن ها به مواردی مانند تصادفی سازی و یا کورسازی توجه شده است. این پارامترها در جدول شماره یک نشان داده شده است. این مطالعه هم چنین نشان دهنده ی کار آزمایی های بالینی وسیع همراه با تظاهر به طب سوزنی می باشد. به عنوان مثال، مطالعات Furlan و همکاران^{۱۶} با ۲۸۶۱ شرکت کننده، Lewis و Abdi^{۱۷} با ۶۳۵۹ شرکت کننده و Yuan و همکاران^{۱۸} با ۶۳۵۹ شرکت کننده برای درد کمر و مطالعات انجام شده توسط Melchart و همکاران^{۲۵} با ۱۰۴۲ شرکت کننده و Manis و همکاران^{۲۶} با ۱۰۸۸ شرکت کننده برای سر درد بوده، که به بررسی اثر طب سوزنی در مقایسه با تظاهر به طب سوزنی پرداخته است.

نتیجه گیری

در کل، نقص میان شواهد حمایت کننده از اثر طب سوزنی در درمان بیماری ها وسیع می باشد. بنابراین، منطقی به نظر می رسد که اثر درمانی طب سوزنی در درمان بسیاری از بیماری ها را نادیده گرفت. در مجموع، انجام مطالعات جامع تر برای ارزیابی اثربخشی طب سوزنی در درمان بیماری ها مورد نیاز است.

محدودیت‌ها

به علت وسیع بودن و تعداد زیاد مطالعاتی که به ارزیابی اثربخشی طب سوزنی در درمان بیماری‌ها پرداخته‌اند، انجام مطالعات مرور نظام‌مند ساختار یافته همراه با فرا تحلیل مقدور نبوده و بنابراین این مطالعه در حقیقت یک نوع مطالعه‌ی حکایتی بوده است. با این وجود، طبقه‌بندی اثربخشی طب سوزنی در درمان بیماری‌ها بر اساس مطالعات مرور نظام‌مند کاکرین بوده، که به عنوان استاندارد طلایی همراه با روش

شناسی پژوهش با کیفیت بالا مطرح بوده است.

در حقیقت تقسیم‌بندی بیماری‌ها بر اساس معیارهایی از جمله تصادفی‌سازی، تخصیص تصادفی و یا کورسازی صورت گرفته، که در اغلب موارد موجود در دسته سوم، این موارد یا گزارش نشده و یا انجام نشده است. این مورد نیز یکی از موارد محدودیت این نوع مطالعه بوده و بنابراین انجام مطالعات آتی مورد نیاز است.



REFERENCES

1. Vanderploeg K, Yi X. Acupuncture in modern society. J Acupunct Meridian Stud. 2009;2:26-33.
2. Dorfer L, Moser M, Bahr F, et al. A medical report from the stone age? Lancet. 1999;354:1023-1025.
3. Huang KC. Acupuncture: The Past and the Present. New York, NY: Vantage Press; 1996.
4. Ma KW. The roots and development of Chinese acupuncture: from prehistory to early 20th century. Acupunct Med. 1992; 10(suppl):92-99.
5. Han JS, Ho YS. Global trends and performances of acupuncture research. Neurosci Biobehav Rev. 2011;35:680-687.
6. World Health Organization. Acupuncture: Review and Analysis Reports on Controlled Clinical Trials. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2002.
7. Singh S, Ernst E. Trick or Treatment: The Undeniable Facts About Alternative Medicine. New York, NY: WW Norton; 2008.
8. Guyatt G, Cook D, Haynes B. Evidence based medicine has come a long way. BMJ. 2004;329:990-991.
9. Derry C, Derry S, McQuay H, Moore R. Systematic review of systematic reviews of acupuncture published 1996-2005. Clin Med. 2006;6:381-386.
10. Ramey DW, Sampson W. Clinical efficacy of human acupuncture. Sci Rev Acupunct Med. 2001;5:195-201.
11. van Tulder MW, Cherkin DC, Berman B, Lao L, Koes BW. The effectiveness of acupuncture in the management of acute and chronic low back pain: a systematic review within the framework of the Cochrane Collaboration Back Review Group. Spine (Phila Pa 1976). 1999;24:1113-1123.
12. Manheimer E, White A, Berman B, Forys K, Ernst E. Meta-analysis: acupuncture for low back pain. Ann Intern Med. 2005;142:651-663.
13. Cherkin DC, Sherman KJ, Deyo RA, Shekelle PG. A review of the evidence for the effectiveness, safety, and cost of acupuncture, massage therapy, and spinal manipulation for back pain. Ann Intern Med. 2003;138:898-906.
14. Henderson H. Acupuncture: evidence for its use in chronic low back pain. Br J Nurs. 2002;11:1395-1403.
15. Khadilkar A, Milne S, Brosseau L, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation for the treatment of chronic low back pain: a systematic review. Spine (Phila Pa 1976). 2005;30:2657-2666.
16. Furlan AD, van Tulder M, Cherkin D, et al. Acupuncture and dryneedling for low back pain: an updated systematic review within the framework of the Cochrane collaboration. Spine (Phila Pa 1976). 2005;30:944-963.
17. Lewis K, Abdi S. Acupuncture for lower back pain: a review. Clin J Pain. 2010;26:60-69.
18. Yuan J, Purepong N, Kerr DP, Park J, Bradbury I, McDonough S. Effectiveness of acupuncture for low back pain: a systematic review. Spine (Phila Pa 1976). 2008;33:E887-E900.
19. Ernst E, White AR. Acupuncture for back pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 1998;158:2235-2241.
20. Trigkilidas D. Acupuncture therapy for chronic lower back pain: a systematic review. Ann Roy Coll Surg Engl. 2010;92:595-598.
21. White AR, Ernst E. A systematic review of randomized controlled trials of acupuncture for neck pain. Rheumatology (Oxford). 1999;38:143-147.

22. Trinh KV, Graham N, Gross AR, et al. Acupuncture for neck dis-AQ4 orders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD004870.
23. Davis MA, Kononowech RW, Rolin SA, Spierings EL. Acupuncture for tension-type headache: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Pain*. 2008;9:667-677.
24. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Manheimer E, Vickers A, White AR. Acupuncture for tension-type headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD007587.
25. Melchart D, Linde K, Fischer P, et al. Acupuncture for recurrent headaches: a systematic review of randomized controlled trials. *Cephalalgia*. 1999;19:779-786.
26. Manias P, Tagaris G, Karageorgiou K. Acupuncture in headache: a critical review. *Clin J Pain*. 2000;16:334-339.
27. Melchart D, Linde K, Fischer P, et al. Acupuncture for idiopathic headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):CD001218.
28. Sun Y, Gan TJ. Acupuncture for the management of chronic headache: a systematic review. *Anesth Analg*. 2008;107:2038-2047.
29. Molsberger A. Commentary on the Cochrane review of acupuncture for tension-type headache. *Explore (NY)*. 2009;5:356-358.
30. Zhao L, Guo Y, Wang W, Yan LJ. Systematic review on randomized controlled clinical trials of acupuncture therapy for neurovascular headache. *Chin J Integr Med*. 2011;17:580-586.
31. Griggs C, Jensen J. Effectiveness of acupuncture for migraine: critical literature review. *J Adv Nurs*. 2006;54:491-501.
32. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Manheimer E, Vickers A, White AR. Acupuncture for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD001218.
33. Lee A, Done ML. The use of nonpharmacologic techniques to prevent postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 1999;88:1362-1369.
34. Ezzo J, Vickers A, Richardson MA, et al. Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Clin Oncol*. 2005;23:7188-7198.
35. Streitberger K, Ezzo J, Schneider A. Acupuncture for nausea and vomiting: an update of clinical and experimental studies. *Auton Neurosci*. 2006;129:107-117.
36. Lee A, Fan L. Stimulation of the wrist acupuncture point P6 for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD003281.
37. Ezzo J, Richardson M, Vickers A, et al. Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea or vomiting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD002285.
38. Cho SH, Lee H, Ernst E. Acupuncture for pain relief in labour: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2010;117:907-920.
39. Lee H, Ernst E. Acupuncture for labor pain management: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:1573-1579.
40. Smith CA, Collins CT, Crowther CA, Levett KM. Acupuncture or acupressure for pain management in labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(7):CD009232.
41. Smith CA, Crowther CA. Acupuncture for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD002962.
42. Lim C, Wilkinson JM, Wong WSF, Cheng NCL. Effect of acupuncture on induction of labor. *J Altern Complement Med*. 2009;15:1209-1214.
43. Coyle M, Smith C, Peat B. Cephalic version by moxibustion for breech presentation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD003928.
44. Li X, Hu J, Wang X, Zhang H, Liu J. Moxibustion and other acupuncture point stimulation methods to treat breech presentation: a systematic review of clinical trials. *Chin Med*. 2009;4:4.
45. Vas J, Aranda JM, Nishishinya B, et al. Correction of nonvertex presentation with moxibustion: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201:241-259.
46. van den Berg I, Bosch JL, Jacobs B, Bouman I, Duvekot JJ, Hunink MG. Effectiveness of acupuncture-type interventions versus expectant management to correct breech presentation: a systematic review. *Complement Ther Med*. 2008;16:92-100.
47. Smith CA, Zhu X, He L, Song J. Acupuncture for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(1):CD007854.
48. Cho SH, Hwang EW. Acupressure for primary dysmenorrhoea: a systematic review. *Complement Ther Med*. 2010;18:49-56.
49. Yang H, Liu C, Chen X, et al. Systematic review of clinical trials of acupuncture-related therapies for primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87:1114-1122.
50. Wang C, de Pablo P, Chen X, Schmid C, McAlindon T. Acupuncture for pain relief in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Rheum*. 2008;59:1249-1256.
51. Lee M, Shin BC, Ernst E. Acupuncture for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology*. 2008;47:1747-1753.
52. Choi TY, Kim TH, Kang JW, Lee MS, Ernst E. Moxibustion for rheumatic conditions: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2011;30:937-945.
53. Casimiro L, Barnsley L, Brosseau L, et al. Acupuncture and electroacupuncture for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD003788.
54. Manheimer E, Cheng K, Linde K, et al. Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD001977.
55. Kwon Y, Pittler M, Ernst E. Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:1331-1337.
56. Paley C, Johnson M, Tashani O, Bagnall A. Acupuncture for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(1):CD007753.
57. Choi TY, Lee MS, Kim TH, Zaslowski C, Ernst E. Acupuncture for the treatment of cancer pain: a systematic review of randomised clinical trials. *Support Care Cancer*. 2012;20:1147-1158.
58. Robb K, Oxberry SG, Bennett MI, Johnson MI, Simpson KH, Searle RD. A Cochrane systematic review of transcutaneous electrical nerve stimulation for cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2009;37:746-753.
59. Lee H, Schmidt K, Ernst E. Acupuncture for the relief of cancer-related pain—a systematic review. *Eur J Pain*. 2005;9:437-444.
60. Peng H, Peng HD, Xu L, Lao LX. Efficacy of acupuncture in treatment of cancer pain: a systematic review [in Chinese]. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*. 2010;8:501-509.
61. Cheuk DK, Yeung WF, Chung KF, Wong V. Acupuncture for insomnia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD005472.
62. Lee M, Shin BC, Suen L, Park TY, Ernst E. Auricular acupuncture for insomnia: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2008;62:1744-1752.
63. Chen HY, Shi Y, Ng CS, Chan SM, Yung KKL, Zhang QL. Auricular acupuncture treatment for insomnia: a systematic review. *J Altern Complement Med*. 2007;13:669-676.
64. Yeung WF, Chung KF, Leung YK, Zhang SP, Law AC. Traditional needle acupuncture treatment for insomnia: a systematic review of randomized controlled trials. *Sleep Med*. 2009;10:694-704.

65. Cao H, Pan X, Li H, Liu J. Acupuncture for treatment of insomnia: a systematic review of randomized controlled trials. *J Altern Complement Med*. 2009;15:1171-1186.
66. Cheuk D, Wong V. Acupuncture for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD005062.
67. Weina P, Zhao H, Zhishun L, Shi W. Acupuncture for vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD004987.
68. Smith CA, Hay PJ, Macpherson H. Acupuncture for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD004046.
69. Zhang ZJ, Chen HY, Yip KC, Ng R, Wong VT. The effectiveness and safety of acupuncture therapy in depressive disorders: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2010;124:9-21.
70. Mukaino Y, Park J, White A, Ernst E. The effectiveness of acupuncture for depression: a systematic review of randomized controlled trials. *Acupunct Med*. 2005;23:70-76.
71. Wang H, Qi H, Wang BS, et al. Is acupuncture beneficial in depression: a meta-analysis of 8 randomized controlled trials? *J Affect Disord*. 2008;111:125-134.
72. Leo RJ, Ligot JS Jr. A systematic review of randomized controlled trials of acupuncture in the treatment of depression. *J Affect Disord*. 2007;97:13-22.
73. Rathbone J, Xia J. Acupuncture for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD005475.
74. Lee MS, Shin BC, Ronan P, Ernst E. Acupuncture for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2009; 63:1622-1633.
75. Gates S, Smith LA, Foxcroft DR. Auricular acupuncture for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD005192.
76. Mills EJ, Wu P, Gagnier J, Ebbert JO. Efficacy of acupuncture for cocaine dependence: a systematic review and meta-analysis. *Harm Reduct J*. 2005;2(1):4.
77. White AR, Rampes H, Liu JP, Stead LF, Campbell J. Acupuncture and related interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(1):CD0000009.
78. Ashenden R, Silagy CA, Lodge M, Fowler G. A meta-analysis of the effectiveness of acupuncture in smoking cessation. *Drug Alcohol Rev*. 1997;16:33-40.
79. He L, Zhou M, Zhou D, et al. Acupuncture for Bell's palsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD002914.
80. Zhou M, He L, Zhou D, et al. Acupuncture for Bell's palsy. *J Altern Complement Med*. 2009;15:759-764.
81. Cheuk D, Wong V, Chen WX. Acupuncture for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(9):CD007849.
82. Lee H, Chun-Nei V. Acupuncture for children with autism spectrum disorder. *Focus Altern Complement Ther*. 2011;16:130-132.
83. Xie Y, Wang L, He J, Wu T. Acupuncture for dysphagia in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD006076.
84. Wong ISY, Ng K, Tsang HWH. Acupuncture for dysphagia following stroke: a systematic review. *Eur J Interg Med*. 2012;4:e141-e150.
85. Wang L, Xie Y. Systematic evaluation on acupuncture and moxibustion for treatment of dysphagia after stroke [in Chinese]. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2006;26:141-146.
86. McCarney R, Brinkhaus B, Lasserson T, Linde K. Acupuncture for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD000008.
87. Martin J, Donaldson AN, Villarroel R, Parmar MK, Ernst E, Higginson IJ. Efficacy of acupuncture in asthma: systematic review and meta-analysis of published data from 11 randomised controlled trials. *Eur Respir J*. 2002;20:846-852.
88. Green S, Buchbinder R, Hetrick S. Acupuncture for shoulder pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD005319.
89. Green S, Buchbinder R, Barnsley L, et al. Acupuncture for lateral elbow pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD003527.
90. Cui Y, Wang Y, Liu Z. Acupuncture for restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD006457.
91. Law S, Li T. Acupuncture for glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD006030.
92. Wei ML, Liu JP, Li N, Liu M. Acupuncture for slowing the progression of myopia in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(9):CD007842.
93. Lim B, Manheimer E, Lao L, et al. Acupuncture for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD005111.
94. Zhang Y, Peng W, Clarke J, Liu Z. Acupuncture for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD007221.
95. Lim DC, Chen W, Cheng LN, et al. Acupuncture for polycystic ovarian syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(8):CD007689.
96. Zhu X, Hamilton KD, McNicol ED. Acupuncture for pain in endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(9):CD007864.
97. Cheong Y, Hung Yu Ng E, Ledger WL. Acupuncture and assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD006920.
98. El-Toukhy T, Sunkara SK, Khairy M, Dyer R, Khalaf Y, Coomarasamy A. A systematic review and meta-analysis of acupuncture in in vitro fertilisation. *BJOG*. 2008;115:1203-1213.



کیفیت گزارش کار آزمایی‌های کنترل شده و تصادفی سازی شده ی مداخلات گیاهان دارویی

Quality of Reporting of Randomized Controlled Trials of Herbal Medicine Interventions

The American Journal of medicine(2006)

Joel J. Gagnier, ND, MSc, Jaime DeMelo, ND, Heather Boon, PhD, Paula Rochon, MD, MPH, Claire Bombardier, MD

ترجمه: دکتر سید حمید کمالی، دکتر زهرا قربانی فر

چکیده

پیش زمینه: علاقه ی عمومی به گیاهان دارویی باعث افزایش تعداد مطالعاتی که اثرات آن ها را ارزیابی می کنند، شده است. مطالعات با کیفیت پایین متدولوژیک در برآوردهای اثر درمان مبالغه کرده اند و گزارش ناقص مطالعات سبب اختلال در ارزیابی کیفیت متدولوژیک مطالعه می گردد. هدف از این پروژه، بررسی کیفیت گزارش مطالعات مداخله ای کنترل شده و تصادفی سازی شده ی گیاهان دارویی بود.

روش ها: منبع اطلاعاتی مدلاین (۱۹۶۶ تا سپتامبر ۲۰۰۳) برای کار آزمایی های کنترل شده و تصادفی سازی شده ی ۱۰ گیاه دارویی مورد جستجو قرار گرفت. دو نفر (J.D. و J.G.) به طور مستقل کار آزمایی ها را با استفاده از چک لیست استاندارد الحاقی گزارش مطالعات (CONSORT) مورد بررسی قرار دادند. اختلافات با اجماع حل و فصل شد. میانگین تعداد موارد چک لیست که در تمام گیاهان و برای هر داروی گیاهی گزارش شده بود، محاسبه شد. تأثیر دهه ی انتشار مطالعه و گونه های گیاهان دارویی مورد آزمایش با استفاده از تجزیه و تحلیل واریانس مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: در مجموع، ۲۰۶ کار آزمایی کنترل شده و تصادفی شده ی گیاهان دارویی وارد مطالعه شدند. قابلیت اطمینان سنجی در ارزیابی کیفیت گزارش بالا بود. در مجموع ۴۵٪ موارد در تمام کار آزمایی ها گزارش شده بودند. کیفیت گزارش از دهه ی ۱۹۷۰ تا ۲۰۰۰ بهبود یافته بود. گونه های گیاهی در تعداد کل موارد گزارش شده متفاوت بودند و گزارش اغلب موارد در مطالعات مربوط به گیاهان اِکیناسه، ژینکو، علف چای و کاوا بود.

نتیجه گیری: تخصیص پنهان، روش مورد استفاده برای تولید توالی تخصیص و بررسی این که آیا تجزیه و تحلیل به قصد درمان مورد استفاده قرار گرفته بوده است یا خیر، از جمله موارد مهم متدولوژیکی بودند که در کار آزمایی های کنترل شده و تصادفی سازی شده ی گیاهان دارویی به صورت ناقص گزارش شده بودند. علاوه بر این، اطلاعات کلیدی منحصر به فرد این کار آزمایی ها از جمله درصد ترکیبات فعال و نوع یا شکل آماده سازی گیاه دارویی ممکن است مورد غفلت واقع شوند. ما به محققین پیشنهاد می کنیم تا فرمت اخیر چک لیست کانسورت در خصوص گزارش مطالعات گیاهان دارویی را در هنگام طراحی و گزارش کار آزمایی های مداخله ای کنترل شده و تصادفی سازی شده ی گیاهان دارویی مورد استفاده قرار دهند.

کلمات کلیدی: کیفیت گزارش، کیفیت روش شناختی، گیاه دارویی، آزمایش های بالینی کنترل شده، دستورالعمل های کانسورت، درمان های مکمل و جایگزین



دکتر علیرضا صالحی
متخصص اپیدمیولوژی
استادیار مرکز تحقیقات طب سنتی و تاریخ پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دیدگاه

انحصاری از بانک اطلاعاتی Medline و مقالات انگلیسی زبان نیز از دیگر محدودیت های این مطالعه است که باعث کاهش روایی بیرونی (External Validity) آن می گردد^۱. کارآزمایی های بالینی که به منظور ارزیابی اثربخشی و ایمنی گیاهان دارویی و فرآورده های سنتی طراحی و اجرا می شوند، در صورتی که از کیفیت مناسب روش شناختی برخوردار بوده و زمینه های ایجاد سوگیری (Bias) را با رعایت ضوابط علمی از جمله تعیین حجم نمونه ی مناسب برای کاهش خطای ناشی از تصادف، پنهان سازی تخصیص (Allocation Concealment)، آنالیز بر اساس تخصیص درمان (Intention to Treat Analysis) و ... کاهش داده و روایی درونی (Internal validity) را افزایش دهند، شواهد علمی مورد نیاز برای عملکرد بالینی مناسب (Good Clinical Practice) را فراهم خواهند ساخت^۲.

این مطالعه به ارزیابی کیفیت کارآزمایی های بالینی تصادفی سازی شده ی دارای گروه کنترل (گروه شاهد) در مورد اثربخشی گیاهان دارویی طی یک بازه ی زمانی ۳۷ ساله با استفاده از چک لیست کانسورت (معیار ارزیابی مطالعات کارآزمایی بالینی) پرداخته است. مطابق نتایج این مطالعه، در کارآزمایی های بالینی تحت بررسی به طور متوسط کمتر از نیمی از معیارهای مورد نظر چک لیست کانسورت گزارش شده که نشانگر آن است که کارآزمایی های بالینی تحت بررسی از کیفیت مطلوب برخوردار نبوده اند، لیکن کیفیت اجرا و گزارش آن ها با گذشت زمان بهبود یافته است. نگارندگان این مقاله، کارآزمایی های بالینی که تصادفی سازی نشده یا گروه کنترل نداشته اند را وارد مطالعه نکرده اند که موجب برآورد بیش از حد واقع نتایج (Over Estimation) می شود. بنابراین نتایج این تحقیق قابل تعمیم به کل کارآزمایی های بالینی انجام شده در مورد گیاهان دارویی نمی باشد. استفاده ی

منابع:

1. Glasziou P, Delmar C, Salisbury J. Evidence-Based Practice Work book, 2007, Wiley Publication.
2. Hunink M, Weinstein M. Decision making in Health and Medicine, 2014, Cambridge Publication.

طب مکمل و جایگزین، کیفیت متدولوژیک مطالعات طب مکمل و جایگزین را مورد انتقاد قرار داده اند^{۴-۸}. در بررسی مقالات مروری نظام مند در زمینه ی درمان های طب مکمل و جایگزین، میانگین نمره Jadad برای مطالعات هومیوپاتی 2.33/5 (انحراف معیار=1.36)، برای مطالعات گیاهی 3.12/5 (انحراف معیار=1.33) و برای مطالعات طب سوزنی 2.19/5 (انحراف معیار=1.17) بود^۸. مشخص گردید که مطالعات طب مکمل و جایگزین با کیفیت بالاتر، کامل تر، جدیدتر و به زبان انگلیسی بودند، و در ژورنال هایی که در مدلاین نمایه می شوند، منتشر شده اند^۸. در ارزیابی ۲۵۱ مطالعه در زمینه ی طب مکمل و جایگزین اطفال، Moher و همکاران^۹ (۲۰۰۲) برای تمام مطالعات میانگین نمره Jadad را 1.9/5 (انحراف معیار=1.3) به دست آوردند و به نظر

تعداد پژوهش های جدی و دقیق در طب مکمل و جایگزین تا حد زیادی در طول ۴۰ سال گذشته افزایش یافته است و از اواسط دهه ی ۱۹۸۰ هر ساله نسبت کارآزمایی های بالینی منتشر شده ی مداخلات طب مکمل و جایگزین افزایش یافته است^۱. بیش از ۴۰۰۰۰ مقاله در مدلاین به عنوان طب مکمل و جایگزین نمایه شده است و هر ساله حدود ۱۵۰۰ مقاله ی جدید در مدلاین نمایه می شود^{۱،۲}؛ به طوری که از ژانویه ۲۰۰۵ مرکز ثبت مطالعات کارآزمایی بالینی کاکرین در زمینه ی طب مکمل دارای بیش از ۶۵۰۰ کارآزمایی کنترل شده بود^۳. در یک مرور نظام مند برای یافتن شواهد اساسی مداخلات طب مکمل و جایگزین برای شرایط خاص، Katz و همکاران^۲ بیش از ۴۰۰۰ مقاله ی دقیق پیدا کردند. بسیاری از مطالعات مروری نظام مند در زمینه ی درمان های

پژوهش حاضر نشان می‌دهد که کیفیت گزارش مطالعات طب مکمل و جایگزین ضعیف است^{۸-۱۰،۱۶}. Linde و همکاران^۸ دریافتند که اغلب مطالعات طب مکمل و جایگزین، ایجاد توالی تصادفی، روش مناسب تخصیص پنهانی و تعداد و دلایل ترک و خروج را توصیف نمی‌کنند. Moher و همکاران^۹ گزارش کردند که یک نمونه از مطالعات تصادفی کنترل شده ی طب مکمل و جایگزین اطفال، میانگین ۱۲/۷ از ۳۲ مورد چک لیست کانسورت را کسب کرده است (چک لیست از ۲۲ مورد

می‌رسد که کیفیت متدولوژیک از دهه ی ۱۹۷۰ (میانگین نمره $Jadad=1.4/5$) و ۱۹۸۰ ($1.6/5$) در دهه ی ۱۹۹۰ ($2.0/5$) و ۲۰۰۰ ($2.0/5$) ($P=0.174$) افزایش یافته است. این نتایج از تحقیقات قبلی که بر تشابه امتیاز کیفیت متدولوژیک مطالعات طب مکمل و جایگزین و مطالعات پزشکی نوین اشاره کرده بودند، تأیید می‌کند که هر دوی آن‌ها ضعیف‌اند^{۱۰،۱۱}.

به خوبی مشخص شده است که مطالعاتی که کیفیت پایین

Table 1 Highly Sensitive Search Strategy for the Retrieval of Reports of Controlled Trials with PubMed²¹

(randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR ("clinical trial" [tw]) OR ((singl* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw] OR tripl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind* [tw])) OR ("latin square" [tw]) OR placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [mh] OR evaluation studies [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR cross-over studies [mh] OR control* [tw] OR prospectiv* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animal [mh] NOT human [mh])

Table 2 Search Terms for the Ten Top-Selling Herbal Medicines

Herbal Medicine Name	Search Terms
<i>Ginkgo biloba</i> (Ginkgo)	Ginkgo biloba, ginkgo, ginkgolide, bilobalide
<i>Serenoa repens</i> (Saw palmetto)	Serenoa repens, Saw palmetto, Serenoa serrulata, Sabal serrulata, Permixon, stigmaterol, campesterol, brassicasterol
<i>Silybum marianum</i> (Milk thistle)	Silybum marianum, Milk thistle, silymarin, Carduus marianus
<i>Eleutherococcus senticosus</i> , <i>Panax quinquefolius</i> , <i>Panax ginseng</i> (Siberian ginseng, American Ginseng, Asian ginseng)	Eleutherococcus senticosus, Panax quinquefolius, Ginseng, Panax, Eleuthero, ginsenosides
<i>Tanacetum parthenium</i> (Feverfew)	Tanacetum parthenium, Feverfew, Parthenolide
<i>Piper methysticum</i> (Kava)	Piper methysticum, Kava, kavalactone, kawain, methysticine
<i>Allium sativum</i> (Garlic)	Allium sativum, Garlic, allicin, ajoene, aliin
<i>Zingiber officinale</i> (Ginger)	Zingiber officinale, Ginger, gingerol, shogaol, zingiberene, bisobolene
<i>Hypericum perforatum</i> (St. John's wort)	Hypericum perforatum, St. John's Wort, hypericin, hyperforin, Klamath weed
<i>Echinacea angustifolia/purpurea</i> (Echinacea)	Echinacea angustifolia, Echinacea purpurea Echinacea, purple cone flower, echinacoside, cichoric acid, rutoside

به ۳۲ مورد برای اهداف این مطالعه گسترش یافت). هم چنین، یک مطالعه اخیراً توسط Wolsko و همکاران^{۱۶} نشان داد که مطالعات گیاهان دارویی نمی‌توانند ویژگی‌های اختصاصی محصول گیاهی استفاده شده را گزارش نمایند. این نتایج نشان می‌دهد که بخش بزرگی از گزارش‌های کارآزمایی‌های طب مکمل و جایگزین برای گزارش تمام اطلاعات لازم کافی نیستند، که در نتیجه به مشکلاتی در ارزیابی‌های داخلی و خارجی منجر می‌گردد. مورد قابل توجه دیگر این که، به نظر می‌رسد کیفیت گزارش مطالعات کنترل شده و تصادفی سازی شده ی مربوط به مداخلات طب مکمل و جایگزین به خوبی

متدولوژیک دارند، در معرض سوگرایی قرار دارند و منجر به برآوردهای غیر قابل اعتماد در اثر درمان می‌شوند^{۱۲}. Juni و همکاران^{۱۳} متذکر می‌شوند که کیفیت متدولوژیک مطالعات با کیفیت گزارش مرتبط است. شواهد تجربی حاکی از آن است که کیفیت گزارش دقیقاً کیفیت متدولوژیک را پیش‌بینی نمی‌کند^{۱۳،۱۴}. زمانی که کارآزمایی‌ها به طور نامناسب گزارش می‌شوند، فرضیه سازی در خصوص کیفیت متدولوژیک آن‌ها نیز قابل اعتماد نیست. برای آن که کیفیت متدولوژیک به دقت مورد ارزیابی قرار گیرد، گزارش کارآزمایی باید به طور صریح جنبه‌های خاص طراحی، هدایت و تحلیل را توصیف نماید^{۱۵}.

Table 3 CONSORT Checklist*

PAPER SECTION and Topic	Item	Description	Reported on Page No.
TITLE and ABSTRACT	1	How participants were allocated to interventions (eg, "random allocation," "randomized," or "randomly assigned").	
INTRODUCTION			
Background	2	Scientific background and explanation of rationale.	
METHODS			
Participants	3	Eligibility criteria for participants and the settings and locations where the data were collected.	
Interventions	4	Precise details of the interventions intended for each group and how and when they were actually administered.	
Objectives	5	Specific objectives and hypotheses.	
Outcomes	6	Clearly defined primary and secondary outcome measures and, when applicable, any methods used to enhance the quality of measurements (eg, multiple observations, training of assessors).	
Sample size	7	How sample size was determined and, when applicable, explanation of any interim analyses and stopping rules.	
Randomization: sequence generation	8	Method used to generate the random allocation sequence, including details of any restriction (eg, blocking, stratification).	
Randomization: allocation concealment	9	Method used to implement the random allocation sequence (eg, numbered containers or central telephone), clarifying whether the sequence was concealed until interventions were assigned.	
Randomization: implementation	10	Who generated the allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to their groups.	
Blinding (masking)	11	Whether or not participants, those administering the interventions, and those assessing the outcomes were blinded to group assignment. When relevant, how the success of blinding was evaluated.	
Statistical methods	12	Statistical methods used to compare groups for primary outcome(s); methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses.	
RESULTS			
Participant flow	13	Flow of participants through each stage (a diagram is strongly recommended). Specifically, for each group report the numbers of participants randomly assigned, receiving intended treatment, completing the study protocol, and analyzed for the primary outcome. Describe protocol deviations from study as planned, together with reasons.	
Recruitment	14	Dates defining the periods of recruitment and follow-up.	
Baseline data	15	Baseline demographic and clinical characteristics of each group.	
Numbers analyzed	16	Number of participants (denominator) in each group included in each analysis and whether the analysis was by "intention to treat." State the results in absolute numbers when feasible (eg, 10/20, not 50%).	
Outcomes and estimation	17	For each primary and secondary outcome, a summary of results for each group, and the estimated effect size and its precision (eg, 95% confidence interval).	
Ancillary analyses	18	Address multiplicity by reporting any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, indicating those prespecified and those exploratory.	
Adverse events	19	All important adverse events or side effects in each intervention group.	
DISCUSSION			
Interpretation	20	Interpretation of the results, taking into account the study hypotheses, sources of potential bias or imprecision, and dangers associated with multiplicity of analyses and outcomes.	
Generalizability	21	Generalizability (external validity) of the trial findings.	
Overall evidence	22	General interpretation of the results in the context of current evidence.	

CONSORT = Consolidated Standard of Reporting Trials.

*Adopted from Altman, DG, Schulz, KF, Moher, D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2001;134(8):663-694.

مداخلات طب رایج است.^{۱۷}

کیفیت گزارش ممکن است در انواع مختلف درمان‌های مکمل با توجه به برتری مطالعات گیاهان دارویی تا حدودی از کارآزمایی‌های هومیوپاتی و طب سوزنی متفاوت باشد.^۸ مرور نظام‌مند مداخلات طب گیاهی بر این اشاره دارد که اغلب این کارآزمایی‌ها در ارایه ی اطلاعات مهم دچار شکست شده‌اند.^{۱۸،۱۹} این مسئله ممکن است تا حدی تناقض های موجود میان مطالعات مروری گیاهان دارویی را توضیح دهد.^{۲۰} تا به امروز، هیچ تلاشی به طور سیستماتیک در مورد ارزیابی کیفیت گزارش مطالعات کنترل شده و تصادفی سازی شده ی گیاهان دارویی انجام نشده است. هدف از پژوهش حاضر، ارزیابی کیفیت گزارش مطالعات کنترل شده و تصادفی سازی شده ی گیاهان دارویی بود.

روش‌ها

یک نفر بیشترین گیاهان دارویی مورد استفاده در آمریکای شمالی را شناسایی نمود.^{۲۱} این لیست به یکی از مطالعات مروری نظام‌مند که در زمینه ی طب گیاهی منتشر شده بود، ارجاع درون متنی داده شد.^{۲۲} هدف از این روش، شناسایی ۱۰ نمونه از شایع‌ترین گیاهان دارویی مورد استفاده و مطالعه شده بود. اگر چه گیاه افدرا (Ephedrae) پرفروش‌ترین گیاه دارویی بود، حتی یک مرور نظام‌مند هم بر روی آن انجام نشده بود و به همین دلیل در مطالعه ی حاضر نیز آورده نشد. دو نفر مدلاین را (نسخه PubMed، ۱۹۶۶ تا دسامبر ۲۰۰۳) برای مطالعات مربوطه جستجو کردند. استراتژی به کار رفته در جستجو، یک استراتژی ترکیبی بود، که در آن گزارشات کارآزمایی‌های کنترل شده ای که در PubMed نمایه می شدند^{۲۳} (جدول ۱)، با حساسیت بسیار بالا بازایی می شدند و از واژه های مختلفی برای جستجوی هر یک از ۱۰ گیاه دارویی ذکر شده در بالا (جدول ۲) استفاده گردید. عبارات جستجو برای هر گیاه دارویی، با کمک چند کتابدار و متخصص اطلاع رسانی بسط پیدا کردند.

ما تنها کارآزمایی‌های کنترل شده و تصادفی انگلیسی زبان را که مداخلات گیاهان دارویی را مورد آزمایش قرار داده بودند، وارد مطالعه کردیم. طب گیاهی شامل گیاهان، مواد گیاهی، فرآورده‌های گیاهی، و تمام محصولات گیاهی که حاوی مواد فعال تشکیل دهنده ی گیاهان هستند، یا سایر محصولات گیاهی، یا ترکیبات مورد استفاده برای اهداف دارویی یا استفاده شده برای مصارف خوراکی، تزریق، یا

استفاده ی موضعی می‌باشد. این تعریف شامل ترکیبات ساده ی مشتق شده از گیاهان یا اجزایی که بر اساس ترکیبات خاصی از گیاهان هستند، نمی شود.^{۲۴}

دو نفر عناوین و خلاصه ی مقالات را برای تعیین ورود به مطالعه بررسی کردند. در مواردی که ورود توسط عنوان یا خلاصه تعیین نشده بود، کل متن ها بازایی و بررسی شدند. اختلافات با اجماع حل و فصل شد.

کیفیت گزارش با استفاده از چک لیست کانسورت مورد بررسی قرار گرفت (جدول ۳).^{۱۵} موارد چک لیست کانسورت مورد بررسی قرار گرفتند و برداشت‌های فردی استخراج شده از هر کدام از آن‌ها در چک لیست اصلاح شده قرار گرفت، که این موضوع منجر به تقسیم ۲۲ مورد اصلی که دارای ۴۲ مفهوم جدا و مستقل بودند، گردید (جدول ۴). دو نفر به طور مستقل گزارش مربوط به هر کدام از کارآزمایی‌های موجود در پژوهش را ارزیابی کردند. اطلاعات گزارش شده با آیتم بله (Y) و موارد گزارش نشده با آیتم خیر (N) سنجیده شد. دو ارزیاب به صورت حضوری، موارد مورد اختلاف را با اجماع حل و فصل کردند.

تمام روش‌های آماری توسط یک فرد (J. G.) با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۱ (SPSS Inc, Chicago III) انجام شد. برای سنجش پایایی درونی در ارزیابی‌های کیفیت گزارش ها، ضریب کاپا و توافق خام محاسبه شدند. ما تعداد موارد گزارش شده یا نشده برای هر گزارش، میانگین تعداد موارد گزارش در تمام گزارش‌ها، میانگین تعداد موارد گزارش شده برای هر دهه از انتشار گزارش های کارآزمایی، و میانگین تعداد موارد گزارش شده برای هر گیاه دارویی را محاسبه کردیم. با تحلیل واریانس، تأثیر دهه ی انتشار، نوع گیاه دارویی، و اثر متقابل دهه و گیاه دارویی را بر تمام تعداد موارد گزارش شده آزمودیم.

نتایج

۱۳۲۱ عنوان مقاله در جستجوی اولیه مورد بررسی قرار گرفتند. در بررسی عناوین و چکیده ها، ۱۰۹۰ مورد به علت طراحی نامناسب یا عدم آزمایش گیاه دارویی از مطالعه خارج شدند، که در نهایت ۲۳۱ کارآزمایی باقی ماندند. در بررسی گزارش های کامل این ۲۳۱ کارآزمایی، ۲۵ مورد دیگر خارج شدند. در نتیجه ۲۰۶ کارآزمایی وارد مطالعه شدند.

توافق خام بیش از ۸۰٪ بود و ضریب کاپا برای ۸۶۴۲ دسته بندی که توسط هر ارزیاب کامل شده بود، ۰/۵۹۷ (فاصله

Table 4 Modified CONSORT Checklist for Reporting Controlled Clinical Trials

Title and abstract
1 How participants were allocated to interventions (eg, "random allocation," "randomized," or "randomly assigned")
Introduction
Background
2 Scientific background
3 Explanation of rationale
Methods
Participants
4 Eligibility criteria for participants
5 Setting where the data were collected
6 Locations where the data were collected
Interventions
7 Precise details of the interventions intended for each group
8 How interventions were actually administered
9 When interventions were actually administered
Objectives
10 Specific objectives
11 Specific hypotheses
Outcomes
12 Clearly defined primary outcome measures
13 When applicable any methods used to enhance the quality of measurements (eg, multiple observations, training of assessors) for primary outcomes (bonus point)
14 Clearly defined secondary outcome measures
15 When applicable, any methods used to enhance the quality of measurements (eg, multiple observations, training of assessors) for secondary outcomes (bonus point)
Sample size
16 How sample size was determined
17 When applicable, explanation of any interim analyses and stopping rules (bonus point)
Randomization
Sequence generation
18 Method used to generate the random allocation sequence, including details of any restriction (eg, blocking, stratification)
Allocation concealment
19 Method used to implement the random allocation sequence (eg, numbered containers or central telephone), clarifying whether the sequence was concealed until interventions were assigned
Implementation
20 Who generated the allocation sequence
21 Who enrolled participants
22 Who assigned participants to their groups
Blinding (masking)
23 Whether or not participants were blinded to group assignment
24 Whether or not those administering the interventions were blinded to group assignment
25 Whether or not those assessing the outcomes were blinded to group assignment
26 If done, how the success of blinding was evaluated
Statistical methods
27 Statistical methods used to compare groups for primary outcome(s)
28 Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses
Results
Participant flow
29 Flow of participants through each stage (a diagram is strongly recommended). Specifically, for each group report the numbers of participants randomly assigned, receiving intended treatment, completing the study protocol, and analyzed for the primary outcome.
30 Describe protocol deviations from study as planned, together with reasons.
Recruitment
31 Dates defining the periods of recruitment
32 Dates defining the periods of follow-up (bonus)
Baseline data
33 Baseline demographic and clinical characteristics of each group
Numbers analyzed
34 Number of participants (denominator) in each group included in each analysis and whether the analysis was by "intention to treat"
35 State the results in absolute numbers when feasible (eg, 10 of 20, not 50%).
Outcomes and estimation
36 For each primary and secondary outcome, a summary of results for each group
37 For each primary and secondary outcome the estimated effect size and its precision (eg, 95% confidence interval)
Ancillary analyses
38 Address multiplicity by reporting any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, indicating those prespecified and those exploratory.
Adverse events
39 All important adverse events or side effects in each intervention group
Discussion
Interpretation
40 Interpretation of the results, taking into account study hypotheses, sources of potential bias or imprecision, and dangers associated with multiplicity of analyses and outcomes
Generalizability
41 Generalizability (external validity) of the trial findings
Overall evidence
42 General interpretation of the results in the context of current evidence

CONSORT = Consolidated Standard of Reporting Trials.

دارویی که اغلب استفاده می شود و مورد مطالعه قرار می گیرد را وارد مطالعه کردیم. بنابراین، تجزیه و تحلیل کیفیت گزارش کارآزمایی های کنترل شده و تصادفی سازی شده ی گیاهی به احتمال زیاد نشان دهنده ی بهترین درمان های گیاهی مبتنی بر شواهد موجود است. این که تجزیه و تحلیل مطالعه ی حاضر تنها نشان دهنده ی بهترین مطالعات است و قابل تعمیم به تمام کارآزمایی های طب گیاهی نمی باشد، ممکن است به عنوان نقطه ضعف دیده شود. بنابراین کیفیت کلی گزارش کارآزمایی ها در پژوهش حاضر ممکن است به سمت گزارش های بهتر سوگرایی پیدا کند. تحقیقات بیشتر می تواند این فرضیه را با بررسی گزارش یک نمونه ی گسترده تر از کارآزمایی های کنترل شده و تصادفی سازی شده ی درمان های گیاهی مورد آزمایش قرار دهد.

مطالعه ی حاضر دارای نقاط ضعفی است که از آن جمله می توان به ارزیابی تنها گزارش های انگلیسی ۱۰ گیاه دارویی و استفاده از خلاصه نمرات عددی برای چک لیست کانسورت اشاره نمود. نخست آن که ممکن است کیفیت گزارش های انگلیسی زبان کارآزمایی های کنترل شده و تصادفی سازی شده ی طب گیاهی نسبت به زبان های دیگر متفاوت باشد. اگر چه شواهد اولیه نشان می دهد که کیفیت ارایه ی گزارشات انگلیسی زبان در زمینه ی مداخلات پزشکی رایج نسبت به گزارشاتی که به زبان های دیگر است، متفاوت نمی باشد^{۲۸،۲۹}، اما تأثیر زبان انتشار در گزارشات طب گیاهی ناشناخته است. بنابراین، نتایج تحقیق ما تنها می تواند در گزارشات انگلیسی زبان کارآزمایی های کنترل شده و تصادفی طب گیاهی اعمال شود. مطالعات آتی می تواند تأثیر زبان انتشار را بر کیفیت گزارش کارآزمایی های کنترل شده و تصادفی سازی شده ی طب گیاهی مشخص نمایند. در درجه ی دوم، چک لیست کانسورت برای تولید خلاصه نمرات نبوده است، اما به عنوان یک راهنما برای نوع اطلاعات مورد نیاز در گزارش های ۲ گروه موازی طراحی شده در کارآزمایی های کنترل شده و تصادفی سازی شده عمل کرده است. خلاصه نمرات عددی برای تعداد موارد گزارش شده، کمبودهای موجود در گزارش را به روشنی نشان نمی دهد. در عوض، باید برای تعیین چگونگی گزارش اطلاعات خاص کارآزمایی ها به هر مورد مراجعه نمود.

کارآزمایی های گیاهان دارویی غالباً در گزارش اطلاعات مواردی که شواهد تجربی دارند، ناموفق هستند و این نشان می دهد که عدم گزارش آن ها، برآوردهای تأثیر درمان

اطمینان ۹۵٪، ۰/۶۱۴-۰/۵۸۱) بود. میانگین تعداد موارد گزارش شده در میان تمام مطالعات ۱۸/۹۲ از کل ۴۲ مورد بود (انحراف معیار=۵/۴۵)، که برابر با ۴۵/۰۵٪ موارد بود. جدول شماره ۵، تعداد و درصد مطالعاتی که هر کدام از ۴۲ مورد را گزارش کرده اند، نشان می دهد.

شکل ۱ میانگین تعداد و درصد موارد گزارش شده در هر دهه ی انتشار را نشان می دهد. آنالیز واریانس تفاوت در میانگین تعداد موارد گزارش شده بین دهه ها را نشان داد ($F=6.17; p<.001$). تعداد موارد گزارش شده از دهه ی ۱۹۷۰ تا ۲۰۰۰ افزایش یافته است.

آزمون تعقیبی با استفاده از روش توکی تفاوت های معناداری را در میانگین تعداد موارد گزارش شده برای دهه های ۱۹۸۰ و ۱۹۹۰، دهه های ۱۹۹۰ و ۲۰۰۰، و دهه های ۱۹۸۰ و ۲۰۰۰ نشان داد. با توجه به این که تنها یک مطالعه در دهه ی ۱۹۷۰ منتشر شده بود، آن را از آنالیز تعقیبی خارج نمودیم. شکل ۲، درصد موارد گزارش شده برای هر گیاه دارویی را نشان می دهد. نتایج آنالیز واریانس نشان می دهد که میانگین تعداد موارد گزارش شده بر اساس نوع مداخله ی گیاه دارویی که در مطالعه مورد آزمایش قرار گرفته است، متفاوت است ($F=4.57; P<0.001$). تأثیر متقابل میان دهه ی انتشار و نوع مداخله ی گیاه دارویی معنادار نبود ($P=0.101$).

بحث

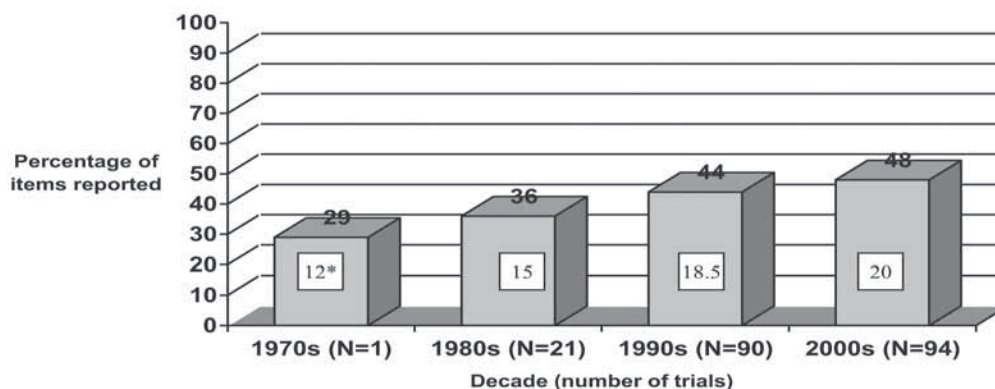
ما دریافتیم که گزارشات کارآزمایی های کنترل شده و تصادفی سازی شده ی مداخلات طب گیاهی کمتر از نیمی از اطلاعات لازم را در گزارشات منتشر شده ی خود ارایه کرده اند. میزان اطلاعات منتشر شده در کارآزمایی ها نیز در طول زمان افزایش یافت است و با توجه به نوع مداخله ی گیاهی مورد آزمایش متفاوت است.

این پروژه دارای چندین نقطه ی قوت بود. نخست آن که ما از یک پایگاه داده رایج زیست پزشکی استفاده کردیم. چندین مطالعه در امریکای شمالی نشان می دهد که مدلاین پایگاه داده ای است که اغلب توسط دانشگاهیان، دانشجویان پزشکی و متخصصین مراقبت های اولیه استفاده شده است^{۲۵-۲۷}. دوم، ما تعداد زیادی از گزارشات کارآزمایی های کنترل شده ی تصادفی در رابطه با گیاهان دارویی را وارد مطالعه کردیم (تعداد=۲۰۶). سوم، توافق سطح بالا میان ارزیاب ها در رتبه بندی، میزان بالایی از پایایی را در ارزیابی کیفیت گزارش نشان می دهد. در نهایت، ما گزارش هایی در مورد گیاهان

Table 5 Number and Percentage of Trials Reporting Each Item

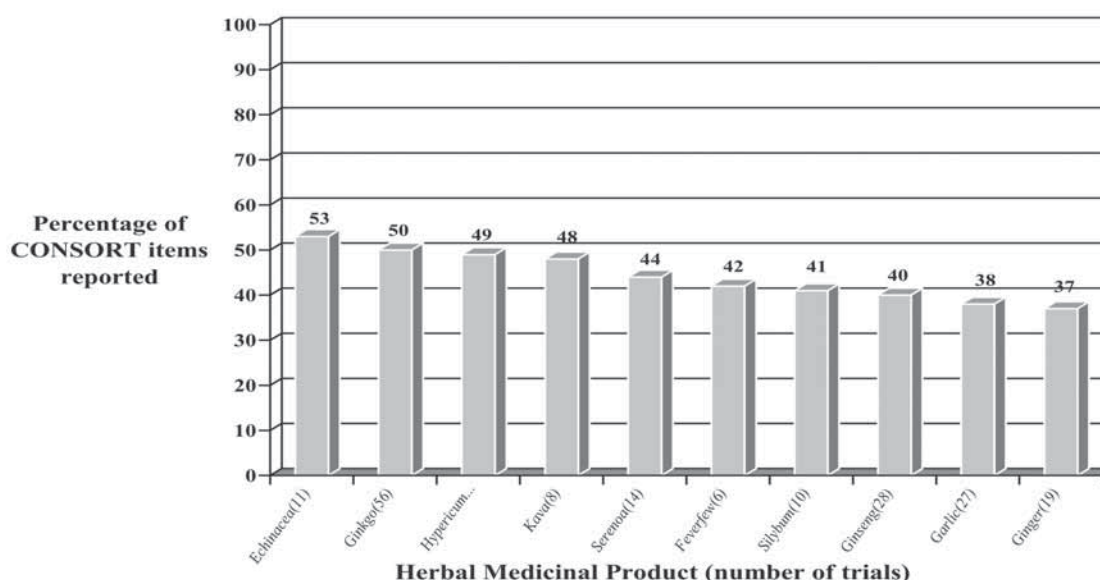
Item No.*	Item Description	Number of Trials Reporting Item	Percentage of Trials Reporting Item
3	Explanation of rationale.	203	98.5
36	For each primary and secondary outcome, a summary of results for each group.	201	97.6
42	General interpretation of the results in the context of current evidence.	198	96.1
27	Statistical methods used to compare groups for primary outcome(s).	197	95.6
10	Specific objectives.	193	93.7
8	How interventions were actually administered.	185	89.8
2	Scientific background.	184	89.3
35	State the results in absolute numbers when feasible (eg, 10 of 20, not 50%).	184	89.3
23	Whether or not participants were blinded to group assignment.	167	81.1
33	Baseline demographic and clinical characteristics of each group.	161	78.2
29	Flow of participants through each stage (a diagram is strongly recommended). Specifically, for each group report the numbers of participants randomly assigned, receiving intended treatment, completing the study protocol, and analyzed for the primary outcome.	155	75.2
4	Eligibility criteria for participants.	153	74.3
40	Interpretation of the results, taking into account study hypotheses, sources of potential bias or imprecision, and the dangers associated with multiplicity of analyses and outcomes.	141	68.5
1	How participants were allocated to interventions (eg, "random allocation," "randomized," or "randomly assigned").	140	68.0
38	Address multiplicity by reporting any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, indicating those prespecified and those exploratory.	136	66.0
39	All important adverse events or side effects in each intervention group.	132	64.1
41	Generalizability (external validity) of the trial findings.	119	57.8
7	Precise details of the interventions intended for each group.	112	54.4
34	Number of participants (denominator) in each group included in each analysis and whether the analysis was by "intention to treat."	105	51.0
37	For each primary and secondary outcome the estimated effect size and its precision (eg, 95% confidence interval).	104	50.5
9	When interventions were actually administered.	102	49.5
5	Setting where the data were collected.	77	37.5
6	Locations where the data were collected.	75	36.4
12	Clearly defined primary outcome measures.	71	34.5
24	Whether or not those administering the interventions were blinded to group assignment.	58	28.2
14	Clearly defined secondary outcome measures.	49	23.8
28	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses.	46	22.3
19	Method used to implement the random allocation sequence (eg, numbered containers or central telephone), clarifying whether the sequence was concealed until interventions.	45	21.8
18	Method used to generate the random allocation sequence, including details of any restriction (eg, blocking, stratification).	43	20.9
31	Dates defining the periods of recruitment.	43	20.9
30	Describe protocol deviations from study as planned, together with reasons.	37	18.0
25	Whether or not those assessing the outcomes were blinded to group assignment.	28	13.6
16	How sample size was determined.	26	12.6
11	Specific hypotheses.	26	12.6
17	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping rules (bonus point).	26	12.6
32	Dates defining the periods of follow-up (bonus point).	26	12.6
13	When applicable any methods used to enhance the quality of measurements (eg, multiple observations, training of assessors) for primary outcomes (bonus point).	23	11.2
15	When applicable, any methods used to enhance the quality of measurements (eg, multiple observations, training of assessors) for secondary outcomes (bonus point).	16	7.8
20	Who generated the allocation sequence.	16	7.8
22	Who assigned participants to their groups.	8	3.9
21	Who enrolled participants.	5	2.4
26	If done, how the success of blinding was evaluated.	3	1.5

*Item numbers represent items listed in Table 4. All items are derived from the Consolidated Standard of Reporting Trials (CONSORT) checklist.



* Mean number of items reported across trials out of a total of 42

Figure 1 Percentage of items reported across trial publication decade.



اندازه ی کافی بررسی گردد. نتایج مطالعه ی حاضر مشابه یافته های موهر و همکاران بود^۹، که یک نمونه از ۲۵۱ گزارش مطالعات کنترل شده و تصادفی سازی شده ی اطفال در طب مکمل و جایگزین را ارزیابی کرده بودند. با این وجود، به نظر می رسد که گزارش در این مطالعات کمی پایین تر از نمونه مطالعات گیاهی ما می باشد^{۱۰}. موهر و همکاران گزارش کردند که نمونه کارآزمایی های کنترل شده و تصادفی سازی شده حدود ۴۰٪ از اطلاعات پیشنهاد شده در چک لیست کانسورت را در مقایسه با ۴۵٪ مطالعات گیاهی ارایه داده اند. برای مطالعات طب مکمل و جایگزین اطفال، ۷۴/۵٪ به اندازه ی کافی یک عنوان را در مقایسه با ۶۸٪ مطالعات گیاهی ما گزارش کردند، در مقایسه با

را تحت تأثیر قرار می دهد. بیش از ۸۰٪ کارآزمایی های گیاهی در مورد کورسازی شرکت کنندگان اطلاعات کافی گزارش کردند و بیش از ۵۰٪ آن ها، تعداد شرکت کنندگان در هر گروه و تجزیه و تحلیل قصد درمان را گزارش کردند. در مقابل، کمتر از یک سوم از مطالعات در مورد کورسازی مداخلات (۲۸٪)، روش های اجرا (۲۲٪) و تولید (۲۱٪) توالی تخصیص تصادفی، وجود یا عدم وجود انحرافات پروتکل (۱۸٪)، کورسازی ارزیابان نتیجه (۱۴٪)، و تمام روش های تعیین موفقیت کورسازی (<۲٪) اطلاعات کافی داده بودند. عدم گزارش این اطلاعات باعث می شود خواننده برای تکمیل اطلاعات حدس بزند. این اطلاعات باید برای خواننده گزارش شود تا اثر سوگرایی در نتایج حاصل از آزمایش به

داد که مطالعات پزشکی رایج منتشر شده در چهار مجله ی برتر داخلی پزشکی عمومی، ۵۸/۴٪ و ۶۷/۷٪ از اطلاعات مشخص شده در چک لیست اصلاح شده ی کانسورت را به ترتیب در سال های ۱۹۹۴ و ۱۹۹۸ گزارش کرده اند.^{۳۱} در نگاه اول، به نظر می‌رسد که مطالعات رایج کامل تر از مطالعات گیاهی گزارش شده‌اند. در بررسی های بیشتر متوجه می شویم که زمانی که نمونه مجلات مشابه است، کیفیت گزارش مطالعات پزشکی رایج و مطالعات گیاهی مشابه و به ترتیب ۴۲٪ در مقابل ۴۵٪ می باشد. واضح است که کیفیت گزارش مطالعات منتشر شده در مجلات برتر داخلی پزشکی عمومی از مطالعات منتشر شده در مجلات دیگر بهتر است. در پژوهش های آتی می توان مطالعات گیاهی را از مجلات برجسته نمونه برداری کرد و کیفیت گزارش آن ها را با کارآزمایی های پزشکی رایج منتشر شده در همین مجلات مقایسه نمود.

گزارش کامل کارآزمایی‌های کنترل شده و تصادفی سازی شده ضروری است، چرا که به مرور گران، ویراستاران و پزشکان اجازه می دهد تا با اعتماد بیشتری نتایج حاصل از این مطالعات را ارزیابی و تفسیر نمایند. اگرچه به نظر می‌رسد مطالعات گیاهی به طور کلی اطلاعات بیشتری نسبت به مطالعات طب مکمل و جایگزین گزارش می کنند و با کارآزمایی های پزشکی رایج در سطح مشابه ای هستند، اما این گزارشات در بسیاری از زمینه ها کافی نمی باشند. ما توصیه می کنیم کسانی که طراحی و گزارش کارآزمایی های کنترل شده و تصادفی سازی شده ی گیاهان دارویی را بر عهده دارند، برای راهنمایی و درک بیشتر به بیانیه ی فرعی کانسورت که به تازگی منتشر شده است، رجوع کنند.

۲۱٪ مطالعات گیاهی ما، ۲۵٪ اطلاعات گزارش شده در مورد تخصیص پنهان را ارایه کردند و ۲۲/۴٪ اطلاعات عوارض جانبی را در مقایسه با ۶۴/۱٪ نمونه گزارشات کارآزمایی های کنترل شده و تصادفی سازی شده ی گیاهی ما گزارش کردند.^۹ همانند مطالعه ی حاضر، موهر و همکاران نیز در طول زمان افزایش قابل توجهی در تعداد موارد چک لیست موجود در گزارشات مطرح کردند، اما برخلاف مطالعه ی آن ها، کاهش در کیفیت گزارش از دهه ی ۱۹۹۰ تا ۲۰۰۰ در مطالعه ی ما به دست نیامد. تفاوت میان این مطالعات ممکن است به دلیل کارآزمایی های کنترل شده و تصادفی سازی شده ی گیاهی به عنوان نوع خاصی از کارآزمایی های کنترل شده و تصادفی سازی شده ی طب مکمل و جایگزین به وجود آمده باشد، که به طور کلی بهتر از مطالعات طب مکمل و جایگزین گزارش شده است. احتمال دیگر این است که کارآزمایی های کنترل شده و تصادفی سازی شده ی کودکان به طور کلی ضعیف تر از مطالعاتی گزارش می شوند که در برگیرنده ی جمعیت های دیگری از بیماران هستند. اگر چه مطالعه ی ما نشان داده است که کارآزمایی های کنترل شده و تصادفی سازی شده ی گیاهی نسبت به کارآزمایی های کنترل شده و تصادفی طب مکمل و جایگزین اطفال کامل تر گزارش می کنند، اما تحقیق بیشتر می تواند دلایل این تفاوت ها را روشن نماید.

مطالعات متعددی گزارش مطالعات پزشکی رایج را بررسی نموده اند^{۳۰،۳۱}. یک مطالعه نشان داده است که کارآزمایی های رایج حدود ۴۲٪ اطلاعات مربوطه در چک لیست کانسورت ۱۹۹۶ را به صورت کافی گزارش کرده اند.^{۳۰} هنگامی که تجزیه و تحلیل بر مطالعات منتشر شده در یکی از ۵ مجله ی برجسته ی پزشکی عمومی متمرکز شد، کیفیت گزارش به ۵۶/۶٪ افزایش یافت. به طور مشابه، یک مطالعه ی دیگر نشان





REFERENCES

1. Barnes J, Abbot NC, Harkness EF, Ernst E. Articles on complementary medicine in the mainstream medical literature. *Arch Intern Med*. 1999; 159:1721-1725.
2. Katz DL, Williams A, Girard C, et al. The evidence base for complementary and alternative medicine: methods of evidence mapping with application to complementary and alternative medicine. *Altern Ther Health Med*. 2003;9(4):22-30.
3. Cochrane CM. Field trials registry. Available at: <http://www.compmed.umm.edu/Cochrane/Registry.html>. Accessed December 31, 2004.
4. Kleijnen J, Knipschild P. Mistletoe treatment for cancer. Review of controlled clinical trials. *Phytomed*. 1994;1:255-260.
5. Rosted P. The use of acupuncture in dentistry: a review of the scientific validity of published papers. *Oral Dis*. 1998;4:100-4.
6. Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G. Clinical trials of homeopathy. *BMJ*. 1991;302:316-323.
7. Assendelft WJJ, Koes B, vander Heijden GJMG, et al. The effectiveness of chiropractic for treatment of low back pain: an update and attempt at statistical pooling. *J Manipulative Physiol Ther*. 1996;19:499-507.
8. Linde K, Jonas WB, Melchart D, Willich S. The methodological quality of randomized controlled trials of homeopathy, herbal medicines and acupuncture. *Int J Epidemiol*. 2001;30:526-531.
9. Moher D, Sampson M, Campbell K, et al. Assessing the quality of reports of randomized trials in pediatric and complementary and alternative medicine. *BMC Pediatr*. 2002;2:2.
10. Moher D, Pham B, Jones A. Does quality of reports of randomized trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet*. 1998;352:609-613.
11. Moher D, Fortin P, Jadad AR, et al. Completeness of reporting of trials published in languages other than English: implications for conduct and reporting of systematic reviews. *Lancet*. 1996;347:363-366.
12. Juni P, Altman DG, Egger M. Systematic review in health-care: assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ*. 2001;323:42-46.
13. Hwiler-Muntener K, Juni P, Junker C, et al. Quality of reporting of randomized trials as a measure of methodologic quality. *JAMA*. 2002; 287(21):2801-2804.
14. Soares HP, Daniels S, Kumar A, et al. Bad reporting does not mean bad methods for randomized trials: observational study of randomized controlled trials performed by the radiation therapy oncology group. *BMJ*. 2004;328:22-25.
15. Altman DG, Schulz KF, Moher D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2001;134(8):663-694.
16. Wolsko PM, Solondz DK, Phillips RS, Schachter SC, Eisenberg DM. Lack of herbal supplement characterization in published randomized controlled trials. *Am J Med*. 2005;118:1087-1093.
17. Klassen TP, Pham B, Lawson ML, Moher D. For randomized controlled trials, the quality of reports of complementary and alternative medicine was as good as reports of conventional medicine. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(8):763-768.
18. Gagnier JJ, van Tulder M, Burman B, Bombardier C. Herbal medicine for low back pain. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD004504. pub3. DOI: 10.1002/14651858.CD004504.pub3.
19. Little C, Parsons T. Herbal therapy for treating rheumatoid arthritis. Oxford: The Cochrane Library; 2000:4.
20. Linde K, Willich SN. How objective are systematic reviews? Differences between reviews on complementary medicine. *J R Soc Med*. 2003;96:17-22.
21. Harnack LJ, Rydell SA, Stang J. Prevalence of use of herbal products by adults in the Minneapolis/St Paul, Minn, Metropolitan Area.

- Mayo
Clin Proc. 2001;76(6):688-694.
22. Linde K, ter Riet G, Hondras M, Vickers A, Saller R, Melchart D;
Cochrane Complementary Medicine Field. Systematic reviews of
herbal medicines—an annotated bibliography. Forsch
Komplementarmed
Klass Naturheilkd. 2003;10(Suppl 1):17-27.
23. Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive
search
strategy for the retrieval of reports of controlled trials using
PubMed.
Int J Epidemiol. 2002;31(1):150-153.
24. General guidelines for methodologies on research and
evaluation of
traditional medicines. World Health Organization: Geneva. 2000.
Available at: <http://www.who.int/medicines/library/trm/who-edm-trm-2000-1/who-edm-trm-2000-1.pdf>. Accessed January 2, 2005.
25. Cullen RJ. In search of evidence: family practitioner's use of the
Internet for clinical information. J Med Libr Assoc. 2002;90(4):370-379.
26. DeGroote SL, Dorsch JL. Measuring use patterns of online
journals
and databases. J Med Libr Assoc. 2003;91(2):231-240.
27. Tannery NH, Foust JE, Gregg AL, Hartman LM, Kuller AB, Worona P. Use of web-based library resources by medical students in
community
and ambulatory setting. J Med Libr Assoc. 2002;90(3):305-309.
28. Junker CA. Adherence to published standards of reporting: a
comparison
of placebo-controlled trials published in English or German.
JAMA. 1998;280(3):247-249.
29. Moher D, Fortin P, Jadad AR, Juni P. Completeness of
reporting of trials
published in languages other than English: implications for
conduct and
reporting of systematic reviews. Lancet. 1996;347:363-366.
30. Huwiler-Muntener K, Juni P, Junker C, Egger M. Quality of
reporting
of randomized trials as a measure of methodology quality. JAMA. 2002;287(21):2801-2804.
31. Moher D, Jones A, Lepage L, for the CONSORT Group. Use of the
CONSORT statement and quality of reports of randomized
trials: a comparative
before and after evaluation. JAMA. 2001;285(15):1992-1995.
32. Gagnier JJ, Rochon PA, Boon H, Barnes J, Moher D, Bombardier C, for the CONSORT Group. Improving the reporting of
randomized
controlled trials of herbal medicine interventions: an application
of the CONSORT statement. Ann Intern Med 2006;114:364-367.
33. Gagnier JJ, Rochon PA, Boon H, Barnes J, Moher D, Bombardier C, for the CONSORT Group. Improving the reporting of
randomized
controlled trials of herbal medicine interventions: Explanation
and
elaboration. J Clin Epidemiol. 2006 (in press).



ارزیابی اثربخشی کایروپرتیک در درمان بیماری‌ها بر مبنای مطالعات مرور نظام مند

Chiropractic: Is it Efficient in the Treatment of Diseases? Review of Systematic Reviews

International Journal of Community Based Nursing and Midwifery (October 2015; Vol 3, No 4)
Alireza Salehi, Neda Hashemi, Mohammad Hadi Imanieh, Mahboobeh Saber

ترجمه: ندا هاشمی

چکیده

کایروپرتیک یکی از انواع طب مکمل است که در دهه‌های اخیر در کشورهای مختلف در حال رشد است. این روش درمانی با تحت تأثیر قرار دادن ساختارهای بدن و بهبود اختلال‌های موجود در سیستم عصبی، عملکرد مناسب بدن را حفظ و به طور کلی سلامت عمومی آن را تأمین می‌کند. هدف از این مطالعه، بررسی تأثیر کایروپرتیک بر درمان بیماری‌های مختلف بود. به منظور جمع‌آوری داده‌های پژوهش، پایگاه‌های اطلاعات علمی الکترونیک از جمله Cochrane، Medline، Google Scholar و Scirus مورد جستجو قرار گرفتند و مقالات مرور نظام مند کایروپرتیک دریافت یا خریداری شدند. سپس مقالات تهیه شده مطالعه شدند و در صورتی که منحصراً به بررسی اثربخشی درمان کایروپرتیک پرداخته و حداقل یک کارآزمایی بالینی را مورد بررسی قرار داده و یک عارضه‌ی مشخص (نه ترکیبی از چندین عارضه) را مطالعه نموده بودند، در پژوهش باقی ماندند و در غیر این صورت از روند مطالعه حذف شدند. در نهایت مقالات باقی‌مانده مورد مطالعه‌ی دقیق قرار گرفتند و داده‌های پژوهش اعم از نام نویسنده‌ی اول مقاله، نوع عارضه، نوع مداخله و تعداد و نوع مطالعات مورد بررسی، انجام یا عدم انجام فرا تحلیل، تعداد شرکت‌کنندگان و نتایج کلی مطالعه از مقالات استخراج شدند. پس از جستجوی منابع، ۲۳ مطالعه‌ی مرور نظام مند مرتبط با کایروپرتیک یافت شد، که از آن میان ۱۲ مقاله که فاقد معیارهای تعیین شده‌ی این مطالعه بودند، از روند پژوهش خارج شدند و ۱۱ مطالعه باقی ماندند. نتایج نشان می‌دهند که کایروپرتیک بر بهبود درد گردن، نقاط ماشه‌ای (trigger points) شانه و گردن و صدمات ناشی از ورزش تأثیر گذار بوده است. در مواردی نظیر آسم، کولیک شیرخوارگی، اختلالات پیوستار اوتیسم، بیماری‌های معده و روده، فیبرومیالژیا، درد کمر و سندروم تونل کارپ هیچ‌گونه شواهد علمی قطعی یافت نشد. در برخی از مطالعات و هم چنین تعداد محدودی از کارآزمایی‌های بالینی موجود در مطالعات مرور نظام مند ارزیابی شده، ناهماهنگی وجود دارد. از این رو توصیه می‌شود تا مطالعاتی جامع و با طراحی مطالعاتی معتبرتر در آینده صورت پذیرد.

کلمات کلیدی: طب جایگزین، کایروپرتیک، طب مکمل، مرور نظام مند



دکتر علی رضا اشرف
متخصص طب فیزیکی و توانبخشی
استاد گروه طب فیزیکی و توانبخشی
دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دیدگاه

داشته‌اند و اهمیت کایروپراکتیک را به عنوان خط اول درمانی اثبات نمی‌نماید. همان‌طور که نویسندگان محترم مقاله نیز اذعان داشته‌اند، کارآزمایی‌های بالینی منسجم به مانند دیگر شاخه‌های طب مکمل در این جا هم ناکافی است. متخصصین طب سوزنی با درک این موضوع سعی بر این دارند که این دسته از مطالعات با جدیت بیشتری صورت پذیرد و در این راستا فرضاً به مانند طب کلاسیک که از Consort در این گونه مطالعات بهره می‌برند، از STRICTA استفاده می‌شود و مجلات معتبر در این زمینه، از چاپ مقالاتی که استانداردهای این چنینی ندارند، اجتناب می‌ورزند. پس قطعاً تا چنین مطالعات گسترده‌ای در زمینه‌ی کایروپراکتیک انجام نشود، نمی‌توان بر روی قابلیت‌های درمانی این حیطه از طب مکمل نتیجه‌گیری کاملی ارایه داد.

امروزه با گسترش طب مکمل از جمله کایروپراکتیک، توجه به کارایی آن‌ها در مقایسه با طب کلاسیک رونق بیشتری یافته است. شالوده‌ی کایروپراکتیک بر اساس درمان‌های دستی استوار است؛ مطلبی که اختصاصی این رشته نبوده و کم و بیش در رشته‌های دیگری همچون استئوپاتی، طب فیزیکی و توانبخشی، فیزیوتراپی و... هم صورت می‌پذیرد. در مطالعات اخیر به خصوص در کشور آمریکا، بیماران توجه و اقبال زیادی به درمان‌های دستی از جمله کایروپراکتیک داشته‌اند، به طوری که حداقل ۱۲ تا ۱۷/۶ میلیون آمریکایی در سال توسط این گونه روش‌ها درمان شده‌اند و از این نوع درمان هم رضایت داشته‌اند.^۱ نتایج مقاله‌ی مروری حاضر، صرفاً به کارایی کایروپراکتیک در زمینه‌ی مشکلات عضلانی-اسکلتی (همانند گردن درد، نقاط ماشه‌ای) دلالت دارد. البته این گونه بیماری‌ها نیز در موارد بسیاری در طب کلاسیک و دیگر رشته‌های طب مکمل که با درمان‌های دستی سر و کار دارند، نتایج درمانی قابل قبولی

منبع:

1. Paramore LC. Use of alternative therapies: estimates from the 1994 Robert Wood Johnson Foundation National Access to Care Survey. J Pain Symptom Manage. 1997 Feb; 13(2):83-9.

مقدمه

قرار دادن ساختارهای بدن و بهبودی اختلال‌های موجود در سیستم عصبی، عملکرد مناسب در بدن حفظ و به طور کلی سلامت عمومی بدن تأمین گردد^{۱-۵}.

کایروپراکتیک برای نخستین بار در سال ۱۸۹۵ توسط دانیل دیوید پالم در آمریکا پایه ریزی شد و به تدریج طرفداران خود را در میان پزشکان و سایر درمانگران به دست آورد. امروزه حداقل ۴۰ دانشگاه و کالج معتبر در ۱۶ کشور جهان به تدریس این رشته می‌پردازند (جدول ۱). به علاوه، بیشترین تعداد این مراکز در کشور آمریکا که زادگاه کایروپراکتیک است، می‌باشد (نمودار ۱). کایروپراکتیک روشی شناخته شده و رایج در بسیاری از مناطق جهان است و در ۴۰ کشور مختلف از جمله آمریکا، استرالیا، آلمان، فرانسه، برزیل، ژاپن، انگلیس و دانمارک تحت نظارت قوانین دولتی قرار دارد^{۶-۸}. به علاوه، حداقل ۱۷ ژورنال علمی معتبر دقیقاً با نام "کایروپراکتیک" به

کایروپراکتیک یکی از انواع طب مکمل است که در کتب، مقالات و دیگر منابع علمی تعاریف مختلفی از آن ارایه شده است. مطابق با تعریف سازمان جهانی بهداشت، کایروپراکتیک نوعی طب مکمل است که به پیشگیری، تشخیص و درمان اختلالات دستگاه عصبی-عضلانی-اسکلتی و اثرات این اختلالات بر سلامت عمومی می‌پردازد. در کایروپراکتیک تأکید بر به کارگیری روش‌های دستی شامل تنظیم مفصلی به تنهایی یا همراه با ایجاد تغییرات با تمرکز خاص بر نیمه دررفتگی (Subluxation) است.^۱

در کایروپراکتیک بدن به عنوان شبکه‌ای از دستگاه‌های عصبی-ماهیچه‌ای-اسکلتی در نظر گرفته می‌شود، که اختلال در یکی از بخش‌های آن سایر بخش‌ها را مختل می‌سازد. لذا در کایروپراکتیک سعی می‌شود با تحت تأثیر

مطالعه، بررسی اثربخشی کایروپراکتیک در درمان بیماری ها با تکیه بر نتایج مطالعات مرور نظام مند بود.

مواد و روش ها

در این مطالعه، استراتژی جستجو بر اساس مطالعات مرور نظام مند در زمینه ی بهبود و درمان هرگونه بیماری به وسیله ی کایروپراکتیک بود. به منظور جمع آوری داده های پژوهش، پایگاه های اطلاعات علمی الکترونیک انگلیسی از جمله Scirus و Cochrane، Medline، Google Scholar و بانک های اطلاعات علمی الکترونیک فارسی از جمله SID، Irondoc، Iranmedex و chiropractic و chiropractic systematic reviews و meta analysis و پیشینه ی مرتبط با آن ها بدون اعمال محدودیت در مورد زمان چاپ مقالات، در بازه ی زمانی ژولای تا نوامبر ۲۰۱۴ مورد جستجو قرار گرفتند. پس از انجام جستجو، مقالات مرور نظام مند کایروپراکتیک دریافت یا خریداری شدند. سپس مقالات تهیه شده مطالعه شدند و در صورتی که منحصرأ به بررسی اثربخشی درمان کایروپراکتیک پرداخته و حداقل یک کارآزمایی بالینی را مورد بررسی قرار داده و یک عارضه ی مشخص (نه ترکیبی از چندین عارضه)

صورت تخصصی در سطح جهانی به انتشار مقالات مرتبط با کایروپراکتیک می پردازند (جدول ۲) ۹-۱۳.

در ایران استفاده از اعمال یدای در درمان اختلالات عصبی- ماهیچه ای- اسکلتی پیشینه ای طولانی دارد. ابن سینا و دیگر حکمای طب سنتی ایران در تألیفات خود به این موضوع اشاره کرده اند. به عنوان مثال اصطلاح غمز در طب سنتی ایران معادل رفلکس تراپی (Reflex Therapy)، یکی از روش های به کار گرفته در کایروپراکتیک است ۱۴-۱۶. اما سابقه ی کایروپراکتیک به مفهوم امروزی آن در ایران به ۲۰ سال پیش باز می گردد، زمانی که گروهی از متخصصین ایرانی کایروپراکتیک فارغ التحصیل از دانشگاه های خارج از کشور، انجمن پزشکان کایروپراکتیک ایران را به عنوان یکی از اعضای انجمن جهانی کایروپراکتیک تأسیس نمودند. در سال ۱۳۷۱ رشته ی کایروپراکتیک به تصویب شورای عالی ارزشیابی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی رسید و در سال ۱۳۸۳ انجمن علمی کایروپراکتیک ایران با مجوز وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تأسیس گردید ۱۷-۲۰.

گسترش روز افزون کایروپراکتیک در سطح بین المللی از جمله در ایران اهمیت و ضرورت ارزیابی اثربخشی کایروپراکتیک به عنوان یک طب مکمل را دو چندان می سازد. هدف از این

Table 1: Chiropractic Universities and Colleges

Continent	Country	Chiropractic Institution	Web site
Oceania	Australia	Macquarie University, Department of Chiropractic Murdoch University, School of Chiropractic and Sports Science Royal Melbourne Institute of Technology (RMIT) University, Discipline of Chiropractic	Website Address: http://www.chiro.mq.edu.au/ Website Address: http://www.murdoch.edu.au/School-of-Chiropractic-and-Sports-Science/ Website Address: http://www.rmit.edu.au/chiropractic
	New Zealand	New Zealand College of Chiropractic	Website Address: http://www.chiropractic.ac.nz/chiropractic-education/index.php
South America	Brazil	Anhembi Morumbi University	Website Address (in Portuguese): http://portal.anhembi.br/index.html
		Feevale Central University	Website Address (in Portuguese): http://www.feevale.br/home/
Asia	Japan	Canadian Memorial Chiropractic College	Website Address: http://www.cmcc.ca/
		Murdoch University International Study Centre Japan	Website Address (in Japanese): http://chiropractic-edu.jp/
		Tokyo College of Chiropractic	Website Address: http://www.chiro.jp/english
		Royal Melbourne Institute of Technology (RMIT) University Chiropractic Unit Japan	Website Address: http://www.chiro.co.jp/english.html
	Malaysia	International Medical University	Division of Traditional and Complementary Medicine (IMU) Website Address: http://www.imu.edu.my/pro-un-chiro.html
Africa	South Africa	Hanseo University	Graduate School of Health Promotion (Hanseo University)
		Durban University of Technology, Department of Chiropractic and Somatology University of Johannesburg, Department of Chiropractic	Website Address: http://www.dut.ac.za/pages/22613 Website Address: http://www.uj.ac.za/EN/Faculties/health/departments/chiropractic/Pages/default.aspx

Table 1: Chiropractic Universities and Colleges

Continent	Country	Chiropractic Institution	Web site
Europe	Denmark	University of Southern Denmark, Institute of Sports Science and Clinical Biomechanics	Website Address: http://www.sdu.dk/Uddannelse/bachelor/klinisk_biomekanik
	France	Institut Franco-Européen de Chiropratique	Website Address (in French): http://www.ifec.net/
	Spain	Real Centro Universitario Escorial Maria Christina	Website Address: (Spanish): http://www.rcumariacristina.com/
		Barcelona College of Chiropractic	Website Address: http://www.bcchiropractic.es/
	Sweden	Skandinaviska Kiropraktorhögskolan (Scandinavian College of Chiropractic)	Website Address(Swedish): http://www.kiropraktik.edu/
	Switzerland	Universität Zürich (University of Zurich)	Website Address (English): http://www.uzh.ch/index_en.html
		United Kingdom	Anglo-European College of Chiropractic
		McTimoney College of Chiropractic	Website Address: http://www.mctimoney-college.ac.uk/
North America	Mexico	Universidad Estatal del Valle de Ecatepec	Website Address (Spanish): http://www.uneve.edu.mx/
		Universidad Estatal del Valle de Toluca	Website Address (Spanish): http://www.uvt.edu.mx/
	Canada	Université du Québec à Trois-Rivières, Departement de Chiropratique	Website Address (in French): http://www.uqtr.ca/Departement/chiro.shtml
	United States	Cleveland Chiropractic College	Website Address: http://www.cleveland.edu/
		D'Youville College, integrative holistic health studies department	Website Address: http://www.dyc.edu/academics/chiropractic/index.asp
		Life University, College of Chiropractic	Website Address: http://www.life.edu/Chiropractic_College
		Life Chiropractic College West	Website Address: http://www.lifewest.edu/
		Logan College of Chiropractic	Website Address: http://www.logan.edu/
		National University of Health Sciences	Website Address: http://www.nuhs.edu/
		New York Chiropractic College	Website Address: http://www.nycc.edu/
		Northwestern Health Sciences University, Northwestern College of Chiropractic	Website Address: www.nwhealth.edu/
		Palmer College of Chiropractic, Davenport Campus	Website Address: http://www.palmer.edu/
		Palmer College of Chiropractic, West Campus	Website Address: http://www.palmer.edu/
		Palmer College of Chiropractic, Florida Campus	Website Address: http://www.palmer.edu/
		Parker University	Website Address: http://www.parker.edu/Welcome_to_Parker_University.aspx
		Sherman College of Chiropractic	Website Address: http://www.sherman.edu/default.asp
		Southern California University of Health Sciences, Los Angeles College of Chiropractic	Website Address: http://www.scuhs.edu/academics/lacc/
Texas Chiropractic College		Website Address: http://www.txchiro.edu/	
University of Bridgeport, College of Chiropractic	Website Address: http://www.bridgeport.edu/academics/graduate/chiro		
University of Western States	Website Address: http://www.uws.edu/default.aspx		

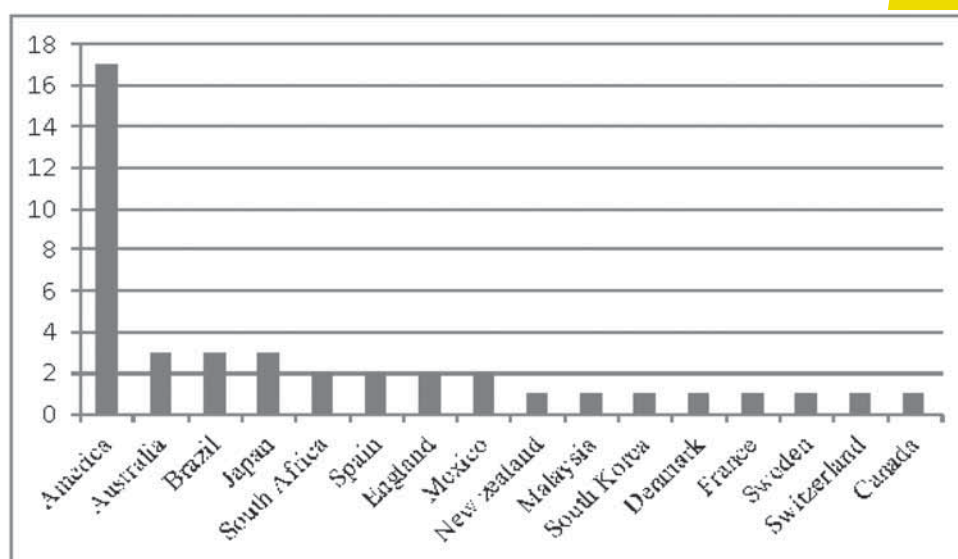


Figure 1: Chiropractic universities and colleges in different countries

Table 2: Chiropractic international scientific journals

Journal email address	Journal name
http://www.historyofchiropractic.org/mc/page.do?sitePageId=53364&orgId=ahc	Chiropractic History - The Journal
http://chiromt.com/content	Chiropractic & Manual Therapies
http://chiropractors.asn.au/AM/Template.cfm?Section=Volume_401&Template=/CM/HTMLDisplay.cfm&ContentID=8123	Chiropractic Journal of Australia
http://chiropracticreport.com/portal/index.php?option=com_content&task=view&id=22&Itemid=45	Chiropractic Report
http://www.sciencedirect.com/science/journal/14792354	Clinical Chiropractic
http://www.dcothoacademy.com/archived.php	Journal of the Academy of Chiropractic Orthopedists
http://www.acatoday.org/level2_css.cfm?T1ID=34&T2ID=219	Journal of the American Chiropractic Association
http://www.jcca-online.org/IssueIndex.aspx	Journal of the Canadian Chiropractic Association
http://www.journalchiroed.com/	Journal of Chiropractic Education
http://www.journalchirohumanities.com/	Journal of Chiropractic Humanities
http://www.journalchiromed.com/	Journal of Chiropractic Medicine
http://www.icapediatrics.com/reference-jccp.php	Journal of Clinical Chiropractic Pediatrics
http://chiropracticpediatricresearch.web.officelive.com/default.aspx	Journal of Pediatric, Maternal & Family Health Chiropractic
http://www.uppercervicalsubluxation.com/	Journal of Upper Cervical Chiropractic Research
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/321/	Australasian Chiropractic & Osteopathy
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/321/	Chiropractic & Osteopathy
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/321/	COMSIG Review

فرا تحلیل، تعداد شرکت کنندگان و نتایج کلی مطالعه از مقالات استخراج شدند (نمودار ۲).

نتایج

پس از جستجوی منابع، ۲۳ مطالعه ی مرور نظام مند مرتبط با

را مطالعه نموده بودند، در پژوهش باقی ماندند و در غیر این صورت از روند مطالعه حذف شدند. در نهایت، مقالات باقی مانده مورد مطالعه ی دقیق قرار گرفتند و داده های پژوهش اعم از نام نویسنده ی اول مقاله، نوع عارضه، نوع مداخله و تعداد و نوع مطالعات مورد بررسی، انجام یا عدم انجام

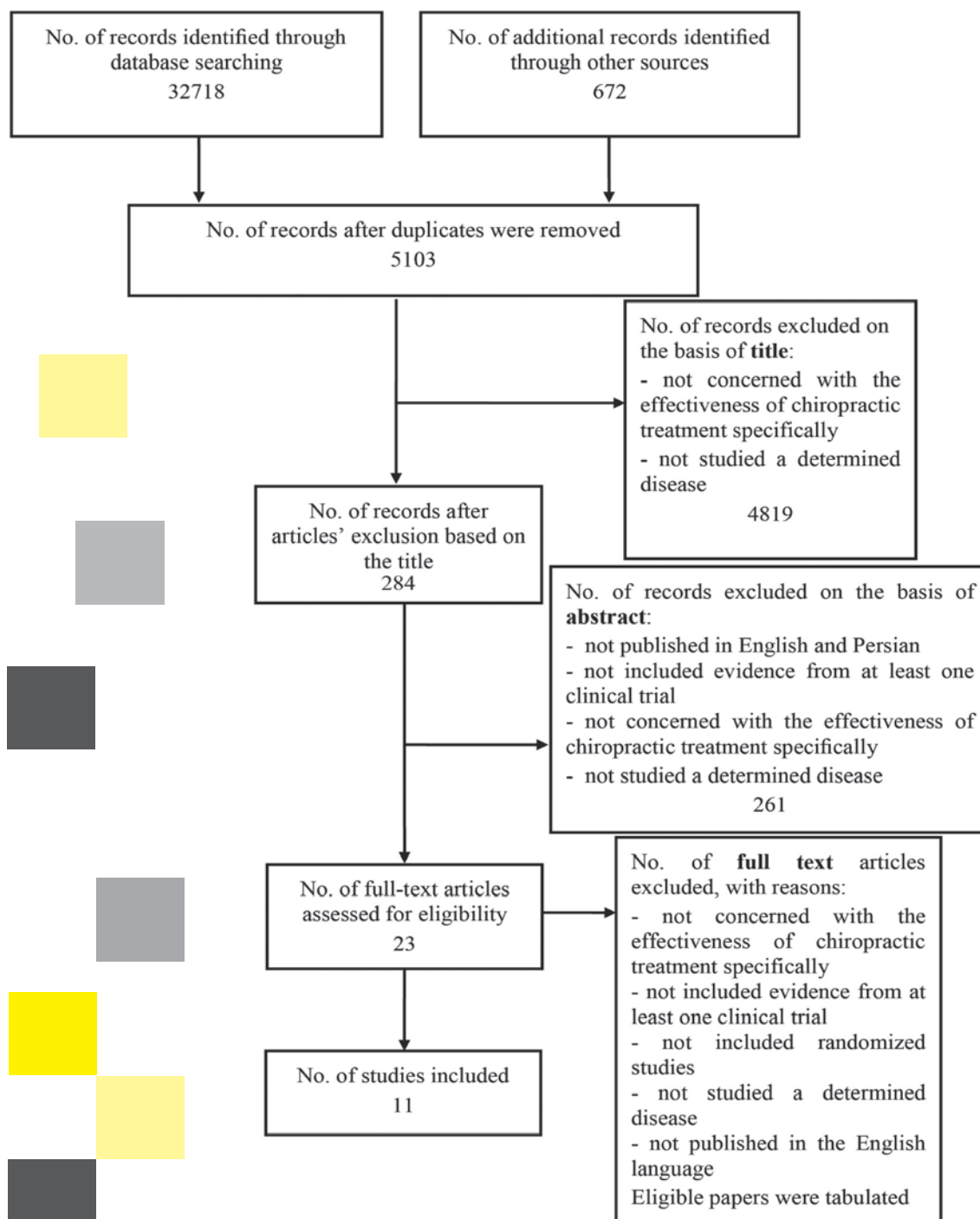


Figure 2: Flowchart of Included Studies

و سندروم تونل کارپ بود. از میان مطالعات مورد بررسی، تنها یک مطالعه دارای فرا تحلیل بود (جدول ۳).

بحث و نتیجه گیری

مطالعات مرور نظام مند انجام شده حاکی از آن است که تأثیر

کاپروپراکتیک یافت شد و از آن میان ۱۱ مطالعه که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، باقی ماندند. اختلالات مورد بررسی در این مطالعات شامل درد کمر، درد گردن، عارضه های اندام فوقانی، کولیک شیرخوارگی، اختلالات پیوستار اوتیسم، آسم، بیماری های معده و روده، فیبرومیالژیا، صدمات ورزشی

بود^{۲۱}. کیفیت متدولوژیک مقالات نیز با استفاده از چک لیست امتیاز بندی ۲۷ موردی Downs and black ارزیابی گردید. بر اساس نتایج این مطالعه، کایروپراکتیک در بهبود مقیاس های ذهنی از جمله تعداد حملات گزارش شده، استفاده از دارو، کیفیت زندگی و تغییرات علائم بیماری گزارش شده توسط بیماران نقش مثبتی داشته و به میزان کمتری نیز در مقیاس های

کایروپراکتیک در درمان بیماری های مختلف به شرح ذیل می باشد:

آسم

اثربخشی کایروپراکتیک در درمان بیماران مبتلا به آسم در یک مطالعه ی مرور نظام مند توسط کامینسکی انجام شده

Table 3: Systematic reviews of chiropractic

No	Condition treated	First author (year)	Interventions	Type of Designs	Meta-analysis	Participants	Results
1	Asthma ²¹	Kaminskyj (2010)	Spinal manipulation, mobilization, soft tissue therapy, respiratory exercises	1 case series, 1 case study, 1 survey, 2 randomized controlled clinical trials, 1 randomized patient and observer blinded cross-over trial, 1 single blind cross study design, 1 survey study	No	190	Patients experience positive subjective and at times positive objective results while under chiropractic treatment; however, the existent evidence is inadequate and heterogeneous in its quality strength.
2	Infant colic ²²	Ernst (2009)	Spinal manipulation	3 randomized controlled clinical trials	Yes	198	Although according to the evidence chiropractic spinal manipulation is not an effective treatment for infant colic, numerous weaknesses of the primary data would prevent firm conclusions.
3	Infant colic ²³	Alcantara (2011)	Spinal manipulation treatment and chiropractic adjustment treatments	3 randomized controlled clinical trials, 2 survey studies, 6 case reports, 2 case series, 4 cohort studies, 5 commentaries, 4 reviews of the literature	No	170	The findings support chiropractic as an alternative approach to infantile colic, despite the infancy of researches on pediatric chiropractic and also the results of the previous reviews contradiction with the results of this study
4	Sport injuries ²⁴	Ernst (2011)	All chiropractic interventions provided by chiropractors	4 randomized controlled clinical trials and 2 controlled clinical trials	No	208	Although the pervious clinical trials almost support the effectiveness of chiropractic in the prevention and treatment of the sport injuries, it is far from conclusive and the future studies of chiropractic should adhere more to accepted standards of trial design and reporting.
5	Neck pain ²⁵	Ernst (2003)	Spinal manipulation treatment	4 randomized controlled clinical trials	No	419	The superiority of chiropractic treatment to conventional exercise treatment and other physiotherapy procedures in the neck pain therapy is not supported by rigorous trial data..
6	Upper extremity conditions ²⁶	McHardy (2008)	Different chiropractic interventions	6 clinical trials (3 shoulder, 1 elbow, 2 wrist), 36 case reports for shoulder, 8 case reports for the elbow, 14 case reports for the wrist/hand	No	252	There are strong low-level researches to support the chiropractic care of a large number of upper extremity conditions, and this care should be regarded in the decisions of disease management, especially before invasive measures are done.
7	Autism spectrum disorder ²⁷	Alcantara (2011)	Spinal manipulation treatment and chiropractic adjustment treatments	1 randomized controlled clinical trials, 1 cohort study, 3 case reports	No	14	Due to lack of enough supportive evidence, further research for definitive studies on chiropractic effectiveness for autism spectrum disorder is recommended. Nonetheless, given the lack of effectiveness of pharmaceutical agents, a trial of chiropractic care for autism patients is prudent and warranted.

Table 3: Systematic reviews of chiropractic

No	Condition treated	First author (year)	Interventions	Type of Designs	Meta-analysis	Participants	Results
8	Gastrointestinal problems ²⁸	Ernst (2011)	All chiropractic interventions	1 randomized controlled clinical trials, 1 pilot study clinical trial	No	86	Chiropractic is not effective in the treatment of gastrointestinal Conditions.
9	Fibromyalgia ²⁹	Ernst (2009)	All chiropractic interventions	4 randomized controlled clinical trials	No	129	Without conclusive evidence, it is impossible to confirm or reject the claim that chiropractic is effective in treatment of fibromyalgia. Hence, more well-developed researches are clearly needed.
10	Back pain ³⁰	Ernst (2003)	Spinal manipulation treatment	12 randomized controlled clinical trials	No	1960	Despite some degree of superiority of chiropractic spinal manipulation over control interventions including sham chiropractic, its effectiveness is not supported by compelling evidence from the majority of randomized clinical trials.
11	Carpal tunnel syndrome ³¹	Hunt (2009)	All chiropractic interventions	1 randomized controlled clinical trials	-	91	There is insufficient evidence to suggest that future treatment of carpal tunnel syndrome should deviate from conventional treatment of carpal tunnel syndrome.

اپی کوندیلیت خارج (آرنج تنیس بازان) به طور معناداری مؤثرتر از درمان‌های رایج بوده است. بنابراین مطالعات موجود تا حدودی شواهدی را در خصوص اثربخشی کایروپراکتیک در پیشگیری یا درمان برخی از صدمات ورزشی فراهم آورده‌اند. اما با این وجود، اجرای مطالعات جامع‌تر در این موارد و دیگر صدمات ورزشی ضروری می‌باشد.^{۲۴}

درد گردن

در مطالعه‌ی مرور نظام‌مند انجام شده توسط ارنست و همکاران، کارآزمایی‌های بالینی انجام شده در مورد اثربخشی کایروپراکتیک در درمان درد گردن مورد بررسی قرار گرفت. مقایسه‌ی تأثیر روش‌های مختلف درمان کایروپراکتیک با ورزش درمانی و سایر درمان‌های فیزیوتراپی نشانگر بهبودی در هر سه گروه بوده و تفاوت معناداری میان گروه‌ها مشاهده نگردیده است. از این رو، تأثیر کایروپراکتیک در بهبود درد گردن مشابه درمان‌های رایج بود.^{۲۵}

اندام فوقانی

در مطالعه‌ی مرور نظام‌مند مک‌هاردی و همکاران، شش کارآزمایی بالینی و تعدادی مطالعات موردی بررسی قرار گرفته است. در کارآزمایی‌های بالینی، تأثیر کایروپراکتیک در درمان نقاط ماشه‌ای شانه و گردن و هم چنین درمان سندروم تونل کارپ با درمان‌های رایج از جمله روش‌های درمان فیزیوتراپی یا توانبخشی مقایسه گردید و اختلاف معناداری مشاهده نشد. بنابراین تأثیر کایروپراکتیک

عینی اثربخشی درمان آسم شامل حداکثر جریان بازدمی، ظرفیت حیاتی و حجم بازدمی اجباری نقشی مثبت داشته است. لیکن با توجه به این‌که اغلب تغییرات گزارش شده در تحلیل‌های آماری معنادار نبوده است، می‌توانیم نتیجه‌گیری کنیم که شواهد مناسب و کافی مبنی بر اثربخشی کایروپراکتیک در درمان آسم در حال حاضر وجود ندارد.^{۲۱}

کولیک شیرخوارگی

طی دو مطالعه‌ی مرور نظام‌مند انجام شده در مورد سنجش اثربخشی کایروپراکتیک در درمان کولیک شیرخوارگی، سه کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی سازی شده مورد بررسی قرار گرفتند، که دو مطالعه یک سو به کور بودند. در هر سه مطالعه، کایروپراکتیک در مقایسه با گروه کنترل اثربخشی بیشتری داشته، لیکن تنها در یکی از این مطالعات این اختلاف از نظر آماری معنادار بوده است. در نتیجه، اگرچه شواهد در مورد اثربخشی کایروپراکتیک در درمان کولیک نوزادان در حال حاضر ناکافیست، اما با توجه به نتایج مثبت برخی کارآزمایی‌های بالینی، طراحی و اجرای مطالعات جامع‌تر در این باره منطقی و قابل توصیه است.^{۲۲، ۲۳}

آسیب‌های ورزشی

یک مطالعه‌ی مرور نظام‌مند با ارزیابی اثربخشی کایروپراکتیک در پیشگیری و درمان صدمات ورزشی نشان داده است که کایروپراکتیک در پیشگیری از کشیدگی عضلانی اندام تحتانی و درمان انحراف شست پا و

مقایسه قرار گرفته و هیچ تفاوت معناداری مشاهده نشده است. در مطالعه ی دیگری نیز دستکاری ستون فقرات همراه با درمان رایج در مقایسه با درمان رایج به تنهایی مورد مقایسه قرار گرفته که باز هم ارتباط معناداری میان آن ها یافت نشده است. با این حال، ضعف های جدی دو کارآزمایی بالینی از جمله عدم مقایسه با درمان رایج در مطالعه ی اول و فقدان تصادفی سازی در مطالعه ی دوم، نتایج کارآزمایی های مذکور را فاقد اعتبار لازم می سازد. بنابراین می توان گفت که تا کنون هیچ گونه شواهد علمی در مورد اثربخشی کایروپرکتیک در درمان این دو بیماری موجود نمی باشد.^{۲۸}

فیرومیالژیا

فیرومیالژیا به عنوان یک بیماری سوماتیک با دردهای مزمن عضلانی و دیگر علائم ناتوان کننده و تضعیف کننده، سبب شناسی نامعلوم و تأثیر پذیری ضعیف در درمان، از جمله بیماری های مورد توجه در طب سنتی و مکمل است. در مرور نظام مند انجام شده در مورد اثربخشی کایروپرکتیک در درمان فیرومیالژیا،

مشابه درمان های رایج بود. مقایسه ی کایروپرکتیک و درمان فیزیکی در بهبودی آرنج تیس بازان، برتری درمان فیزیکی (سونوگرافی مستمر) را به صورت معنادار نشان داد.^{۲۶}

اختلالات پیوستار اوتیسم

استفاده از طب مکمل به ویژه کایروپرکتیک، به علت فقدان درمان مؤثر دارویی در درمان اختلالات پیوستار اوتیسم، رایج می باشد. در مطالعه ی مرور نظام مند آلکانترا و همکاران، اثربخشی کایروپرکتیک در کاهش آسیب در تعاملات اجتماعی، آسیب در ارتباطات کلامی و غیر کلامی و مشکلات در بیماران مبتلا به اختلالات پیوستار اوتیسم بررسی شده است. اگرچه بررسی یک مطالعه ی هم گروهی، یک کارآزمایی بالینی و سه مطالعه ی موردی اثربخشی نسبی کایروپرکتیک را نشان داده اند، اما فقدان گروه مقایسه و برخی مشکلات دیگر در روش شناسی پژوهش، منجر به عدم تأمین شواهد کافی برای اثبات اثربخشی کایروپرکتیک در درمان این بیماری شده است.^{۲۷}



روش های مختلف درمان کایروپرکتیک با فهرست انتظار (عدم درمان و نیز درمان استاندارد) با بررسی چهار کارآزمایی بالینی مورد مقایسه قرار گرفته است. کایروپرکتیک فاقد اختلاف معنادار با عدم درمان بوده و در مجموع تا کنون شواهد کافی برای اثربخشی کایروپرکتیک در درمان فیرومیالژیا وجود ندارد.^{۲۹}

اختلالات گوارشی

در مطالعه ی مرور نظام مند ارنست و همکاران، اثربخشی کایروپرکتیک در درمان بیماری رفلاکس معده-مری و زخم دوازدهه با بررسی دو کارآزمایی بالینی مورد سنجش قرار گرفت. در یک کارآزمایی بالینی، دستکاری ستون فقرات با کمپرس ایسکمیک برای درمان رفلاکس معده-مری مورد

درد کمر

در مطالعه‌ی مرور نظام مند انجام شده در مورد اثربخشی کایروپراکتیک در درمان درد ناحیه‌ی تحتانی کمر، دستکاری ستون فقرات با درمان دارویی، روش‌های فیزیکی، برنامه‌های آموزشی، تظاهر به کایروپراکتیک و عدم درمان مقایسه شده است. بر اساس این مطالعه، کایروپراکتیک نسبت به تظاهر به کایروپراکتیک و تمرین‌های فیزیوتراپی برتر بوده است، اما برتری کمتری نسبت به روش‌های درمان دارویی و سایر روش‌های درمانی داشته است. با وجود برتری کایروپراکتیک بر برخی درمان‌ها، تنها یکی از تحقیقات مطالعه شده بر اساس نمره Jadad کیفیت مطالعه‌ای بالایی داشت (Jadad score=5). از این رو، فراهم شدن شواهد علمی کافی در خصوص تأثیر کایروپراکتیک بر بهبود دردهای ناحیه‌ی تحتانی کمر نیازمند تحقیقات بیشتر و با کیفیت متدولوژیک بالاتر است.^{۳۰}

سندروم تونل کارپ

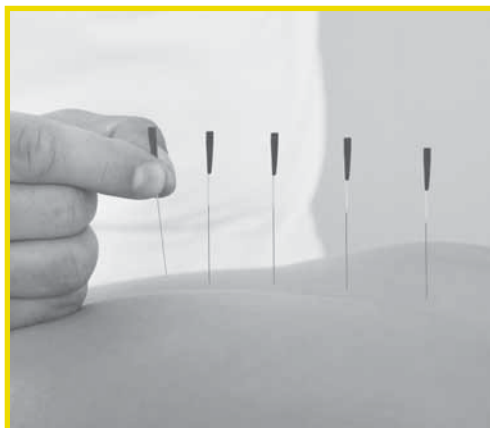
بر مبنای نتایج حاصل از مطالعه‌ی مرور نظام مند انجام شده توسط هانت، تنها کارآزمایی بالینی انجام شده توسط داویس دارای شرایط ورود به مطالعه بود. در این مطالعه، ۹۱ بیمار ۲۱ تا ۴۵ ساله به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شده‌اند. بیماران گروه اول مراقبت کایروپراکتیک همراه با ماساژ میوفاسیال، سونوگرافی و آتل‌مچ در شب و بیماران گروه دوم درمان غیرتهاجمی مرسوم شامل آتل‌مچ در شب و ایوپروفن دریافت نموده‌اند. نتایج این مطالعه نشان داده است که بیماران موجود در دو گروه با یکدیگر هیچ تفاوت معناداری نداشتند، اما تحلیل مجددی که در مطالعه‌ی مرور نظام مند هانت انجام شده، نشان داده است که بیماران گروه کنترل از نظر مقیاس‌های خود گزارشی عملکرد فیزیکی و پریشانی فیزیکی و روانی وضعیت بهتری نسبت به گروه مداخله داشتند. بنابراین روشن است که شواهد لازم در تأیید اثربخشی کایروپراکتیک در

درمان سندروم تونل کارپ موجود نمی‌باشد.^{۳۱} شایان ذکر است که در مطالعه‌ی حاضر تنها مطالعات مرور نظام مند کایروپراکتیک انگلیسی‌ارزیابی شدند. بنابراین محدودیت زبانی یکی از محدودیت‌های این مطالعه بود. هم‌چنین در برخی از مطالعات و تعداد محدودی از کارآزمایی‌های بالینی موجود در مطالعات مرور نظام مند ارزیابی شده، ناهم‌هنگی وجود دارد. از این رو توصیه می‌شود تا مطالعاتی جامع و با طراحی مطالعاتی معتبرتر در آینده صورت پذیرد.

نتیجه‌گیری

در نتیجه‌گیری بایستی سه نکته مورد تأکید قرار گیرد. نخست آن که، میان توسعه‌ی کایروپراکتیک در کشورهای مختلف جهان و کیفیت و کمیت مطالعات در خصوص اثربخشی و ایمنی کایروپراکتیک در درمان بیماری‌ها اختلاف وجود دارد. دوم آن که، برخی از مطالعات مرور نظام مند در زمینه‌ی تأثیرگذاری کایروپراکتیک در درمان بیماری‌ها کیفیت متدولوژیک پایینی داشتند و برای ارزیابی مفید نبودند، که حذف برخی از مقالات نشان‌دهنده‌ی این مسأله است. در نهایت، تعداد محدودی از مطالعات (۱۱ مقاله‌ی مروری نظام مند و ۱۰ بیماری) معیارهای ورود لازم را برای استفاده در مطالعه داشتند.

ارزیابی و تحلیل مطالعات حاکی از تأثیرگذاری کایروپراکتیک بر بهبود برخی عارضه‌های اندام فوقانی از جمله نقاط ماشه‌ای شانه و گردن، درد گردن و صدمات ورزشی می‌باشد. در آسم، کولیک شیرخوارگی و دیگر اختلالات مطالعه شده، انجام کارآزمایی‌های بالینی بیشتر با نمونه‌های بزرگتر و کیفیت متدولوژیک بالاتر توصیه می‌گردد.





REFERENCES

1. World Health Organization. World Health Guidelines on basic training and safety in Chiropractic. Switzerland: WHO Press; 2005.
2. Palmer DD. The science of chiropractic. 2nd ed. USA: The classics US; 2013.
3. Haldeman S. Principles and practice of chiropractic. 3rd ed. US: McGraw-Hill Medical; 2004.
4. Leach RA. The chiropractic theories: a textbook of scientific research. 4th ed. US: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
5. Vear HJ. Chiropractic standards of practice and quality of care. USA, Maryland: Aspen; 1992.
6. Koch WH. Chiropractic: the superior alternative. Canada: Bayeux Arts Incorporated; 1995.
7. Palmer DD. The science, art and philosophy of chiropractic. 2nd ed. USA, Oregon: Portland Printing House; 1966.
8. Keating JC, Cleveland CS, Menke M. Chiropractic history: a primer. USA, Iowa: Association for the History of Chiropractic; 2004.
9. Wyatt LH, Perle SM, Murphy DR, Hyde TE. The necessary future of chiropractic education: a North American perspective. Chiropractic & Osteopathy. 2005;13:10.
10. Passmore SR, Riva JJ, Goldsmith CH. Chiropractors at McMaster University: The formation and direction of a university-based multidisciplinary chiropractic working group. The Journal of the Canadian Chiropractic Association. 2010;54:11-13.
11. Coulter ID. Professional graduate studies in chiropractic. The Journal of the Canadian Chiropractic Association. 1986;30:177-81.
12. Wilson FJH. Chiropractic in Europe: an illustrated history. UK: Troubadour; 2007.
13. Keating JC, Callender AK, Cleveland CS. A history of chiropractic education in North America: report to the Council on Chiropractic Education. USA: The Association; 1998.
14. Avecina. The canon of medicine. 2nd ed. Tehran (Iran): Soroush; 1991. [In Persian]
15. Kunz K, Kunz B. The complete guide to foot reflexology. 2nd ed. USA, New Mexico: Reflexology Research Project; 1993.
16. Jaladat A, Atarzadeh F, Homayouni K. Ghamz therapy in Iranian medicine and its comparison with reflexo zone therapy in Iranian and Islamic traditional medicine. Journal of Islamic and Iranian Traditional Medicine. 2013;3:395-406. [In Persian]
17. Iranian Chiropractic Association. The History of Iranian Chiropractic Association. Iran: Iranian Chiropractic Association; 2015. [updated 24 Aug 2015; cited 1 May 2012]. Available from: <http://www.irca-ir.com>
18. The Eastern Mediterranean & Middle East Chiropractic Federation. The Federation Mission Statement. Egypt: The Eastern Mediterranean & Middle East Chiropractic Federation; 2015. [updated 23 July 2015; cited 1 Feb 2011]. Available from: <http://www.emmechirofed.org/>
19. World Federation of Chiropractic. WFC Website Homepage. US: WFC; 2015. [updated 9 June 2015; cited Sep 2010]. Available from: <http://www.wfc.org/website/>
20. Falsafi MA, Monajemi A. Chiropractic (manual therapy) and ART (active release). Iran (Tehran): Salis; 2010. [In Persian]
21. Kaminskyj A, Frazier M, Johnstone K, Gleberzon BJ. Chiropractic care for patients with asthma: A systematic review of the literature. The Journal of the Canadian Chiropractic Association. 2010;54:24-32.
22. Ernst E. Chiropractic spinal manipulation for infant colic: a systematic review of randomised clinical trials. International Journal of Clinical Practice. 2009;63:1351-3.
23. Alcantara J, Alcantara JD. The chiropractic care of infants with colic: a systematic review of the literature. Explore. 2011;7:168-74.
24. Ernst E, Posadzki P. Chiropractic for the prevention and/or treatment of sports injuries: a systematic review of controlled clinical trials. Focus on Alternative and Complementary Therapies. 2012;17:9-14.
25. Ernst E. Chiropractic spinal manipulation for neck pain: a systematic review. The Journal of Pain. 2003;4:417-21.
26. McHardy A, Hoskins W, Pollard H, et al. Chiropractic treatment of upper extremity conditions: a systematic review. Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics. 2008;31:146-59.
27. Alcantara J, Alcantara JD. A systematic review of the literature on the chiropractic care of patients with autism spectrum disorder. Explore. 2011;7:384-90.
28. Ernst E. Chiropractic treatment for gastrointestinal problems: a systematic review of clinical trials. Can J Gastroenterol. 2011;25:39-40.
29. Schneider M, Vernon H, Ko G, et al. Chiropractic management of fibromyalgia syndrome: a systematic review of the literature. Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics. 2009;32:25-40.
30. Ernst E, Canter PH. Chiropractic spinal manipulation treatment for back pain: a systematic review of randomized clinical trials. Physical Therapy Reviews. 2003;8:85-91.
31. Hunt JK, Hung SK, Boddy K, Ernst E. Chiropractic Manipulation for Carpal Tunnel Syndrome: A Systematic Review. Hand Therapy. 2009;14:89-94.

اثر درمانی عصاره ی روغنی بنه (*Pistacia atlantica*) بر کولیت ایجاد شده با استیک اسید در موش های صحرایی

Healing Effect of *Pistacia Atlantica* Fruit Oil Extract in Acetic Acid-Induced Colitis in Rats

International Journal of Community Based Nursing and Midwifery (October 2015; Vol 3, No 4)
Alireza Salehi, Neda Hashemi, Mohammad Hadi Imanieh, Mahboobeh Saber

ترجمه: دکتر بابک دانش فرد

چکیده

پیش زمینه: این مطالعه قصد دارد با در نظر گرفتن خصوصیات آنتی اکسیدانی بنه (پسته کوهی) و کمبود اطلاعات در زمینه ی اثربخشی آن در درمان کولیت آلسراتیو، به بررسی تأثیر عصاره ی بنه (*Pistacia atlantica*) در درمان کولیت ایجاد شده در مدل موش صحرایی بپردازد.

روش ها: هفتاد موش صحرایی نر Sprague-Dawley (با وزن 220 ± 20 گرم) استفاده شد. تمام موش ها ۲۴ ساعت پیش از فرآیند آزمایشگاهی گرسنه نگه داشته شدند. موش ها به صورت تصادفی به ۷ گروه تقسیم شدند، که هر گروه شامل ۱۰ موش با کولیت ایجاد شده به وسیله ی ۲ میلی لیتر استیک اسید (۳٪) بود. گروه ۱ (آساکول)، گروه ۲ (ژل پایه) و گروه ۷ (بدون درمان) به عنوان گروه های کنترل در نظر گرفته شدند. گروه ۳ (300 mg/ml) و گروه ۴ (600 mg/ml) میوه ی بنه را به صورت خوراکی دریافت کردند و گروه ۵ (۱۰٪ ژل) و گروه ۶ (۲۰٪ ژل) به شکل ژل و از راه تنقیه دریافت کردند. بررسی ماکروسکوپی، آسیب شناسی بافتی و اندازه گیری MDA انجام شد.

نتایج: تمام گروه ها در مقایسه با گروه ۷، درمان ماکروسکوپی معناداری نشان دادند ($P < 0.001$). با در نظر گرفتن یافته های میکروسکوپی در گروه های درمان در مقایسه با گروه ۷، این گروه به طور معناداری با گروه های ۱، ۲، ۴ و ۶ متفاوت بود ($P < 0.001$). یک تفاوت معنادار آماری میان نمره MDA هفت گروه درمانی وجود داشت ($F(5,54)=76.61$, $P < 0.001$). مقایسه ها در آزمون Post-hoc نشان داد که نمره میانگین و انحراف معیار گروه درمان شده با آساکول ($1/57 \pm 0/045$) با گروه ۴ ($1/62 \pm 0/024$) و گروه ۶ ($1/58 \pm 0/028$) اختلاف معنادار نداشت.

نتیجه گیری: مطالعه ی ما نشان داد که استفاده ی خوراکی و مقعدی دوز بالای عصاره ی روغنی بنه می تواند باعث بهبود کولیت فیزیولوژیک و پاتولوژیک در مدل موش صحرایی شود و ممکن است برای کولیت آلسراتیو مؤثر باشد.

کلمات کلیدی: تنقیه، کولیت، موش صحرایی



دکتر ابراهیم فلاح زاده
فوق تخصص گوارش و کبد بزرگسالان
استادیار گروه داخلی
دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دیدگاه

استفاده شده است. این دانه ی روغنی حاوی توکوفرول و توکوترینول می باشد، که خاصیت آنتی اکسیدانی دارند. در این مطالعه ی تصادفی سازی شده و شاهددار، معلوم گردیده که عصاره ی بنه چه به صورت خوراکی و چه به شکل موضعی، در دوز بالا می تواند به اندازه ی درمان استاندارد کولیت اولسروز مؤثر باشد و این تأثیر در مقیاس ماکروسکوپی و میکروسکوپی به اثبات رسیده است. از طرفی دیگر، در مطالعات پیشین، سمیت کبدی برای این دانه ی روغنی گزارش نشده است^{۴،۵}. در حال حاضر جهت القای بهبودی در موارد خفیف تا متوسط، از سالیسیلات ها و در موارد شدید از گلوکوکورتیکوئیدها استفاده می شود، که هر یک از ترکیب ها عوارضی دارند. در صورتی که در مطالعات بزرگ تر و با شدت های متفاوت کولیت، عصاره ی بنه موفقیت آمیز باشد، می توان از این ترکیب برای القای بهبودی استفاده نمود و چنان چه اثر آن در نگه داشتن بهبودی نیز اثبات شود و عوارض ناشی از اثر تجمعی دارو در درازمدت ظاهر نشود، می توان امیدوار بود که عصاره ی بنه بتواند جای داروهای موجود در نگهداری بهبودی را نیز بگیرد.

بیماری التهابی روده (IBD) شامل دو اختلال عمده می باشد: کولیت اولسروز و بیماری کرون. التهاب در کولیت اولسروز محدود به لایه ی مخاطی کولون است. شیوع این نوع IBD در ایران حدود ۱۵ در هر صد هزار نفر تخمین زده می شود و بروز آن نیز حدود ۳ نفر در هر صد هزار نفر در سال می باشد^۱. به نظر می رسد این میزان در حال افزایش باشد، که یا به دلیل افزایش آگاهی بیمار و پزشک و بهبود روش های تشخیصی است و یا این که بروز بیماری واقعاً در حال افزایش است^۲. درمان کولیت اولسروز دو مرحله ای می باشد: القای بهبودی و سپس نگه داشتن بهبودی. نوع درمان در هر یک از دو مرحله به شدت بیماری و وسعت درگیری کولون بستگی دارد، اما معمولاً از عوامل ضد التهابی مانند سالیسیلات ها و گلوکوکورتیکوئیدها و گاهی هم از عوامل بیولوژیکی ضد TNF- α استفاده می شود. هر یک از این داروها عوارض خاصی دارند و از طرف دیگر، گاهی اوقات بیماری به این داروها مقاومت نشان می دهد. بنابراین استفاده از داروهای گیاهی در کولیت اولسروز در حال افزایش است^۳. در مطالعه ی حاضر، از عصاره ی بنه (*Pistacia atlantica*)

منابع:

- 1.Safarpour AR,Hosseini SV,Mehrabani D.Epidemiology of Inflammatory Bowel Diseases in Iran and Asia; A Mini Review.Iran J Med Sci.2013; 38(2):140–149.
- 2.Hosseini SV,Noroozi H,Rahimikazerooni S,Safarpour AR,Safarpour M,Taghavi SA. Epidemiology of Inflammatory Bowel Diseases (IBD)in Iran:A review of 740 patients in Fars province,Southern Iran.Annals of colorectal research journal.Ann Colorectal Res:2013; 1(1): 17–22.DOI:10.5812/acr.11477.
- 3.Xu CT,Meng SY,Pan BR.Drug therapy for ulcerative colitis.World J Gastroenterol.2004; 10:2311–7.PubMed PMID:15285010.
- 4.Ahmad NS,Waheed A,Farman M,Qayyum A.Analgesic and anti-inflammatory effects of Pistacia integerrima extracts in mice.J Ethnopharmacol.2010; 129:250–3.Doi:10.1016/j.jep.2010.03.017.PubMed PMID:20359528.
- 5.Bozorgi M,Memariani Z,Mobli M,Salehi Surmaghi MH,Shams-Ardekani MR,Rahimi R. Five Pistacia species (P.vera,P.atlantica,P.terebinthus,P.khinjuk,and P.lentiscus):A Review of Their Traditional Uses,Phytochemistry,and Pharmacology.The Scientific World Journal. 2013;2013:1–33.Doi:10.1155/2013/219815.

مقدمه

بیماری روده ملتهب (IBD)، با التهاب مزمن، عودکننده و ناشناخته مجرای روده و دستگاه گوارش شناخته می شود. دو شکل اصلی IBD، کولیت آلسراتیو و بیماری کرون می باشد.^۱ این دو شکل IBD در شمال اروپا و آمریکای شمالی شیوع بیشتری دارند. هرچند که شیوع کمتری در آسیا گزارش شده است (به علت رژیم غذایی سنتی حاوی مقادیر متنوعی از فلاونوئیدها که ممکن است یک عامل محافظت کننده برای بیماری روده باشد)، اما IBD در حال افزایش است.^{۲-۳} در حالی که علت دقیق بیماری ناشناخته است، برخی از عوامل احتمالی ممکن است ژنتیکی، مربوط به سیستم ایمنی، محیطی و استرس اکسیداتیو باشد.^{۲،۳} علاوه بر این، شواهد نشان می دهد که reactive oxygen species (ROS) و آغاز پراکسیداسیون لیپید که در غشای مخاطی ملتهب ایجاد می شود، نقش مهمی را در بیماری زایی کولیت ایفا می کند.^۴ استرس اکسیداتیو باعث تولید رادیکال های آزاد می شود که خود موجب افزایش واسطه های التهابی و آسیب به مخاط روده ای می گردد.^{۴،۵} بیماران IBD هم چنین دارای کیفیت پایین زندگی و عامل خطر برای سرطان روده ی بزرگ می باشند.^۶

عوامل ضد التهابی مانند گلوکوکورتیکوئیدها، سالیسیلات ها و هم چنین عوامل بیولوژیکی ضد $TNF-\alpha$ ، درمان های رایج برای کولیت آلسراتیو هستند.^۵ این داروها عوارض جانبی مختلفی دارند. بر همین اساس، استفاده از داروهای گیاهی در

درمان کولیت آلسراتیو روند رو به رشدی پیدا کرده است.^۷ داروهای گیاهی به طور گسترده در روش های سنتی درمان بیماری ها در میان مردم بومی به کار می روند. علاوه بر این، در سال های اخیر اثرات درمانی برخی از داروهای گیاهی مانند آنتی اکسیدان ها در عرصه ی بالینی به اثبات رسیده است.^۸

Pistacia atlantica یا بنه (از خانواده Anacardiaceae) یک میوه ی محلی در ایران است که در طب گیاهی سنتی به کار می رود.^۸ روغن بنه که (Bene Hull Oil) (BHO) نامیده می شود، اخیراً به عنوان یک ترکیب بسیار پایدار دارای خواص آنتی اکسیدانی به دنیا معرفی شده است. ترکیبات BHO دارای ۶/۵٪ مواد غیرقابل صابونی شدن (رایج در روغن سبزیجات)، کاروتن ها، توکوفرول ها و الکل ها می باشد. توکوفرول ها و توکوترینول ها (tocopherols و tocotrienols) دارای خواص آنتی اکسیدانی هستند و مانند ویتامین E عمل می کنند، که برای سلامت انسان مفید می باشد.^{۹،۱۰}

این اعتقاد وجود دارد که بنه دارای برخی خواص درمانی مانند بهبود درد و ناراحتی فوقانی شکم، دیسپسی و زخم گوارشی می باشد. این گونه ی گیاهی (بنه) یک عامل ادرار آور و تحریک کننده می باشد.^{۱۱} برخی مطالعات نیز فعالیت های ضد میکروبی و ضد درد بنه را گزارش کرده اند.^{۱۲-۱۴}

ویژگی های آنتی اکسیدانی بنه می تواند یک داروی جایگزین یا یک غذای سودمند برای پیشگیری یا درمان بیماران IBD باشد. با در نظر گرفتن کمبود اطلاعات در خصوص تأثیر آن



در درمان کولیت آلسراتیو، این مطالعه تأثیر عصاره ی بنه در درمان کولیت ایجاد شده در مدل موش صحرایی را بررسی می نماید.

مواد و روش ها آماده سازی ژل

آماده سازی ژل در آزمایشگاه داروسازی تحت نظارت متخصصین انجام گردید. ماده ی اصلی کربوکسی متیل سلولز (CMC) بود. ۲٪ سدیم CMC در ۵٪ گلیسرول ترکیب شد و به طور پیوسته در یک میکسر با ۵۰۰ RPM به هم زده شد تا ماده ای به شکل ژل تولید شود. در قدم بعد، عصاره ی بنه (۱۰٪ و ۲۰٪) به آب یونیزه نشده اضافه گردید. این ترکیب به تدریج به Na-CMC و گلیسرول اضافه شد و در نهایت ژل آماده شده به مدت ۳۰ دقیقه هموژنیزه شد و کل فرمولاسیون در یک تیوب آلومینیومی در یخچال نگهداری شد.

حیوانات

این مطالعه ی حیوانی توسط کمیته ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شیراز (به شماره ثبت: ۳۸۹۴-۹۰) تأیید شد و تمام ملاحظات لازم در خصوص حقوق حیوانات مد نظر قرار گرفت. این مطالعه در مرکز حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی شیراز صورت گرفت. هفتاد موش صحرایی Sprague-Dawley با وزن 20 ± 220 گرم مورد استفاده قرار گرفتند. حیوانات در قفس های استاندارد با دسترسی

آزاد به آب و غذای استاندارد (ad libitum) و با دمای کنترل شده ($23 \pm 1^\circ C$) و با سیکل تاریکی-روشنایی ۱۲/۱۲ نگهداری شدند. تمام موش ها ۲۴ ساعت پیش از فرآیند آزمایشگاهی گرسنه نگه داشته شدند.

آماده سازی عصاره

میوه ی تازه ی بنه از شیراز تهیه شد و توسط گروه فارماکولوژی دانشکده ی پزشکی شیراز مورد تأیید قرار گرفت. برای تهیه ی عصاره ی روغنی، پودر نرم و خشک میوه (۱۰۰ گرم) در حجم کافی از N-hexane (۴۵۰ سی سی) خیسانده شد و عصاره گیری به مدت ۴۸ ساعت و به منظور به دست آوردن عصاره ی کامل به روش پركولاسیون ادامه یافت. سپس عصاره صاف شد و در دستگاه تبخیر کننده ی دوار با فشار کاهش یافته ناشی از یک عصاره ی روغنی نیمه جامد تبخیر شد. فرآورده ی نهایی در دو دوز 300 mg/kg و 600 mg/kg تهیه شد. ژل نیز در غلظت های ۱۰٪ و ۲۰٪ آماده شد.

طراحی مطالعه

کولیت باریزش تدریجی درون کلونی ۲ سی سی استیک اسید ۳٪ به وسیله ی یک کاتتر پلی اتیلنی قرار داده شده تحت بی هوشی با کتامین (۹۰ میلی گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۵ میلی گرم/کیلوگرم) در فاصله ی ۸ سانتی متری مقعد، ایجاد شد. موش ها به صورت تصادفی به ۷ گروه ۱۰ تایی به ترتیب زیر تقسیم شدند: • گروه ۱ و ۲ گروه های کنترل بودند که به ترتیب ۱ سی سی



برای بررسی از جهت بافت شناسی، بافت روده ی بزرگ در فرمالین ۱۰٪ تثبیت شد، با ضخامت ۵ میکرومتر برش خورد و با هماتوکسیلین و ائوزین رنگ آمیزی شد. تمام اسلایدها توسط یک پاتولوژیست به صورت یک سویه کور بررسی و بر اساس "repair scoring system" دسته بندی شدند.^{۱۶} التهاب و آسیب کریپت (crypt damage) تعیین شد و تمام برش ها با استفاده از طرح امتیازدهی معتبر و اصلاح شده ی Wallace^{۱۷} و Appleyard^{۱۸} کد گذاری شدند.

اندازه گیری های MDA بافتی

تولید MDA در نمونه های بافتی با روش ارایه شده توسط Ohkawa^{۱۸} و همکاران^{۱۸} اندازه گیری شد. MDA در

Asacol (Mesalamine) و ۱ سی سی سی base gel (carboxymethylcellulose) به صورت تنقیه دریافت می کردند.

- گروه ۳ و ۴ به ترتیب ۳۰۰ mg/kg و ۶۰۰ mg/kg عصاره ی روغنی بنه را به صورت خوراکی دریافت کردند.
- گروه ۵ و ۶ به ترتیب ۱۰٪ و ۲۰٪ تهیه شده از بنه را به صورت تنقیه دریافت کردند.
- گروه ۷ گروه کنترل سوم بود، که در آن کولیت بدون دادن درمان ایجاد شده بود.

تمام گروه ها تحت پروتکل مربوط به خود قرار گرفته و بعد از ۷ روز، موش ها در یک محفظه ی دی اکسید کربن قربانی شدند. شکم باز شد و روده ی بزرگ خارج شد. ۸ سانتی متر

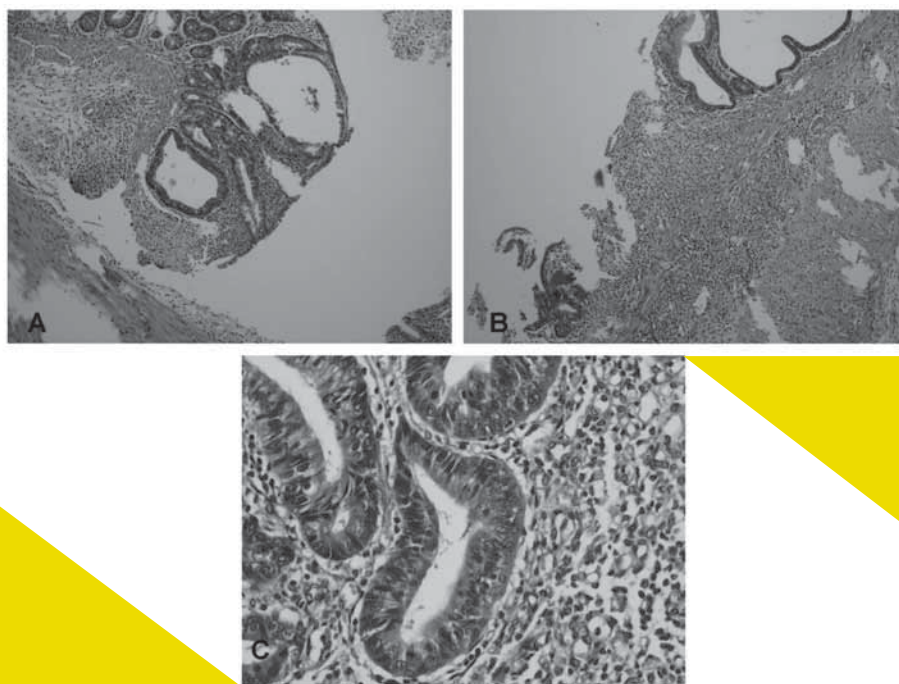


Figure 1: Photos from the pathology slides showing the effects of the *Pistacia atlantica*. A: Focal crypt disorganization and cryptitis (group 6, H&E, $\times 400$). B: Ulceration, moderate colitis, and crypt disorganization (groups 5 and 3, H&E, $\times 100$). C: Regeneration, granulation tissue and mild inflammation (groups 6 and 4, H&E, $\times 400$)

حضور (TBA) thiobarbituric acid و n-butanol یک ترکیب رنگی تشکیل می دهد که با میزان جذب در ۵۳۲ نانومتر قابل شناسایی است. میزان جذب با استفاده از یک اسپکتروفتومتر Shimadzu UV-160 اندازه گیری شد. 1,1,3,3'-tetramethoxypropane به عنوان استاندارد مورد استفاده قرار گرفت و نتایج به صورت $\mu\text{mol/g}$ پروتئین بیان شد.^{۱۹}

انتهایی روده ی بزرگ جدا شد و به وسیله ی برش طولی باز شد. سطح مخاطی با بافر سالین شسته شد و سپس آسیب مخاطی به صورت ماکروسکوپی و با مقیاس طبقه بندی Morris و همکاران^{۱۵} ارزیابی شد (۰: بدون تغییر؛ ۱: فقط اریتم مخاطی؛ ۲: ورم خفیف مخاطی، خونریزی کم یا ساییدگی کم؛ ۳: ورم متوسط، زخم ها یا ساییدگی های خونریزی دهنده؛ ۴: زخم شدید، ساییدگی، ورم و نکروز بافتی شدید).

تحلیل آماری

Mann-Whitney U بین جفت گروه ها انجام شد. یک تفاوت معنادار آماری میان گروه ۷ و گروه ۱ (درمان استاندارد با آساکول ($P < 0.001$))، گروه ۷ و گروه ۴ (عصاره ۶۰۰ میلی گرم خوراکی) ($P = 0.002$)، و گروه ۷ و گروه ۶ (عصاره ۲۰٪ ژل) ($P = 0.001$) مشاهده شد. روش Bonferroni correction بر اساس تعداد مقایسه ها به کار گرفته شد.

تحلیل های آماری توسط نرم افزار SPSS 21 (SPSS, Chicago, IL, USA) انجام شد. تست های آماری Mann-Whitney و One way ANOVA، Kruskal-Wallis مورد استفاده قرار گرفت. اطلاعات به صورت انحراف معیار $\pm$ میانگین، فراوانی و درصد بیان شد. $P \text{ value} < 0.05$ به لحاظ آماری معنادار در نظر گرفته شد. علاوه بر این، Bonferroni correction به عنوان یک شکل مناسب از آنالیز انجام شد.

Table 1: Microscopic and macroscopic feature scores in the seven studied groups to evaluate the effect of *Pistacia atlantica* in acetic acid-induced colitis in rats

Groups	Macroscopic scores (mean $\pm$ SD)	Histopathologic scores (mean $\pm$ SD)
Control (Asacol)	1 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0
Colitis (non-treated)	3.88 $\pm$ 0.75	3 $\pm$ 1.67
Base of gel	2.10 $\pm$ 0.91	2 $\pm$ 1.40
Enema 20% gel	1.20 $\pm$ 1.03	1.20 $\pm$ 1.07
Enema 10% gel	1.50 $\pm$ 0.97	1.60 $\pm$ 1.42
Oral 300 mg	2.60 $\pm$ 1.14	2.80 $\pm$ 1.87
Oral 600 mg	1.37 $\pm$ 1.30	0.87 $\pm$ 1.12

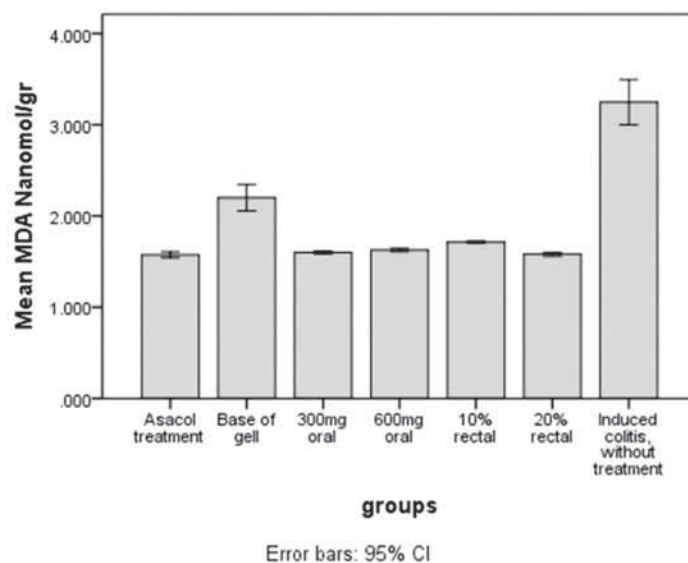


Figure 2: Comparison of mean concentration of MDA in seven study groups (nmol/g) to evaluate the effect of *Pistacia atlantica* in acetic acid-induced colitis in rats.

نتایج

یافته های ماکروسکوپی

تمام نمونه ها بر اساس سیستم امتیاز دهی Moris ارزیابی شدند^{۱۵}. آزمون Kruskal-Wallis بهبود معناداری میان گروه ۷ (کولیت ایجاد شده بدون درمان) و سایر گروه ها نشان داد ($P < 0.001$). برای مشخص کردن تفاوت دقیق میان گروه ها، آزمون

یافته های بافت شناسی

یافته های میکروسکوپی شامل به هم ریختگی کریپت موضعی (focal crypt disorganization)، زخم شدگی، کولیت متوسط، به هم ریختگی کریپت، باز زایی (regeneration)، بافت گرانولاسیون (granulation tissue) و التهاب خفیف بود (شکل ۱). نمونه ها به صورت میکروسکوپی بر اساس "repair scoring system" دسته بندی شدند^{۱۶}.

کردند که استفاده ی خوراکی و مقعدی عصاره ی روغن بنه می تواند التهاب روده را کاهش دهد. آساکول به عنوان داروی استاندارد استفاده شد، که در مقایسه با بنه در دوزهای ۶۰۰ mg/kg (خوراکی) و ۲۰٪ (مقعدی) در پارامترهای اشاره شده تفاوت معناداری ایجاد نکرد.

مشخص شد که میوه های بنه غنی از پروتئین ها، روغن ها، فیبرها، و اسیدهای چرب غیراشباع هستند، به گونه ای که شاید به اندازه ی غذا ارزشمند باشند. ترکیبات اصلی بنه، α -tocopherol ها و استرول های مهم هستند که دارای خواص آنتی اکسیدانی، پیش ساز بودن ویتامین D و کاهش دهنده گی کلسترول خون می باشند.^{۲۰} فعالیت آنتی اکسیدانی آن ها به وجود توکوفرول ها و توکوترینول ها نسبت داده می شود و به اندازه ی ویتامین E فعال می باشد.^{۲۱} Shimizu و همکاران^{۲۱} نشان دادند که یک رژیم غذایی غنی از ویتامین E می تواند در درمان کولیت آلسراتیو درموش های صحرایی مفید باشد. نقش درمانی بنه برای کولیت آلسراتیو در موش ها ممکن است مشابه ویتامین E باشد، که منطبق با یافته های Shimizu و همکاران است.^{۲۱}

Ademoglu و همکاران^{۲۲} دریافتند که مکمل ویتامین E و سلنیوم به مقدار قابل ملاحظه ای زخم های روده ی بزرگ (colonic lesions) و سطوح MDA و protein carbonyl را کاهش می دهند. محققان آنتی اکسیدان ها و برخی از ریزمغذی ها را به عنوان موارد درمانی پیشنهاد می دهند. در مطالعه ی دیگری، سطح ویتامین E در برخی از بیماران دچار IBD پایین مشاهده شد و هم چنین سطح پایین ویتامین E در زمان فعال بیماری دیده شد.^{۲۳}

ویتامین E اثرات مفیدی در مجرای گوارش دارد؛ یک پاک کننده ی رادیکال (radical scavenger) حلال در چربی و یک سرکوب کننده ی پراکسیداسیون لیپید است که ظرفیت تولید رادیکال آزاد مدفوع در کولیت آلسراتیو را کاهش می دهد.^{۲۴،۲۵} ویتامین E هم چنین می تواند با ممانعت از فعال شدن عامل رونویسی NF- κ B، که نقش مهمی را در التهاب روده ای ایفا می کند، التهاب روده ای را کاهش دهد.^{۲۶،۲۷} این احتمال با چندین مطالعه ی آزمایشگاهی که در آن ها ویتامین E فعال شدن NF- κ B توسط tumor necrosis factor- α را در Jurkat T-cell های انسانی^{۲۸} و هم چنین فعال شدن و جا به جا شدن NF- κ B در هسته و متصل شدن پروتئین های فعال شده به محل DNA κ B را منع کرده است، تأیید شده است.^{۲۹}

اساس یافته های میکروسکوپی در گروه های درمان در مقایسه با گروه ۷ (کولیت ایجاد شده بدون درمان)، همان گونه که در جدول ۱ نشان داده شده، این گروه به طور معناداری با گروه های ۱، ۴ و ۶ متفاوت بود ($P < 0.001$). برای کنترل خطای نوع یک، روش Bonferroni correction برای مقدار آلفا به کار گرفته شد.

مقایسه ی تست MDA

یک آنالیز واریانس بین گروهی یک طرفه برای بررسی تأثیر درمان جدید بر میزان التهاب بر اساس اندازه گیری انجام شده توسط تست MDA، به کار گرفته شد. یک اختلاف معنادار آماری در نمره ی MDA هفت گروه وجود داشت ($F(5,54)=76.61, P<0.001$). سنجش های Post-hoc با استفاده از تست LSD همان گونه که در شکل ۲ نمایش داده شده، نشان داد که نمره ی میانگین و انحراف معیار گروه ۱ ($1/57 \pm 0/045$) به طور معناداری با گروه ۴ ($1/62 \pm 0/024$) و گروه ۶ ($1/58 \pm 0/028$) تفاوت نداشت. این نتیجه به معنای تأثیر ضدالتهابی مشابه احتمالی هر دو دوز بالای عصاره (۶۰۰ میلی گرم خوراکی و ۲۰٪) در مقایسه با آساکول می باشد.

بحث

در این مطالعه تأثیر عصاره ی بنه بر کاهش التهاب و کمک به ترمیم بافتی در کولیت ایجاد شده توسط استیک اسید در مدل موش صحرایی آزمایش شد. تزریق درون راست روده ای استیک اسید روشی آسان، قابل تکرار و مقرون به صرفه برای ایجاد کولیت آزمایشی در حیوانات کوچک آزمایشگاهی است. این روش با التهاب و زخم های اپیتلیوم روده ی بزرگ و یافته هایی نظیر آسیب کریپت های روده و کشتن سلول های اپیتلیال و کاهش سلول های گابلت قابل مقایسه است. این تغییرات مشابه کولیت آلسراتیو است.^{۱۹}

یافته های این پژوهش نشان می دهد که عصاره ی روغن بنه با سرکوب آسیب اکسیداتیو، آسیب روده ی بزرگ را کاهش می دهد. بیماری زایی این بیماری با بررسی پارامترهایی چون امتیاز ماکروسکوپی، امتیاز میکروسکوپی، و مارکرهای استرس اکسیداتیو مانند سطح MDA تعیین شد. ما دریافتیم که گروه های درمان شده با عصاره ی بنه در دوزهای بالا، در مقایسه با گروه درمان نشده دارای بهبود و سطوح پایین تر MDA بودند. داده های بافت شناسی و ماکروسکوپیک تأیید

گیاه درمانی در IBD نشان نداده اند. دلایل چنین نتایج بحث برانگیزی می تواند به طراحی های مختلف مطالعات، حجم نمونه اندک، کمبود کنترل کافی، و تفاوت در دوز و فرمولاسیون دارو مربوط باشد.^{۳۱} تمامی این عوامل مخدوش کننده، در این مطالعه در نظر گرفته شد.

اکثر درمان های گیاهی استفاده شده برای IBD، در مقایسه با گلیکو کورتیکو استروئیدها دارای عوارض جانبی اندکی بوده اند. بر اساس مطالعات پیشین، بنه سمیت کبدی اثبات شده ای نداشته است.^{۳۲،۳۳} این درمان برای بسیاری از بیماران جذاب و در مقایسه با درمان گلیکو کورتیکو استروئیدها مقرون به صرفه خواهد بود. هیچ سمیتی از بنه گزارش نشده است و این نشان می دهد که دوزهای بالاتر این عصاره می تواند مطمئن و مؤثر باشد. اخیراً مقاومت به داروها، سمیت و عوارض آن ها گزارش شده است؛ بنابراین نیاز فراوانی وجود دارد تا داروهای گیاهی موضعی مطمئن و مؤثری نظیر عصاره ی بنه برای اشکال مختلف کولیت آلسراتیو تهیه شود.

این مطالعه محدودیت هایی مانند کمبود ارزیابی مارکرهای ضدالتهابی و استریولوژی بافت روده ی بزرگ داشت. مطمئناً مطالعات بعدی به منظور روشن شدن مکانیسم هایی که با آن ها بنه اثرات مفید خود را بروز می دهد، مورد نیاز خواهد بود و کارایی آن می بایست از طریق کارآزمایی های بالینی اثبات شود. این مطالعه راه را برای انجام کارآزمایی های بالینی انسانی در آینده باز می کند.

نتیجه گیری

عصاره ی بنه به صورت خوراکی و مقعدی می تواند کولیت ایجاد شده به صورت فیزیولوژیک و پاتولوژیک در موش صحرایی را بهبود بخشد. این معالجه به صورت بالقوه درمانی مطمئن، مقرون به صرفه و مؤثر برای کولیت آلسراتیو می باشد. از این رو، پژوهش های آتی در جهت کاربرد بالینی آن در انسان توجیه کننده خواهد بود.

Dost و همکاران^۴ دریافتند که *Hypericum perforatum* در کاهش سطح MDA در کولیت ایجاد شده توسط TNBS در موش ها به علت فعالیت آنتی اکسیدانی اش مؤثر است. به دور از هر گونه تناقضی، در مطالعه ی ما نیز سطوح MDA در گروه های درمان کاهش یافت، که این کاهش می تواند به اثر محافظتی بنه در برابر پراکسیداسیون لیپید مرتبط باشد و به نوبه ی خود می تواند به علت حضور توکوفرول ها و توکوترینول ها باشد.

در یک مطالعه ی دیگر، موش های درمان شده به وسیله ی CMC به طور معناداری امتیازهای بافت شناسی کمتر و نسبت های وزن/طول کمتری داشتند، که نشان می دهد درمان با CMC به تنهایی ممکن است در کاهش آسیب روده ی بزرگ نقشی داشته باشد.^{۳۰} به نظر می رسد CMC با وجود سطوح بالای سیتوکین های پیش التهابی مفید باشد، چراکه دارای یک مکانیسم اثر غیر وابسته به عدم تعادل در تولید سیتوکین می باشد. مکانیسم های احتمالی می تواند شامل یک افزایش سلولز به دست آمده از مواد غذایی برای بهبود ترمیم مخاطی یا عملکرد ایمنی با ایجاد تنوع در فلور روده ای باشد. بنابراین، CMC ممکن است تأثیر مثبت خود را در مجرای روده ای با افزایش ویسکوزیته لایه ی مخاطی نشان دهد و در نتیجه الگوی جا به جایی باکتری بیماری زا در لایه ی مخاطی را تغییر دهد، جایی که در غیر این صورت ممکن است منجر به التهاب و آسیب روده شود.^{۲۹}

عقیده ی رایج نشان می دهد که درمان های گیاهی

بیماران مبتلا به IBD نسبت به درمان های

رایج مطمئن تر و دارای سمیت

کمتری می باشد. داروهای

گیاهی نظیر کورکومین،

آلوئه ورا و *Boswellia*

serrata بر اساس

ویژگی های آنتی

اکسیدانی شان در

کولیت آلسراتیو

مؤثر هستند و تأثیری

مشابه اثر *Pistacia*

atlantica دارند.^{۳۱} با

این حال، تمام مطالعات

نتایج محکم و تأیید کننده

ای را در خصوص نقش





REFERENCES

1. Rahimi R, Mozaffari S, Abdollahi M. On the use of herbal medicines in management of inflammatory bowel diseases: a systematic review of animal and human studies. *Dig Dis Sci*. 2009;54:471–80. doi:10.1007/s10620-008-0368-x. PubMed PMID:18618255.
2. Yang SK, Loftus EV Jr, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7:260–70. doi:10.1097/00054725-200108000-00013. PubMed PMID:11515854.
3. Safarpour AR, Hosseini SV, Mehrabani D. Epidemiology of inflammatory bowel diseases in Iran and Asia; a mini review. *Iran J Med Sci*. 2013;38:140–9. PubMed PMID:24031103; PubMed Central PMCID:PMC3771215.
4. Dost T, Ozkayran H, Gokalp F, Yenisey C, Birincioglu M. The effect of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) on experimental colitis in rat. *Dig Dis Sci*. 2009;54:1214–21. doi:10.1007/s10620-008-0477-6. PubMed PMID:18754092.
5. Mehrabani D, Ziaei M, Hosseini SV, Ghahramani L, Bananzadeh AM, Ashraf MJ, et al. The effect of *Calendula officinalis* in therapy of acetic acid induced ulcerative colitis in dog as an animal model. *Iran Red Crescent Med J*. 2011;13:884–90. PubMed PMID:22737434; PubMed Central PMCID:PMC3371898.
6. Yarur AJ, Strobel SG, Deshpande AR, Abreu MT. Predictors of Aggressive Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;7:652–659. PubMed PMID:22298958; PubMed Central PMCID:PMC3265007.
7. Xu CT, Meng SY, Pan BR. Drug therapy for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2004;10:2311–7. PubMed PMID:15285010.
8. Farhoosh R, Haddad Khodaparast MH, Sharif A. Bene hull oil as a highly stable and antioxidative vegetable oil. *Eur J Lipid Sci Technol*. 2009;111:1259–65. doi:10.1002/ejlt.200900081.
9. Farhoosh R, Tavassoli-Kafrani MH, Sharif A. Antioxidant activity of the fractions separated from the unsaponifiable matter of bene hull oil. *Food Chem*. 2011;126:583–9. doi:10.1016/j.foodchem.2010.11.047.
10. Delazar A, Reid RG, Sarker SD. GC-MS analysis of the essential oil from the oleoresin of *Pistacia atlantica* var. *mutica*. *Chem Nat Compd*. 2004;40:24–7. doi:10.1023/B:CONC.0000025459.72590.9e.
11. Ghalem BR, Mohamed B. Bactericidal activity of *Pistacia atlantica*. *Desf mastic gum* against certain pathogens. *Afr J Plant Sci*. 2009;3:13–5.
12. Ghalem BR, Mohamed B. Essential oil from gum of *Pistacia atlantica* Desf.: Screening of antimicrobial activity. *Afr J Pharm Pharmacol*. 2009;3:87–91.
13. Ahmad NS, Waheed A, Farman M, Qayyum A. Analgesic and anti-inflammatory effects of *Pistacia integerrima* extracts in mice. *J Ethnopharmacol*. 2010;129:250–3. doi:10.1016/j.jep.2010.03.017. PubMed PMID:20359528.
14. Rhouma A, Ben Daoud H, Ghanmi S, Ben Salah H, Romdhane M, Demak M. Antimicrobial activities of leaf extracts of *Pistacia* and *Schinus* species against some plant pathogenic fungi and bacteria. *J Plant Pathol*. 2009;91:339–45.
15. Morris GP, Beck PL, Herridge MS, Depew WT, Szewczuk MR, Wallace JL. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. *Gastroenterology*. 1989;96:795–803. PubMed PMID:2914642.
16. Abramov Y, Golden B, Sullivan M, Botros SM, Miller JJ, Alshahrour A, et al. Histologic characterization of vaginal vs. abdominal surgical wound healing in a rabbit model. *Wound Repair Regen*. 2007;15:80–6. doi:10.1111/j.1524-475x.2006.00188.x. PubMed PMID:17244323.
17. Appleyard CB, Wallace JL. Reactivation of hapten-induced colitis and its prevention by anti-inflammatory drugs. *Am J Physiol*. 1995;269:119–25. PubMed PMID:7631788.
18. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*. 1979;95:351–8. doi:10.1016/0003-2697(79)90738-3. PubMed PMID:36810.
19. Jurjus AR, Khoury NN, Reimund JM. Animal models of inflammatory bowel disease. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2004;50:81–92. doi:10.1016/j.vascn.2003.12.002. PubMed PMID:15385082.
20. Benhassaini H, Bendahmane M, Benchalco N. The chemical composition of fruits of *Pistacia atlantica* Desf. subsp. *atlantica* from Algeria. *Chem Nat Compd*. 2007;43:121–4. doi:10.1007/s10600-007-0059-4.
21. Shimizu T, Igarashi J, Ohtuka Y, Oguchi S, Kaneko K, Yamashiro Y. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E on colonic mucosal leukotriene generation, lipid peroxidation, and microcirculation in rats with experimental colitis. *Digestion*. 2001;63:49–54. doi:10.1159/000051872. PubMed PMID:11173900.
22. Ademoglu E, Erbil Y, Tam B, Barbaros U, Ilhan E, Olgac V, et al. Do vitamin E and selenium have beneficial effects on trinitrobenzenesulfonic acid-induced experimental colitis. *Dig Dis Sci*. 2004;49:102–8. doi:10.1023/b:ddas.0000011610.47179.0b. PubMed PMID:14992443.
23. D'Odorico A, Bortolan S, Cardin R, D'Inca R, Martines D, Ferronato A, et al. Reduced plasma antioxidant concentrations and increased oxidative DNA damage in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36:1289–94. doi:10.1080/003655201317097146. PubMed

PMID:11761019.

24. Andreadou I, Papalois A, Triantafillidis J, Demonakou M, Govosdis V, Vidali M, et al. Beneficial effect of a novel nonsteroidal anti-inflammatory agent with basic character and antioxidant properties on experimental colitis in rats. *Annals of Gastroenterology*. 2001;14:293-8.

25. Niki E. Role of vitamin E as a lipid-soluble peroxy radical scavenger: in vitro and in vivo evidence. *Free Radic Biol Med*. 2014;66:3-12. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2013.03.022. PubMed PMID:23557727.

26. Calfee-Mason KG, Spear BT, Glauert HP. Vitamin E inhibits hepatic NF-kappaB activation in rats administered the hepatic tumor promoter, phenobarbital. *J Nutr*. 2002;132:3178-85. PubMed PMID:12368415.

27. Schottelius AJ, Dinter H. Cytokines, NF-kappaB, microenvironment, intestinal inflammation and cancer. *Cancer Treat Res*. 2006;130:67-87. doi:10.1007/0-387-26283-0_3. PubMed PMID:16610703. 28. Khalaf H, Jass J, Olsson PE. Differential cytokine regulation by NF-kB and AP-1 in Jurkat T-cells. *BMC Immunol*. 2010;11:26.

29. Swidsinski A, Sydora BC, Doerffel Y, Loening-Baucke V, Vanechoutte M, Lupicki M, et al. Viscosity gradient within the mucus layer determines the mucosal barrier function

and the spatial organization of the intestinal microbiota. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:963-70. doi:10.1002/ibd.20163. PubMed PMID:17455202.

30. Ung VY, Foshaug RR, MacFarlane SM, Churchill TA, Doyle JS, Sydora BC, et al. Oral administration of curcumin emulsified in carboxymethyl cellulose has a potent anti-inflammatory effect in the IL-10 gene deficient mouse model of IBD. *Dig Dis Sci*. 2010;55:1272-7. doi:10.1007/s10620-009-0843-z. PubMed PMID:19513843.

31. Ng SC, Lam YT, Tsoi KK, Chan FK, Sung JJ, Wu JC. Systematic review: the efficacy of herbal therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:854-63. doi:10.1111/apt.12464. PubMed PMID:23981095.

32. Ahmad NS, Waheed A, Farman M, Qayyum A. Analgesic and anti-inflammatory effects of *Pistacia integerrima* extracts in mice. *J Ethnopharmacol*. 2010;129:250-3. doi:10.1016/j.jep.2010.03.017. PubMed PMID:20359528.

33. Bozorgi M, Memariani Z, Mobli M, Salehi Surmaghi MH, Shams-Ardekani MR, Rahimi R. Five *Pistacia* species (*P. vera*, *P. atlantica*, *P. terebinthus*, *P. khinjuk*, and *P. lentiscus*): A Review of Their Traditional Uses, Phytochemistry, and Pharmacology. *The Scientific World Journal*. 2013;2013:1-33. doi:10.1155/2013/219815.



استفاده از طب مکمل و جایگزین توسط بیماران مراجعه کننده به کلینیک سردرد در انگلستان

The use of complementary and alternative medicine by patients attending a UK headache clinic

Complementary Therapies in Medicine (2010)18,128—134
Thomas D. Lambert, Karen E. Morrison, Julie Edwards, C. E. Clarke

ترجمه: محمد حسین بهمنی کازرونی

چکیده

اهداف: این مطالعه جهت تعیین میزان استفاده از طب مکمل و جایگزین در یک کلینیک درمان سردرد در انگلستان انجام شده است.

طراحی: به ۹۲ نفر از بیماران مراجعه کننده به این کلینیک، پرسشنامه ای ارایه شده که شامل پرسش هایی در مورد سردرد بیماران و استفاده ی آن ها از طب مکمل و جایگزین در جهت درمان بیماری آن ها می باشد.

موقعیت: کلینیک درمان سرپایی سردرد بیرمنگهام انگلستان (Birmingham, uk).

معیارهای نتیجه گیری: استفاده از درمان های مکمل و جایگزین و عوامل قابل پیش بینی.

نتایج: سی و دو درصد از پاسخ دهندگان برای درمان سردردشان به طور متوسط از سه روش متفاوت درمانی طب مکمل و جایگزین استفاده کرده اند. بیشترین افراد پیشنهاد دهنده برای استفاده از طب مکمل و جایگزین، دوستان و یا بستگان بوده اند (۷۲٪). بیشترین استفاده از این روش، به این دلیل بوده است که این درمان آخرین راه چاره پس از استفاده از تمام درمان های معمول بوده است (۴۸٪).

شصت درصد از استفاده کنندگان روش های درمانی طب مکمل و جایگزین آن را مفید دانسته اند و هیچ کدام از استفاده کنندگان این روش درمانی را باعث بدتر شدن سردردشان نمی دانند. چهل و دو درصد از استفاده کنندگان طب مکمل و جایگزین موضوع بهبودی خود را به پزشک و یا پرستار خود بیان نکردند، ۸۰٪ از این افراد علت را نپرسیدن پزشک یا پرستار خود اعلام کرده اند، نه ترس از عدم تشویق و یا درک نکردن توسط آن ها. افرادی که شاغل بودند بیش از سایر افراد محتمل استفاده از طب مکمل و جایگزین بودند. رگرسیون دو دویی (Binary logistic regression) که بیانگر نمره ی تست (Hit-6) است، پیش بینی کننده ی مهمی برای استفاده از طب مکمل و جایگزین است (odds Ratio=1/38[95%CI 1.05-1.8]).

نتیجه گیری: به عنوان یک بیماری که درمان مشخصی ندارد، بیماران مراجعه کننده به کلینیک سردرد از درمان های طب مکمل و جایگزین استفاده کرده اند. متخصصین بهداشت که در گیر درمان (کنترل) سردرد می باشند، بایستی از این موضوع آگاه باشند. نیاز است که سودمندی و امنیت روش های درمانی طب مکمل و جایگزین برای درمان سردرد ارزیابی شوند.



دکتر حمد الله مساوات
متخصص طب سنتی
استادیار مرکز تحقیقات طب سنتی
دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دیدگاه

از استفاده ی درمان های مکمل توسط بیماران بی اطلاع اند و یا آن گونه که در این مطالعه هم اشاره شده است، در پی پرسش از بیماران نیز نیستند. چه بسا داروی گیاهی که بیماران در کنار داروهای تجویزی پزشکان خود مصرف می کنند، کاهشده، افزایشده یا تداخل کننده با داروی اصلی بیمار باشد. انجام این مطالعه در یک کلینیک تخصصی معایب و محاسن خاص خود را دارد. یکی از محاسن این نوع مطالعه این است که از یک طرف می توان کارایی و میزان رضایت مندی بیماران از درمان های مکمل را در مقایسه با درمان کلاسیک برای یک نوع بیماری خاص مثل سردرد سنجید و از طرف دیگر می توان انواع درمان های کمکی یا گیاهان دارویی که توسط بیماران مبتلا به یک بیماری خاص مصرف می شوند را بررسی نمود و نتایج آن را از لحاظ عوارض جانبی این درمان ها و تداخلات آن ها با درمان های رایج تحلیل کرد. مهم ترین محدودیت این گونه مطالعات این است که به دلیل انحصار مطالعه به گروهی خاص، میزان دقیق شیوع استفاده از طب مکمل و جایگزین در کل جامعه جهت تدوین سیاست های کلان در حوزه ی طب سنتی و مکمل مشخص نمی گردد. لذا مطالعات جمعیتی در این حوزه ضروری به نظر می رسد.

بدون تردید اقبال عمومی بیماران در جهت استفاده از انواع طب های مکمل و جایگزین در دنیا رو به افزایش است^۱. به گفته ی سازمان بهداشت جهانی، عوامل این گرایش رو به افزایش، کم هزینه تر بودن درمان های سنتی و مکمل نسبت به درمان های کلاسیک، سهولت در دسترسی به آن ها و مقبولیت و اعتماد مبتنی بر تجربه ی عموم مردم به این گونه درمان ها می باشد^۲. از جانب دیگر، رشد روز افزون بیماری های مزمن غیر واگیر از جمله دیابت و انواع سرطان ها که اغلب درمان های موفقی را در طب کلاسیک طی نکرده اند، پنجره ی جستجوی بیماران را به سمت انواع طب های مکمل و جایگزین گشوده اند، تا شاید روزنه ی امید جدیدی را در دستیابی به سلامتی به رویشان بگشایند^۳.

در مطالعه ی کنونی دامنه ی استفاده از طب مکمل و جایگزین توسط بیماران مراجعه کننده به یکی از کلینیک های سردرد در انگلستان بررسی شده است. فرای بحث کارایی طب های مکمل و جایگزین و جایگاه این گونه درمان ها در نظام سلامت امروز، همان گونه که در مطالعه ی حاضر بیان شده است، بیماران در حال استفاده از این درمان ها هستند و مطالعاتی همچون این مطالعه که شیوع و الگوی این استفاده را بررسی می کنند، کاملاً منطقی و ضروری به نظر می رسند. متأسفانه بسیاری از پزشکان

منابع:

1. Hashempur, Mohammad Hashem, Mojtaba Heydari, Seyed Hamdollah Mosavat, Seyyed Taghi Heydari, and Mesbah Shams. "Complementary and alternative medicine use in Iranian patients with diabetes mellitus." *Journal of integrative medicine* 13, no. 5 (2015): 319–325.
2. World Health Organization. WHO traditional medicine strategy: 2014–2023. World Health Organization, 2013.
3. Fink, Sheri. "International efforts spotlight traditional, complementary, and alternative medicine." *American Journal of Public Health* 92, no. 11 (2002): 1734–1739.

مقدمه

انواع سردرد بیماری های شایعی هستند که منجر به عوارض قابل توجهی شده و هزینه های اقتصادی زیادی برای جامعه دارند.^{۹-۱۰} درمان های دارویی معمول شامل راه کارهای متعددی جهت کنترل انواع مختلف سردرد می باشد.^{۱۰} افراد مبتلا به سردرد ممکن است علاوه بر استفاده از روش های درمان دارویی معمول، از روش های درمانی مکمل و جایگزین نیز استفاده کنند.^{۱۱-۱۵}

بر اساس مطالعات اخیر در انگلستان، برآورد شده است که شیوع استفاده از روش های درمانی مکمل و جایگزین در میان بزرگسالان در یک سال بین ۲۰ تا ۲۸ درصد است و ۴۷ درصد از مردم حداقل یک بار در زندگی خود از این روش استفاده کرده اند.^{۱۶،۱۷} در برخی از مطالعات سعی شده است تا میزان استفاده از روش های درمانی طب مکمل و جایگزین در بیماری های مختلفی مانند سرطان^{۱۸-۲۰}، بیماری های قلبی-عروقی^{۲۱}، آرتروز^{۲۲-۲۳} و ناباروری^{۲۴} تعیین شود.

بر اساس مطالعه ای در انگلستان، ارایه دهندگان طب مکمل و جایگزین سردرد را دومین اختلالی عنوان کردند که به درمان های طب مکمل و جایگزین جواب مثبت داده است.^{۲۵} بر اساس مطالعه ای تصادفی در امریکا، سردرد جزو چهار شکایت رایجی است که با درمان های طب مکمل و جایگزین درمان می شود.^{۲۶،۲۷} مطالعه ای پیرامون میزان استفاده ی مراجعین از روش های درمانی طب مکمل و جایگزین در یک کلینیک درمانی سردرد در ایتالیا نشان داد که حدود ۲۹ تا ۴۰

درصد از بیماران از این روش درمانی استفاده کرده اند.^{۱۱،۱۲،۱۴} مطالعه ای اخیر انجام شده در استرالیا و آلمان نشان دهنده ی استفاده ی ۸۱/۷ درصدی بیماران مراجعه کننده به کلینیک درمانی سردرد از روش های طب مکمل و جایگزین است.^{۱۵} هم چنین مطالعه ای در آمریکا نشان داده است که ۸۵ درصد از بیماران مراجعه کننده به کلینیک درمان سردرد، از روش های طب مکمل و جایگزین برای درمان سردرد خود استفاده کرده اند.^{۱۳} تا کنون هیچ مطالعه ی مشابهی که مبنی بر تعیین شیوع استفاده از درمان های کمکی و جایگزین در بین بیماران مراجعه کننده به کلینیک درمان سردرد در انگلستان باشد، منتشر نشده است. فرضیه ها می توانند بر پایه ی مطالعات دیگر کشورها قرار گیرد، اما مطالعه ای در مورد استفاده ی بیماران سرطانی از روش های درمانی مکمل و جایگزین در اروپا، تفاوت گسترده ای را در میان کشورهای مختلف نشان داده است (% ۷۳-۱۵).^{۱۸} در میان کشورهای اروپایی، ایتالیا به عنوان بیشترین استفاده کننده از روش های درمانی مکمل و جایگزین در کلینیک های درمانی سردرد شناخته شده است.^{۱۱،۱۲،۱۴} هم چنین ۷۳ درصد از بیماران سرطانی در ایتالیا این روش درمانی را به کار برده اند، اما در مقابل تنها ۲۹ درصد از بیماران سرطانی انگلستان از این روش استفاده کرده اند.^{۱۸} هدف این تحقیق، مطالعه ی نمونه ای از بیماران مراجعه کننده به کلینیک درمانی سردرد به منظور تعیین نسبت استفاده کنندگان از روش های درمانی طب مکمل و جایگزین برای درمان سردرد و علت استفاده ی آن ها از این روش در جهت



شناخت عوامل پیش بینی کننده ی استفاده از طب مکمل و جایگزین بود.

مواد و روش ها

در این مطالعه ی مقطعی از یک پرسشنامه ی ۳۴ موردی بی نام استفاده شده است که به صورت خود اجرایی تکمیل شده است. این پرسشنامه به همراه یک برگه ی اطلاع رسانی به بیمارانی که به کلینیک پرستاری سردرد در sand well و West Birmingham NHS trust بین پانزدهم ماه مه تا دوازدهم ژوئن سال ۲۰۰۷ مراجعه کرده بودند، داده شد. از بیماران خواسته شد تا پرسشنامه را پیش از خروج از درمانگاه تکمیل نمایند. این پرسشنامه به تمام بیمارانی که به صورت متوالی به درمانگاه سردرد مراجعه کرده بودند داده شده است و به افرادی که پرستار متخصص یا پژوهشگر سردرد اعلام کردند که توانایی کامل کردن پرسشنامه را نداشته و یا ارایه دادن پرسشنامه به آن ها نامناسب بوده، داده نشده است.

در این مطالعه، مفهوم و معنای طب مکمل و جایگزین به طور اساسی برای پاسخ دهنده تعریف شده بود. برگه راهنمایی به همراه هر پرسشنامه ارایه می شد، که در مورد طب مکمل و جایگزین توضیح داده بود: "...مداخلات پزشکی که عمدتاً در دانشکده های پزشکی انگلیس آموزش داده نمی شوند یا عموماً در بیمارستان های انگلیس در دسترس نمی باشند. مانند: طب سوزنی، رایحه درمانی و رفلکسولوژی." پرسشنامه شامل لیستی از روش های مکمل و جایگزین بود و پاسخ دهنندگان نیز می توانستند درمان های دیگری را به انتهای لیست اضافه نمایند.

اطلاعات جمع آوری شده به منظور ایجاد آمار توصیفی در برنامه Excel وارد شد و با استفاده از برنامه SPSS نسخه ۱۱ تجزیه و تحلیل آماری بیشتر انجام شد. تحلیل دو متغیره با استفاده از تست χ^2 یا χ^2 -squared for trend به منظور تشخیص هر گونه ارتباط معنادار میان استفاده از طب مکمل و جایگزین و هر گونه متغیر مستقل استفاده گردید. رگرسیون منطقی دو گانه به منظور تشخیص هر گونه پیش بینی معنادار در استفاده از طب مکمل و جایگزین انجام شد.

پیش از آغاز مطالعه، موافقت از هر دو بیمارستان sandwell و بیرمنگهام غربی و بخش تحقیقات و توسعه ی سازمان خدمات ملی بریتانیا و کمیته ی اخلاقی تحقیق بیرمنگهام غربی و sandwell کسب گردید.

نتایج

از تعداد ۱۰۹ بیماری که در طول مطالعه به درمانگاه سردرد مراجعه کرده بودند، به دلیل این که برخی از آن ها قادر به تکمیل پرسشنامه نبودند یا برای دریافت آن مناسب نبودند، به ۱۷ بیمار پرسشنامه ارایه نگردید. از ۹۲ بیماری که پرسش نامه را دریافت کرده بودند، ۸۸ نفر آن را تحویل دادند. تمام پرسشنامه ها به صورت کامل تکمیل نشده بودند، اما تنها پرسشنامه هایی که استفاده از طب مکمل و جایگزین در آن ها مشخص نشده بود، از داده های نهایی حذف شدند. در نهایت ۸۴ پرسش نامه باقی ماند، که در تجزیه و تحلیل بعدی استفاده شد.

جمعیت شناسی

جدول شماره یک مشخصات دموگرافیک اجتماعی پاسخ دهندگان را نشان می دهد. اکثریت آن ها (۶۹٪) زن بودند و میانگین سنی نیز ۳۸ سال بود (بین ۱۶ تا ۷۱ سال). بالاترین سطح تحصیلی تکمیل شده توسط ۳۹ درصد از پاسخ دهندگان، مقطع راهنمایی بوده و ۲۸ درصد آن ها تحصیلات دانشگاهی داشته اند. چهل و هفت درصد آن ها کارمند تمام وقت بوده اند و ۱۸ درصد اظهار داشتند که خانه دار هستند. چهل و پنج درصد اظهار داشتند که مسیحی هستند، ۱۸ درصد مسلمان و ۱۶ درصد سیک هندی. پنجاه و یک درصد از پاسخ دهندگان سفید پوست انگلیسی و ۴۰ درصد آسیایی یا انگلیسی آسیایی بودند.

جزئیات سردرد پاسخ دهندگان

خلاصه ی مشخصات سردرد پاسخ دهندگان در جدول شماره ۲ آمده است. پاسخ دهندگان به طور متوسط ۵ سال از سردرد رنج می برده اند و اولین باری که برای سردرد خود به پزشک مراجعه کرده بودند، به طور میانگین ۴ سال قبل بوده است. نمره ی تست سردردهای ناگهانی (HIT-6) ابزار معتبری برای ارزیابی شدت و تأثیر سردرد بر زندگی روزانه و محدوده تغییرات آن از ۷۸-۳۶ است^{۲۸}. میانگین نمره ی (HIT-6) پاسخ دهندگان ۶۳ بود (۷۸-۴۲). چهل و نه درصد از پاسخ دهندگان بین ۱ تا ۱۰ بار مشاوره با پزشک یا پرستار خود در مورد سردردشان داشته اند که در ۱۶ درصد موارد بیشتر از ۴۰ بار بود. سی و یک درصد از آن ها در سه ماهه ی گذشته هر روز تجربه ی سردرد داشته اند و ۱۶ درصد به صورت میانگین کمتر از ۵ روز در ماه تجربه ی سردرد داشته

Table 1 Sociodemographic characteristics of respondents.

Query	Median (range)
Age ^a (years)	38 (16–71)
n (%)	
Gender ^b	
Male	26 (31)
Female	57 (69)
Highest educational level completed ^c	
Primary school	1 (1)
Secondary school	31 (39)
College	30 (38)
University degree	17 (22)
Occupational status ^d	
Part-time	10 (12)
Full-time	39 (47)
Self-employed	4 (5)
Unemployed	3 (4)
Full-time student	4 (5)
Retired	5 (6)
Looking after home/family	15 (18)
Permanently sick/disabled	3 (4)
Religion ^e	
Christian	37 (45)
Hindu	4 (5)
Muslim	15 (18)
Sikh	13 (16)
Other	4 (5)
No religion	9 (11)
Ethnicity ^f	
White British	42 (51)
White Irish	1 (1)
White other	2 (2)
Mixed	1 (1)
Asian or Asian British: Indian	19 (23)
Asian or Asian British: Pakistani	9 (11)
Asian or Asian British: Bangladeshi	3 (4)
Asian or Asian British: other Asian	2 (2)
Black or black British	3 (4)

^a Not disclosed by 2 respondents.

^b Not disclosed by 1 respondent.

^c Not disclosed by 5 respondents.

^d Not disclosed by 1 respondent.

^e Not disclosed by 2 respondents.

^f Not disclosed by 2 respondents.

اند. اکثر پاسخ دهندگان برای سردردشان نسخه ی پزشک دریافت کرده اند. سی و چهار درصد تنها نسخه ی پزشک گرفته اند و ۳۳ درصد هم نسخه دریافت کرده اند و هم داروهای بدون نسخه تهیه نموده اند.

کاربرد طب مکمل و جایگزین

بسیست و نه نفر از پاسخ دهندگان (۳۲٪) از طب مکمل و جایگزین استفاده کرده بودند و به صورت میانگین از ۳ روش (۱۴-۱) مختلف آن بهره برده بودند. ۳ نفر از استفاده کنندگان طب مکمل و جایگزین هزینه های مصرفی خود در درمان سردرد با این روش را بیان نکردند. یک نفر از آن ها هیچ هزینه ای پرداخت نکرده بود، ۱۴ نفر (۵۴٪) کمتر از ۱۰۰ پوند هزینه کرده بودند، ۴ نفر (۱۵٪) ۱۰۰ تا ۲۵۰ پوند هزینه کرده بودند، ۳ نفر (۱۲٪) ۲۵۰ تا ۵۰۰ پوند، ۲ نفر (۸٪) ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ پوند و ۲ نفر نیز (۸٪) بیش از ۱۰۰۰ پوند هزینه کرده بودند. دوازده نفر (۴۶٪) از پاسخ دهندگانی که از طب مکمل و جایگزین برای درمان سردرد استفاده کرده بودند، در شرایط دیگر نیز از آن بهره مند شده بودند. هشت نفر از این افراد که از طب مکمل برای سردرد استفاده کرده بودند، در شرایط دیگر نیز از طب مکمل و جایگزین استفاده کرده بودند. دو نفر پیش از این که از طب مکمل در شرایط دیگر استفاده نمایند، در درمان سردرد از آن بهره برده بودند و یک نفر نیز بیان کرده بود که از طب مکمل برای سردرد و دیگر شرایط به صورت همزمان استفاده نموده است.

پاسخ دهندگان از ۲۷ نوع روش درمانی طب مکمل و جایگزین برای درمان سردرد استفاده کرده بودند. تعداد پاسخ دهندگانی که از هر یک از روش های درمانی استفاده کرده اند، در جدول ۳ نشان داده شده است. بیشترین شیوع استفاده مربوط به ماساژ درمانی^{۱۵}، طب سوزنی^{۱۳}، گیاه درمانی^{۱۲}، تمرینات ورزشی^{۱۱} و مکمل های غذایی یا ویتامین ها^{۱۰} بود.

تجربه ی پاسخ دهندگان در استفاده از طب مکمل در درمان سردرد

تجربه ی بیماران در استفاده از طب مکمل در درمان سردرد، در جدول ۴ نشان داده شده است. اگر پاسخ دهندگان از بیش از یک روش درمانی مکمل استفاده کرده باشند، سؤالات باقی مانده به روش درمانی مکملی که بیشتر استفاده کرده اند مربوط می گردد. دو نفر (۸٪) از ۲۴ پاسخ دهنده، از طریق سازمان خدمات ملی بریتانیا به طور رایگان درمان شده بودند.

بیشتر پاسخ دهندگان (۱۳/۲۳) به صورت اتفاقی و گاه به گاه از این روش درمانی استفاده کرده بودند. بیشترین میزان توصیه ی استفاده از طب مکمل، از جانب دوستان و آشنایان بوده است (۱۸/۲۵ نفر، ۷۲٪).

درمان های طب مکمل و جایگزین (۶۲٪) به طور معمول پس از کمک گرفتن از یک پزشک استفاده می شدند
شایع ترین علت استفاده از طب مکمل به دلیل نتیجه نگرفتن بیماران از دیگر درمان های معمول بوده است (۴۸٪ از پاسخ دهندگان). به نظر نمی رسد که درمان های مکمل اثر مضر بر سردرد

Table 2 Characteristics of respondent's headaches.

Query	Median (range)
Number of years suffered with headaches ^a	5 (0.3–54)
Years since first consulted doctor about headaches ^b	4 (0–41)
HIT-6 headache severity score	63 (42–78)
	<i>n (%)</i>
Number of consultations regarding headache ^c	
1–10	40 (49)
11–20	17 (21)
21–40	12 (15)
>40	13 (16)
Number of days per month with headache (averaged over last 3 months) ^d	
<5	13 (16)
5–10	13 (16)
11–14	10 (12)
15–20	10 (12)
>20	11 (13)
Every day	25 (31)
Take for headache ^e	
No medication	9 (11)
Only unprescribed over-the-counter medication	19 (23)
Prescribed and unprescribed medication	27 (33)
Only prescribed medication	28 (34)

^a Not stated by 2 respondents.
^b Not stated by 5 respondents.
^c Not stated by 2 respondents.
^d Not stated by 2 respondents.
^e Not stated by 1 respondent.

شد، به گونه ای که کسانی که شاغل بودند بیشتر محتمل استفاده از طب مکمل و جایگزین در درمان سردرد خود بودند ($p=0.032$). رگرسیون منطقی دودویی با به کارگیری روش ورود، یک مدل معنادار ($x^2 49.376$, $df 24$, $p=0.002$) را حاصل می کند، که بیانگر ۸۲/۹٪ واریانس در استفاده از طب مکمل و جایگزین می باشد. نمره HIT-6 تنها متغیری بود که به عنوان پیش بینی کننده ی معنادار در استفاده از طب مکمل و جایگزین وجود داشت (OddsRatio=1.376, 95% C.I (1.050—1.805, $p=0.021$).

بحث

این اولین مطالعه در خصوص میزان استفاده طب مکمل توسط بیماران مراجعه کننده به یک درمانگاه سردرد در انگلستان است. اصلی ترین یافته ی این مطالعه این است که حدود یک سوم از بیماران مراجعه کننده به یک درمانگاه سردرد در انگلستان، طب مکمل را در برنامه ی درمان سردرد خود قرار داده بودند. در راستای مطالعات پیشین در زمینه ی استفاده از

آن ها داشته، چرا که ۶۰٪ از آن ها اظهار داشته اند که بهبود، یا کاهش در شدت سردرد یا دفعات تکرار آن رخ داده است. این تأثیر گذاری نشان دهنده ی رضایت مندی استفاده از درمان های مکمل است، همچنان که ۵۸٪ راضی یا خیلی راضی بوده اند. ۵۸ درصد از پاسخ دهندگان، استفاده از طب مکمل در درمان سردرد خود را برای پزشک یا پرستار خود شرح داده اند و ۸۰ درصد از کسانی که چیزی بیان نکرده اند، نیز علت را نرسیدن پزشک یا پرستار بیان کرده اند. تنها ۲ نفر از ۲۵ پاسخ دهنده (۸٪) در زمان استفاده از روش درمانی مکمل، درمان با دارو را قطع کرده بودند.

پیش بینی های استفاده از طب مکمل و جایگزین

تحلیل دو متغیره انجام شد تا مشخص گردد که آیا بیماران مختلف با انواع سردرد احتمال استفاده ی بیشتر از طب مکمل را دارند یا خیر. نمره ی سردرد ناگهانی (HIT-6) زمانی که به ۶۰–۴۲ و ۷۸–۶۱ دسته بندی گردید، ارتباط مثبت و معناداری را با طب مکمل و جایگزین نشان داد ($p=0.011$). با توجه به وضعیت شغلی و دسته بندی افراد شاغل و بدون شغل، رابطه ای معنادار در استفاده از طب مکمل و جایگزین مشخص

Table 3 CAM therapies listed on questionnaire or added by respondents and the number of respondents using each therapy for headache.

Type of therapy	<i>n (%)</i>
Herbal therapy	12 (10)
Vitamins/nutritional supplements	10 (8)
Specific diet/detoxification/fasting	3 (3)
Chiropractic	4 (3)
Massage therapy	15 (12)
Alexander technique	1 (1)
Acupressure and Shiatzu	5 (4)
Acupuncture	13 (11)
Exercise	11 (9)
Osteopathy	3 (3)
Craniosacral therapy	1 (1)
Reflexology	3 (3)
Yoga	7 (6)
Homeopathy	4 (3)
Iridology	1 (1)
Oxygen/ozone therapy	1 (1)
Folk remedies	1 (1)
Colour therapy/dance therapy/music therapy	3 (3)
Aromatherapy	7 (6)
Hypnosis	3 (3)
Self help/support groups	1 (1)
Meditation	5 (4)
Reiki	3 (3)
Energy/spiritual healing	2 (2)
Paul McKenna relaxation tapes ^a	1 (1)
Cold ^a	1 (1)
Indian remedies ^a	1 (1)

^a Therapies not included in list on questionnaire but named by respondents.

Table 4 Respondents' experience of CAM use with regard to the CAM therapy they have used most often for their headache.

Query	n (%)
CAM therapy received free of charge on NHS? ^a	
Yes	2 (8)
No	22 (92)
Use of this therapy is ^b	
A one-off	5 (22)
Occasional	13 (57)
Regular	5 (22)
CAM recommended by ^c	
Doctor	4 (16)
Nurse	2 (8)
Friend/relative	18 (72)
Self-recommendation	1 (4)
Therapy used ^d	
Before seeking help from doctor	2 (8)
After seeking help from doctor	16 (67)
At the same time as seeking help from doctor	6 (25)
Why CAM was used ^e	
Believed it would effectively treat headache	6 (21)
Last resort—had tried all conventional therapies offered	14 (48)
Doctor recommended	4 (14)
Unhappy with conventional medical treatment	5 (17)
Satisfaction with therapy ^f	
Very satisfied	3 (12)
Satisfied	12 (46)
Neither satisfied nor dissatisfied	2 (8)
Dissatisfied	7 (27)
Very dissatisfied	2 (8)
How did the therapy affect your headache frequency and/or intensity ^g ?	
Greatly reduced	2 (8)
Reduced	13 (52)
Stayed the same	10 (40)
Increased	0
Greatly increased	0
Have you told your doctor or nurse that you use this therapy ^h ?	
Yes	15 (58)
No	11 (42)
If not, why not ⁱ ?	
The doctor/nurse never asked	8 (80)

Table 4 (Continued)

Query	n (%)
It was not important for the doctor/nurse to know	1 (10)
It was none of the doctor's/nurse's business	0
The doctor/nurse would not understand	1 (10)
The doctor/nurse would discourage its use	0
Did you stop any medication for your headache provided by your doctor while you tried this CAM therapy ^j ?	
Yes	2 (8)
No	20 (80)
Was not taking any	3 (12)

^a 5 respondents did not disclose.^b 6 respondents did not disclose.^c 5 respondents did not disclose, 1 respondent gave 2 answers.^d 5 respondents did not disclose.^e 4 respondents did not disclose, 4 gave 2 answers.^f 3 respondents did not disclose.^g 4 respondents did not disclose.^h 3 respondents did not disclose.ⁱ 1 respondent did not disclose.^j 4 respondents did not disclose.

طب مکمل در درمان سردرد^{۱۱-۱۵}، ماساژ درمانی، طب سوزنی، درمان های گیاهی، ورزش و مکمل های غذایی و ویتامینه از جمله درمان هایی بودند که به صورت مکرر نام برده می شدند. همان گونه که در دیگر مطالعات استفاده از طب مکمل در درمان سردرد^{۱۲،۱۳،۱۵} و هم چنین استفاده از طب مکمل و جایگزین به صورت کلی^{۲۹} مشخص شده بود، اکثریت آن ها بیش از یک نوع درمان مکمل را استفاده کرده بودند.

مطابق با دیگر مطالعات در زمینه ی استفاده از طب مکمل^{۱۱،۱۲،۲۹،۳۰}، بیش از متخصصان مراقبت های بهداشتی و یا هر منبع دیگری، دوستان و اقوام شایع ترین منبع توصیه کننده ی طب مکمل بوده اند. شاید این نشان دهنده ی تردید متخصصان مراقبت های بهداشتی در خصوص مؤثر بودن استفاده از طب مکمل باشد. شایع ترین علت ذکر شده برای استفاده از طب مکمل این است که در واقع آخرین راه چاره پس از استفاده از تمام درمان های معمول بوده است و دو سوم بیماران پس از کمک گرفتن از پزشک، از طب مکمل استفاده می کرده اند. این مطالعه اندازه گیری تأثیر سردرد بر زندگی روزانه را نشان می دهد. نمره HIT-6 می تواند یک پیش بینی کننده ی معنادار برای استفاده از طب مکمل و جایگزین باشد. از آن جا که دلیل اصلی استفاده از طب مکمل و جایگزین، آخرین راه چاره در درمان ها بوده، چنین مواردی عجیب نیست. در این میان، بیماران با نمره HIT-6 بالاتر نیز ممکن است از

درمان های معمول کمتر بهره برده باشند.

در این مطالعه میزان پاسخ دهی مناسب بود. بنابراین احتمال این که تعصب پاسخ دهندگان تأثیری بر روی نتایج داشته باشد، کم بوده است. شرکت کنندگان در این مطالعه بیمارانی

زیادی وجود دارد. این تفاوت ممکن است نشان دهنده ی مسایل فرهنگی نظیر این که چگونه و توسط چه کسانی طب رایج و مکمل ارایه شده، باشد. این مطالعه دارای ضعف های آشکاری به ویژه در اندازه ی کوچک نمونه است، که قدرت مطالعه را کاهش خواهد داد. بیماران مراجعه کننده به یک درمانگاه تخصصی سردرد، ممکن است زیر مجموعه ی خاصی از بیماران مبتلا به سردرد های مقاوم در برابر درمان (شامل استفاده بی رویه دارو در سردرد) و سردردهای ناتوان کننده باشند. بنابراین نتایج این مطالعه ممکن است مبتلایان به سردرد را به طور کامل نشان ندهد. هر گونه مطالعه ی مرتبط با استفاده از طب مکمل که تنها در یک درمانگاه انجام گردد، ممکن است متمایل به نظرات ارایه دهندگان سلامت آن درمانگاه که طب مکمل را دنبال می کنند، باشد. درمانگاهی که این مطالعه در آن اجرا شد، دارای این سیاست بود که تنها در صورتی که بیماران درخواست می کردند، اطلاعات مربوط به طب مکمل و جایگزین را در اختیار آن ها قرار می دادند. اگرچه روش های طب مکمل شامل برنامه های درمانی رایج در کلینیک نمی باشد، اما آن ها را به کلینیک کنترل درد که معمولاً برای ارزیابی و تشخیص کنترل درد ساخته شده اند ارجاع می دهند، جایی که طب سوزنی به عنوان یکی از گزینه ها ارایه می گردد.

مطالعات قبلی بیماران درمانگاه سردرد، عوامل مشخص پیش بینی کننده استفاده از طب مکمل و جایگزین را نشان داده اند. دسته ای از این متغیرها از جمله مشورت با گروه بیشتری از متخصصین، بیماری های روانی شدید، درآمد بالا، سردردهایی که تشخیص داده شده یا به دلیل استفاده از عوامل پیشگیری کننده فارماکولوژیک اصلاً تشخیص داده نشده بودند، در مطالعه ی حاضر بررسی نشدند و دسته ی دیگر این متغیرها از جمله دفعات زیاد مراجعه به پزشک در مورد سردرد بررسی شدند، اما نقش مشخصی نداشتند^{۱۲،۱۳}. با مقایسه ی مطالعه ی حاضر با مطالعات جمعیت عمومی در زمینه ی استفاده از طب مکمل، مشخص می شود که عوامل

بودند که به یک درمانگاه سردرد مراجعه کرده بودند، اما این تنها جزئی از قضیه است. از مطالعات کانادا و امریکا در می یابیم که ۳۱ تا ۳۶ درصد از کسانی که از میگرن رنج می برند و ۵۵ درصد از کسانی که از سردرد تنشی رنج می برند^{۳۳}، هیچ گاه به دنبال درمان پزشکی سردرد خود نبوده اند. از میان افرادی که به دنبال درمان های پزشکی هستند، میزان ارجاع های نورولوژی در بیماران مبتلا به سردرد در انگلستان ۲/۱ درصد نشان داده شده است^{۳۳}. شایع ترین علت استفاده از طب مکمل در این مطالعه، آخرین راه چاره بودن عنوان شده است. از این رو برخی ممکن است گمان کنند که تعداد افراد استفاده کننده از طب مکمل در این درمانگاه نسبت به کسانی که با پزشک عمومی خود مشورت می کنند یا کسانی که شخصاً سردرد خود را کنترل می کنند، بالاتر است.

زمانی که مطالعه ی حاضر با دیگر مطالعات داخل انگلستان در زمینه ی استفاده از طب مکمل مقایسه می شود، رقم ۳۲ درصدی بیماران استفاده کننده از طب مکمل بسیار مشابه است با مطالعه ای از بیماران مراجعه کننده به یک کلینیک صرع که ۳۴ درصد از مراجعه کنندگان آن از طب مکمل استفاده می کرده اند. هر چند اکثریت افراد از طب مکمل برای درمان بیماری صرع خود استفاده نمی کردند، اما از آن برای سلامت عمومی شان بهره می بردند^{۳۴}. در مقابل، اخیراً طی مطالعه ای در انگلستان در زمینه ی بیمارانی که مشاوره ی درمانی اولیه برای درد مزمن اسکلتی عضلانی داشته اند، نشان داد که ۸۴ درصد آن ها حداقل یک بار از طب مکمل برای درمان خود در یک سال گذشته استفاده کرده اند^{۳۵}. مقایسه ی بررسی های عمومی افراد در انگلستان که نشان می دهد ۲۸-۲۰ درصد پاسخ دهندگان در یک سال گذشته و ۴۷ درصد آن ها در طول عمر خود^{۱۶،۳۵} از طب مکمل استفاده کرده اند، حاکی از آن است که بیماران حاضر در کلینیک سردرد در مقایسه با بیمارانی که در مورد استخوان درد مزمن خود مشاوره می گیرند، نسبت به عموم جمعیتی که مجبور هستند از طب مکمل و جایگزین برای هر موردی که در ارتباط با سلامتی است استفاده کنند، تمایل زیادی به استفاده از طب مکمل برای درمان سردرد خود ندارند. میزان استفاده از طب مکمل و جایگزین که در این جا نشان داده شده نیز مشابه است با ارقام ۳۱٪ و ۴۰٪ که به ترتیب مربوط به میگرن در ایتالیا، سردرد تنشی مزمن و سردرد خوشه ای بیماران است^{۱۱،۱۲،۱۴}. اما تا ۸۵-۸۱ درصد گزارش شده ی مراجعه کنندگان به درمانگاه های سردرد در استرالیا، آلمان^{۱۵} و امریکا^{۱۳} فاصله ی



پیش بینی کننده ی مهمی از جمله طبقه اجتماعی کارمند^{۳۲}، آموزش^{۲۹،۳۲،۳۶}، درآمد^{۳۲} و سن^{۱۵،۳۰،۳۶} در استفاده از طب مکمل وجود دارد، که در این مطالعه یافت نشده است. استفاده از طب مکمل پس از کمک گرفتن از یک پزشک، در مطالعات پیشین (حدود دو سوم موارد)^{۱۱،۱۲} و مطالعه ی Thomas و coleman^{۲۹} در خصوص استفاده از طب مکمل در جمعیت عمومی انگلستان (۶۲ درصد خواهان درمان های متعارف پیش از طب مکمل هستند) نیز آشکار شده است. در مطالعات انجام شده در درمانگاه های سردرد ایتالیا، اکثریت پاسخ دهندگان دلیل استفاده از طب مکمل را "قابلیت مفید بودن آن برای سردرد" اظهار کرده اند. پاسخ مشابه در این مطالعه، "باور به اثربخشی طب مکمل و جایگزین در درمان سردرد" بود و تنها توسط ۲۱ درصد از پاسخ دهندگان انتخاب شده بود. گزینه ی "آخرین راه حل" در پرسشنامه های ایتالیا موجود نبود. از این رو، این که تفاوت حاصل، بازتاب صحیحی از تفاوت دلایل بیماران است یا به سادگی یک عامل مخدوش کننده در پرسشنامه است، مشخص نیست. در دیگر مطالعات مرتبط با استفاده از طب مکمل، "آخرین راه چاره" به عنوان دلیل استفاده از طب مکمل مشخص شده است^{۳۷،۳۸}. بررسی اثربخشی و ایمنی درمان های طب مکمل از اهداف این مقاله فراتر است، اما اکثریت استفاده کنندگان طب مکمل در این مطالعه (۶۰٪) پی برده اند که استفاده ی مکرر از درمان های طب مکمل و جایگزین تأثیر مثبتی بر شدت سردرد یا تکرار آن داشته است. در مطالعه ی امریکایی von peter و همکارانش^{۱۳}، دقیقاً نسبت یکسانی از استفاده کنندگان طب مکمل و جایگزین پی برده اند که درمان های مکمل دارای تأثیر سودمندی هستند. مطالعات Rossi و همکاران در درمانگاه سردرد ایتالیا^{۱۱،۱۲} کاهش اثر درک شخصی از درمان های مکمل و جایگزین را ۴۰ تا ۴۱ درصد نشان داد. این اختلاف ممکن است به دلیل اثربخشی استفاده از تمام درمان های مکمل ثبت شده باشد، یا به دلیل آن باشد که این مطالعات به جای آن که بر روی تمام بیماران درمانگاه سردرد انجام شود، بر روی بیمارانی که سردرد میگرنی یا سردرد تنشی مزمن داشته اند، انجام شده است. صرف نظر از این که آیا طب مکمل عموماً ایمن یا اثربخش است، در صورتی که بیماران در مورد استفاده از طب مکمل به پزشکان خود اطلاع ندهند یا درمان های رایج مؤثر را در زمان استفاده از طب مکمل قطع نمایند، استفاده از طب مکمل ممکن است برای آن ها زیان بخش باشد. در مطالعه ی حاضر،

۴۲ درصد از بیمارانی که از طب مکمل استفاده می کردند، در این باره به پزشک یا پرستار متخصص خود چیزی نگفته بودند. اگرچه این نسبت قابل توجه است، اما میزان افشا کردن استفاده از طب مکمل توسط افراد، بیشتر از مطالعات دیگر است و در آن ۶۱، ۶۰، ۶۲، ۵۲ و ۷۵ درصد از افراد، استفاده از طب مکمل را به پزشک خود اطلاع نداده بودند. احتمالاً برخی تصور می کنند که ارتباط محکم تر میان بیمار و پرستار متخصص نسبت به ارتباط بیمار و پزشک، ممکن است نتیجه ی بهتری در افشای استفاده از طب مکمل داشته باشد. در این بررسی، تقریباً اکثریت (۸۰٪) کسانی که از طب مکمل استفاده کرده اند، دلیل افشا نکردن خود را "نرسیدن پزشک یا پرستار متخصص" بیان نموده اند که بیشتر از کسانی است که علت را نفهمیدن پزشک یا مخالفت وی بیان کرده اند. این در حالی است که در مطالعه ی Rossi و همکارانش در زمینه ی میگرنی ها^{۱۱}، اگرچه شایع ترین دلیل برای افشا نکردن همچنان این بوده است که "پزشک هیچ گاه نپرسید"، اما این تنها ۳۷ درصد از پاسخ ها بود و ۲۲ درصد از آن ها بیان کرده بودند که "به پزشک مربوط نیست"، ۹ درصد معتقد بودند که نباید پزشک بفهمد و ۴ درصد نیز تصور می کرده اند که پزشک آن ها را از ادامه ی استفاده از طب مکمل مأیوس خواهد کرد. در این مطالعه در خصوص این نگرانی که ممکن است بیمارانی که در حال استفاده از طب مکمل هستند، درمان معمول خود را متوقف نمایند، تأکیدی نشده است؛ چرا که از ۲۲ پاسخ دهنده ای که پیش از استفاده از طب مکمل، درمان هایی را دریافت کرده بودند، تنها ۲ نفر (۹٪) از آن ها درمان خود را قطع کرده بودند.

بهتر است که در مطالعات آتی، مطالعه ی حاضر مجدداً با نمونه ای بزرگتر انجام گردد تا مشخص شود که آیا پیش بینی کننده های مهم دیگری در استفاده از طب مکمل تشخیص داده می شود یا خیر. به علاوه، اگر مطالعه ای با بررسی کل جمعیت انجام شود و میزان استفاده از طب مکمل در درمان سردرد را با میزان مشابه مربوط به افراد حاضر در کلینیک سردرد مقایسه نماید، جالب توجه خواهد بود.

طب مکمل و جایگزین یکی از روش های درمانی رایج است که توسط بیماران مراجعه کننده به درمانگاه سردرد نیز استفاده شده است. پزشکانی که در زمینه ی سردرد تخصص دارند، بایستی از آن آگاه باشند و در مورد آن تحقیق نمایند. تعیین میزان تأثیر طب مکمل بر سردرد نیازمند تحقیق بیشتر می باشد.

REFERENCES

- Hagen K, Zwart JA, Vatten L, Stovner LJ, Bovim G. Prevalence of migraine and non-migrainous headache-head-HUNT, a large population-based study. *Cephalalgia* 2000;20:900-6.
- Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, Terwindt GM, Pascual J. Epidemiology of headache in Europe. *Eur J Neurol* 2006;13:333-45.
- Queiroz LP, Barea LM, Blank N. An epidemiological study of headache in Florianopolis, Brazil. *Cephalalgia* 2006;26:122-7.
- Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007;27:193-210.
- Stovner LJ, Andr  e C. Eurolight Steering Committee. Impact of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain* 2008;9:139-46.
- Mennini FS, Gatto L, Martelletti P. Improving care through health economics analyses: cost of illness and headache. *J Headache Pain* 2008;9:199-206.
- Leiper DA, Elliott AM, Hannaford PC. Experiences and perceptions of people with headache: a qualitative study. *BMC Fam Pract* 2006;7:27.
- Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 2001;21:774-7.
- Steiner TJ, Scher AI, Stewart WF, Kolodner K, Liberman J, Lipton RB. The prevalence and disability burden of adult migraine in England and their relationships to age, gender and ethnicity. *Cephalalgia* 2003;23:519-27.
- British Association for the Study of Headache (BASH) Guidelines for All Health care Professionals in the Diagnosis and Management of Migraine, Tension-Type, Cluster and Medication-Overuse Headache; 2007. http://216.25.100.131/upload/NS_BASH/BASH_guidelines_2007.pdf [accessed 15 November 2008].
- Rossi P, Di Lorenzo G, Malpezzi MG, Faroni J, Cesarino F, Di Lorenzo C, Nappi G. Prevalence, pattern and predictors of use of complementary and alternative medicine (CAM) in migraine patients attending a headache clinic in Italy. *Cephalalgia* 2005;25:493-506.
- Rossi P, Di Lorenzo G, Faroni J, Malpezzi MG, Cesarino F, Nappi G. Use of complementary and alternative medicine by patients with chronic tension-type headache: results of a headache clinic survey. *Headache* 2006;46:622-31.
- von Peters T, Ting W, Scrivani S, et al. Survey on the use of complementary and alternative medicine among patients with headache syndromes. *Cephalalgia* 2002;22:395-400.
- Rossi P, Torelli P, Di Lorenzo C, et al. Use of complementary and alternative medicine by patients with cluster headache: results of a multi-centre headache clinic survey. *Complement Ther Med* 2008;16:220-7.
- Gaul C, Eismann R, Schmidt T, et al. Use of complementary and alternative medicine in patients suffering from primary headache disorders. *Cephalalgia* 2009;29:1069-78.
- Ernst E, White A. The BBC survey of complementary medicine use in the UK. *Complement Ther Med* 2000;8:32-6.
- Thomas KJ, Nicholl JP, Coleman P. Use and expenditure on complementary medicine in England: a population based survey. *Complement Ther Med* 2001;9:2-11.
- Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Ann Oncol* 2005;16:655-63.
- Scott J, Kearney N, Hummerston S, Molassiotis A. Use of complementary and alternative medicine in patients with cancer: a UK survey. *Eur J Oncol Nurs* 2005;9:131-7.
- Hensel M, Zoz M, Ho AD. Complementary and alternative medicine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Support Care Cancer* 2009;17:47-52.
- Yeh GY, Davis RB, Phillips RS. Use of complementary therapies in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006;98:673-80.
- Herman CJ, Allen P, Hunt WC, Prasad A, Brady TJ. Use of complementary therapies among primary care clinic patients with arthritis. *Prev Chronic Dis* 2004;1:A12.
- Chatfield SM, Dharmage SC, Boers A, et al. Complementary and alternative medicines inankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *Clin Rheumatol* 2009;28:213-7.
- Coulson C, Jenkins J. Complementary and alternative medicine utilisation in NHS and private clinic settings: a United Kingdom survey of 400 infertility patients. *J Exp Clin Assist Reprod* 2005;2:5.
- Long L, Huntley A, Ernst E. Which complementary and alternative therapies benefit which conditions? A survey of the opinions of 223 professional organizations. *Complement Ther Med* 2001;9:178-85.
- Boon HS, Cherkin DC, Erro J, et al. Practice patterns of naturopathic physicians: results from a random survey of licensed practitioners in two US states. *BMC Complement Altern Med* 2004;4:14.
- Astin JA. Why patients use alternative medicine: results of a national study. *JAMA* 1998;279:1548-53.
- Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, et al. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. *Qual Life Res* 2003;12:963-74.
- Thomas K, Coleman P. Use of complementary or alternative medicine in a general population in Great Britain. Results from the National Omnibus survey. *J Public Health* 2004;26:152-7.
- Artus M, Croft P, Lewis M. The use of CAM and conventional treatments among primary care consultants with chronic musculoskeletal pain. *BMC Fam Pract* 2007;8:26.
- Lipton RB, Scher AI, Kolodner K, Liberman J, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use. *Neurology* 2002;58:885-94.
- Edmeads J, Findlay H, Tugwell P, Pryse-Phillips W, Nelson RF, Murray TJ. Impact of migraine and tension-type headache on life-style, consulting behaviour, and medication use: a Canadian population survey. *Can J Neurol Sci* 1993;20:131-7.
- Latinovic R, Gulliford M, Ridsdale L. Headache and migraine in primary care: consultation, prescription, and referral rates in a large population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:385-7.
- Easterford K, Clough P, Comish S, Lawton L, Duncan S. The use of complementary medicines and alternative practitioners in a cohort of patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;6:59-62.
- Thomas KJ, Nicholl JP, Fall M. Access to complementary medicine via general practice. *Br J Gen Pract* 2001;51:25-30.
- Bishop FL, Lewith GT. Who Uses CAM? A Narrative Review of Demographic Characteristics and Health Factors Associated with CAM Use. *Evid Based Complement Altern Med* 2010;7:11-28.
- Shaw A, Thompson EA, Sharp D. Complementary therapy use by patients and parents of children with asthma and the implications for NHS care: a qualitative study. *BMC Health* 2006;6:76.
- Verhoef MJ, Balneaves LG, Boon HS, Vroegindewey A. Reasons for and characteristics associated with complementary and alternative medicine use among adult cancer patients: a systematic review. *Integr Cancer Ther* 2005;4:274-86.
- Murphy SM, Rogers A, Hutchinson M, Tubridy N. Counting the cost of complementary and alternative therapies in an Irish neurological clinic. *Eur J Neurol* 2008;15:1380-3.

تغییر مسیر از پارادایم تک هدفی به چند هدفی در اکتشاف دارو

Shifting from the single to the multitarget paradigm in drug discovery

Journal of Drug Discovery Today (May 2013)

Jose' L. Medina-Franco, Marc A. Giulianotti, Gregory S. Welmaker and Richard A. Houghten

ترجمه: دکتر بابک دانش فرد، دکتر نافه نوربخش

چکیده

افزایش شواهدی که نشان می دهد داروهای چند ترکیبی تأثیرات خود را از طریق برهم کنش با چند هدف یا تارگت بروز می دهند، توسعه ی زمینه های پژوهشی که رویکرد تقلیل گرایی داده ها (data reductionism) را به چالش می کشند، تقویت می نماید. در مقاله ی حاضر، مفاهیم هدف گذاری نوین دارویی، پلی فارماکولوژی، کموژنومیکس، غربالگری فنوتیپیک و غنی کردن بانک های اطلاعاتی مطالعات *in vivo* (درون جاننداری) بر روی داروهای چند ترکیبی را با یک روش ادغام یافته مرور و بحث می کنیم. این زمینه های پژوهشی، جایگزین هایی را برای پارادایم فعلی اکتشاف دارو از مدل یک هدف-یک دارو به رویکرد چند هدفی پیشنهاد می دهد. علاوه بر این، اهداف شناسایی اصلی در حال گسترش هستند تا نه تنها ترکیبات کلیدی که با یک قفل تک هدفی جور می شوند شناسایی شوند، بلکه ترکیباتی شاه کلیدی که به صورت مطلوبی با چندین هدف فعل و انفعال دارند، نیز شناسایی شوند (مانند باز کردن مجموعه ای از قفل های مورد نظر به منظور دستیابی به تأثیر بالینی مورد انتظار).

سیستم های بیولوژیکی به شدت تشویق شد^۲ و با افزایش روزافزون فهم فرآیندهای بیولوژیکی در سطح مولکولی تقویت شد (مثلاً برهم کنش مولکولی یک ترکیب شیمیایی با یک پروتئین هدف). بنابراین، علاقه ی بیشتری در شناسایی داروهایی که با اهداف اختصاصی فعل و انفعال دارند، وجود داشته است. این پیگیری در شناسایی لیگاند های مناسب برای اهداف واحد بعداً با HTS برون جاننداری (*in vitro* high-throughput screening) با یک هدف معتبر، تقویت شد. این رویکرد با پیشرفت هایی در طراحی و سنتز (extensive combinatorial libraries) همراه شد^۳ و

کشف دارو در گذر سالیان دچار تغییراتی شده است. این تغییرات در گستره ی مدل های درون جاننداری تا یک داروی واحد target-selective بر اساس یک مکانیسم واحد بوده است. در راستای مدل قفل و کلید که بیش از یک قرن پیش توسط اِرلِش ارایه شد^۱، طی دهه های گذشته تلاش برای اکتشاف دارو بر روی شناسایی داروهای تک انتخابی (single selective drugs) که یک مکانیسم واحد را مورد هدف قرار می دهند متمرکز شده است؛ یعنی شناسایی لیگاند هایی (کلید هایی) که با اهداف اختصاصی (قفل ها) جور می شوند. این راهبرد با نگاه تقلیل گرایی به



دکتر آیدا حسین خانی
متخصص داروسازی سنتی
استادیار مرکز تحقیقات طب سنتی
دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دیدگاه

مقاله ای که در این شماره از فصل نامه ی پورسینا به فارسی ترجمه و معرفی شده، در مجله ی "اکتشافات دارویی امروز" به چاپ رسیده است. این مقاله ی مروری به معرفی تغییرات مسیر در تحقیقات کشف دارو در دهه های اخیر می پردازد. در این مقاله ذکر می شود این حقیقت که چندین دارو تأثیر خود را از طریق برهم کنش بر چند هدف اعمال می کنند، در حال تغییر دادن پارادایم اکتشاف دارو از مدل یک دارو - یک هدف به یک رویکرد چند هدفی است. در این راستا، در مطالعات کشف دارو به جای دنبال کردن مدل یک قفل - یک کلید، به دنبال یک شاه کلید برای باز کردن مجموعه ای از قفل های چند تایی هستیم. این دیدگاه کل نگر در طب های سنتی جهان هم دیده می شود. در حال حاضر، به وجود آمدن پایگاه های داده در طب سنتی چین امکان جست و جوی تارگت های مواد مؤثره داروهای چینی با رویکرد محاسباتی را امکان پذیر ساخته است. به وجود آمدن رشته هایی همچون پلی فارماکولوژی و بیولوژی سیستم ها، مطالعه و کشف مکانسیم های موجود در درمان های طب سنتی را امکان پذیر می سازد. مقاله ی "تغییر مسیر از پارادایم تک هدفی به چند هدفی در اکتشاف دارو" پاسخ به بسیاری از سوالات منتقدین و طرفداران تحقیقات طب سنتی است. به نظر می رسد ایجاد پایگاه های اطلاعاتی طب سنتی ایران می تواند گام اولیه ای در جهت کشف مکانسیم اثر داروهای طب سنتی ایران با رویکرد پلی فارماکولوژی و بررسی سیستم ها باشد.

در سال های اخیر شاهد فعالیت های گسترده ی تحقیقاتی بر روی طب های سنتی کشورهای جهان بوده ایم. در سال ۲۰۰۳، سازمان غذا و داروی کشور امریکا اجازه ی ورود عصاره های گیاهی به فاز بالینی تحقیقات را صادر نمود، ولو این که کلیه ی ترکیبات آن ها کاملاً شناخته شده نباشند و به شرط این که شواهدی از اثربخشی و ایمنی آن ها در منابع مکتوب در دسترس باشد. امروزه کارآزمایی های بالینی وسیله ای برای اثبات اثربخشی و ایمنی این ترکیبات می باشند^۱. شرکت های دارویی بزرگ دنیا اخیراً در معاجین و ترکیبات طب های سنتی به دنبال داروهای جدید برای ارایه به بازارهای دنیا می گردند. در حالی که عده ای از دانشمندان هنوز معتقد اند که این رشته یک شبه علم است، طرفداران این رشته بر این نکته اصرار دارند که طب سنتی باید در پارادایم خاص خودش بررسی شود. از طرفی، افرادی که به کارایی درمان های طب سنتی مشکوک هستند، به روشن شدن مکانسیم عمل فرآورده ها و درمان های طب سنتی اصرار دارند^۲. ایشان غالباً معتقد اند که باید یک ماده ی مؤثره با ساختار مشخص با اثر بر روی یک تارگت خاص معرفی شود تا بتوان عنوان دارو را بر فرآورده های طب سنتی نهاد. از طرف دیگر، محققین طب سنتی اصرار دارند که طب سنتی یک دیدگاه کل نگر است و بررسی آن با تئوری های تقلیل گرایی یا reductionism امکان پذیر نمی باشد. به نظر می رسد این دو گروه جهت تحقیقات در زمینه ی طب سنتی به زبان مشترکی نیاز دارند.

منابع:

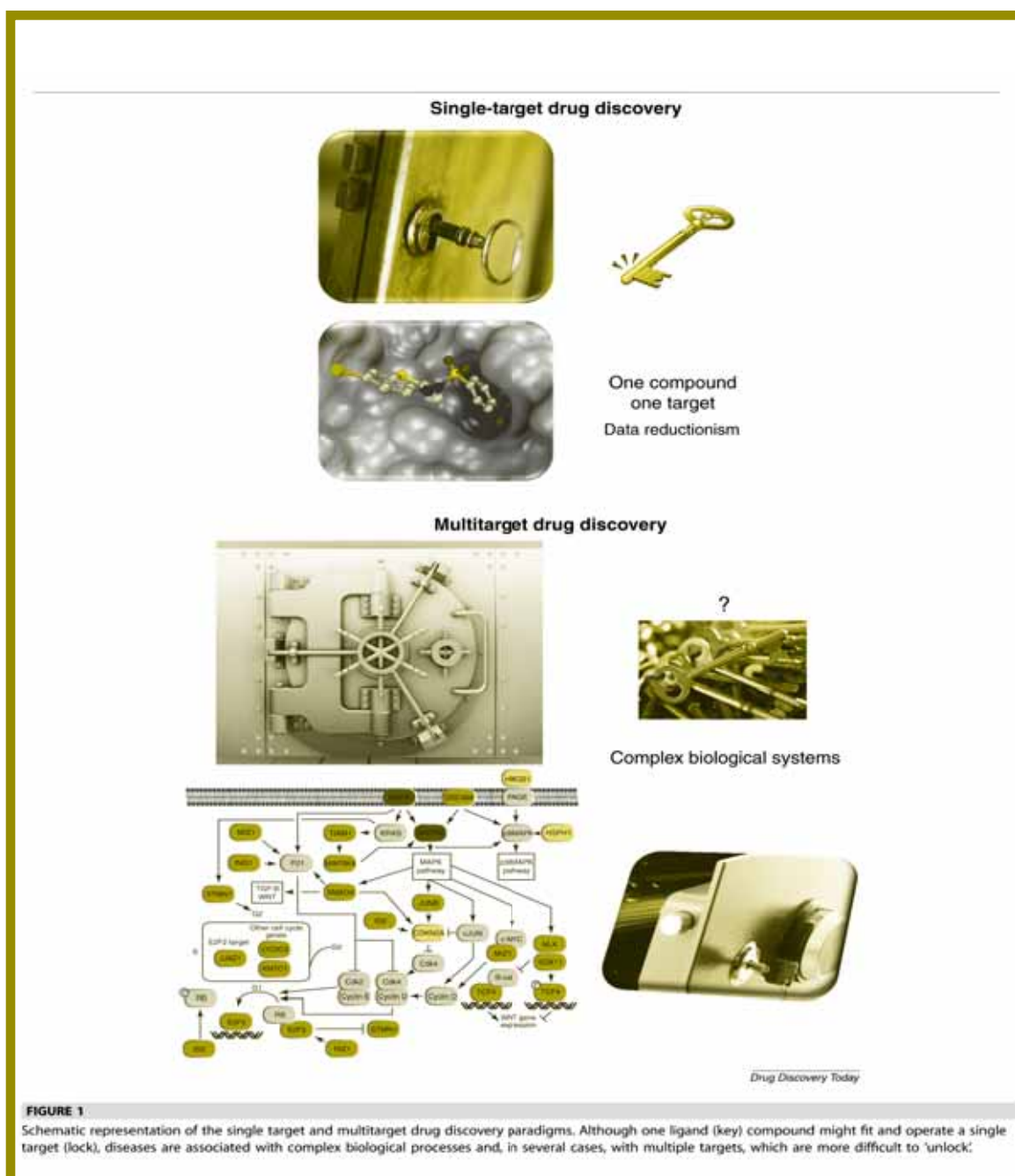
1. Benzie, I. F., et al., Integration of Herbal Medicine into Evidence-Based Clinical Practice. 2011.
2. Hard to swallow. Nature, 2007. 448 (7150): p. 105-106.

شبکه هایی پیچیده در سطوح بالاتر سلسله مراتب سیستم های بیولوژیکی به هم پیوسته هستند، کور می باشد^۳. علاوه بر محاسن فنی HTS، رویکردهای مبتنی بر محاسبات نیز پیرامون روش هدف واحد (single-target) تکامل یافته اند. هدف کلی چنین روش هایی کمک به شناسایی ترکیباتی است که کاندید غربال هدفی خاص به صورتی سریع تر و مقرون به صرفه تر باشند. دسترسی روزافزون به ساختارهای سه

دانشمندان را قادر ساخت تا نواحی وسیعی از فضای شیمیایی را برای یافتن ترکیبات فعال بیولوژیکی در مدت زمان نسبتاً کوتاهی غربال کنند^۴. با وجود چندین استفاده ی موفق از HTS برون جاننداری^۵، این فرآیند می تواند ناکارآمد باشد، زیرا موفقیت های به دست آمده معمولاً در مطالعات درون جاننداری کارآمد نیستند. طراحی دارو در سطح هدف مولکولی واحد نسبت به سایر فرآیندهای که به طور اجتناب ناپذیر به واسطه ی

رویکردهای تجربی و محاسباتی چند هدفی را تقویت می کند.^۸ به عنوان مثال، روش شناسی های ادراک ارتباط ساختار-عملکرد (SAR) در حال سازگار شدن با مدل ارتباط ساختار-چند عملکرد (structure-multiple activity relations) هستند.^۹ در مقایسه با مدل قفل و کلید، یکی از چالش های کنونی یافتن شاه کلیدی خواهد بود که برای دستیابی به اثر بالینی دلخواه بر روی مجموعه ای از فقل ها عمل می کند. این مسئله یادآوری است از مفهوم کلی شاه کلید مولکولی اثبات شده توسط مولر؛ کسی که به طور گسترده در مورد ساختارهای مصنوعی که به

بعدی با وضوح بالای اهداف درمانی مناسب، برای توسعه و کاربرد راهبردهایی که ساختار مبتنی بر کامپیوتر دارند، ایجاد انگیزه کرده است.^۶ در حال حاضر مشخص شده است که این مفهوم که یک دارو بر روی یک گیرنده ی واحد اثر می گذارد، آن گونه که از دیدگاه تقلیل گرایانه ی مدل قفل و کلید انتظار می رود، مؤثر نمی باشد.^۲ شواهد در حال افزایش برای پلی فارماکولوژی (یعنی تأثیرات بالینی معمولاً به علت بر هم کنش یک یا چند دارو با چندین هدف می باشد^۷)، تغییر جهت به سمت



طور شایع در شیمی دارویی برای اثر بر اهدافی از یک خانواده ی ژنی به کار می روند، بحث کرد^{۱۱}. البته شاه کلید نباید بر هر قفلی تأثیر گذار باشد، تا از عوارض ناخواسته جلوگیری شود (مانند کلیدهای بی قاعده). در این فضا، با یافتن مجموعه ی چند هدف (چند قفل) که در ارتباط با یک تأثیر بالینی مطلوب هستند و نمی بایست از همان خانواده ی هدف باشند، چالش آغاز می شود. همان گونه که توسط مریو و همکاران بحث شده، تأکید بر این نکته مهم است که سطوح مختلفی از پلی فارماکولوژی وجود دارد که می تواند به اثرات مثبت یا منفی منجر شود^{۱۱}. چنین سطوحی به طور عمده به دوز دارو بستگی دارند و احتمالاً بدین معنا است که در دوزهای درمانی، یک دارو تأثیر بالینی مثبتی دارد که ناشی از بر هم کنش آن با چندین هدف می باشد. با این حال، بسته به دوز، بر هم کنش های میان دارو و ضد هدف (antitargets) به عوارض جانبی منتهی خواهد شد^{۱۱}.

این مرور به سه قسمت اصلی تقسیم شده است. ابتدا هدف گذاری مجدد دارو (Drug repurposing) به عنوان یک کاربرد اولیه از پلی فارماکولوژی برای سرعت بخشی به فرآیند اکتشاف دارو مورد بحث قرار می گیرد. این قسمت نه تنها هدف گذاری مجدد داروها، بلکه جای گذاری مجدد بانک های اطلاعاتی شیمیایی که در ابتدا توسط انسان یا طبیعت برای اهداف دیگر طراحی شده را نیز شامل می شود. سپس بحثی در مورد کمورنومیکس که رشته ای در حال توسعه است و هدف آن ادغام نظام مند فضاهای شیمیایی با فضاهای مرتبط با هدف است، در ادامه خواهد آمد. قسمت سوم، آزمودن درون جاننداری با توان بالای بانک های اطلاعاتی mixture-based، یک راهبرد کلی را برای شناسایی ترکیبات راهبردی جدید که مستقیماً به پلی فارماکولوژی در اکتشاف دارو مربوط می شوند، ارائه می دهد.

هدف گذاری مجدد دارو (Drug repurposing)
Drug repurposing (یا به عبارت دیگر drug repositioning) یک کاربرد مستقیم از پلی فارماکولوژی است که رویکردی در حال توسعه برای سرعت بخشی به فرآیند اکتشاف دارو با شناسایی کاربرد بالینی جدید برای داروی تأیید شده موجود می باشد^{۱۲،۱۳}. یک مفهوم بسیار مرتبط، امداد دارو (drug rescue) است که در آن یک کاربرد جدید برای ترکیباتی که نتوانسته اند به سطح بالینی برسند یا در کارآزمایی های انسانی ناموفق بوده اند و یا در

خصوص کارکردی که در ابتدا برای آن طراحی شده بودند و نامؤثر بوده اند، دنبال می شود^{۱۳}. گروه هایی از دانشگاه و سایر محیط های پژوهشی که بر روی بیماری های نادر، مغفول، مرتبط با سرطان و غیره کار می کنند، به طور فعالانه به جای گذاری مجدد ترکیباتی که در حال حاضر برای موارد دیگر تأیید شده اند، توجه می کنند^{۱۴،۱۵}. خوشبختانه هدف گذاری مجدد دارو در بسیاری از زمینه ها صورت گرفته است^{۱۲}. با این حال، تلاش هایی برای راه اندازی نظام مند هدف گذاری مجدد دارو در جریان است. به این منظور، حداقل سه راهبرد کلی متصور است: داده کاوی شیمیایی، بیولوژیکی و متنی^{۱۶}. یکی از چند نمونه ی قابل توجه هدف گذاری مجدد دارو توسط high-throughput in vivo pharmacology platform theraTRACE^{۱۷} مصور شده است^{۱۶}. قابل توجه آن که اپرا و مسترز اخیراً تأکید کرده اند که یک کمپین موفق هدف گذاری مجدد دارو نه تنها شناسایی اهداف جدید برای داروهای قدیمی، بلکه فاکتورهای مانند تحمل عوارض جانبی و تحلیل چشم انداز مالکیت معنوی را نیز در برمی گیرد^{۱۷}. پیشرفت کنونی در هدف گذاری مجدد دارو از جمله راهبرد های تجربی و محاسباتی انجام شده در چندین شرکت و گروه های تحقیقات دانشگاهی، هم چنین کاربردهای موفق و جنبه های قانونی آن ها، موضوع بسیاری از مقالات مروری و هم چنین ویژه نامه ی یک مجله بوده است^{۱۲، ۱۵، ۱۶، ۱۸}.

به کارگیری موفق هدف گذاری مجدد دارو که در وهله ی اول یک رویکرد گذشته نگر می باشد، از اهداف جایگزین بالقوه گرفته تا ترکیباتی که برای یک بیماری خاص تولید می شوند، در حال تقویت پژوهش های آینده نگر است. علاوه بر این، رویکردهایی همچون غربالگری فنوتیپی، به دنبال این هستند که مشخص کنند ترکیبات مؤثری که حوزه ی وسیع تری از فضای اهداف را در بر می گیرند (مانند مسیرهای پیام رسان، شبکه های متابولیک، یا کل پروتئوم بیان شده)، در معرض چه مولکول های کوچکی قرار داده می شوند^{۱۹،۲۰}. یکی از چالش های بزرگ غربالگری فنوتیپی، تشخیص هدف (اهداف) یک مولکول مؤثر (یعنی target deconvolution) و توضیح نحوه ی اثرگذاری است^{۲۱-۲۳}. با این وجود، غربالگری فنوتیپی در تشخیص ترکیبات مؤثر برای فرآیندهای پیچیده ای نظیر تلفیق اپی ژنتیکی، ارزشمند است.

و تندرستی هستند، وجود دارد.^{۳۸} به کارگیری رویکردهای محاسباتی برای شناسایی کارکردهای بالقوه ی مواد شیمیایی غذاها به زمینه ی پژوهشی Foodinformatics منجر شده است (شاید یک مورد خاص از cheminformatics).^{۳۷}

علم ژنومیکس شیمیایی (کموژنومیکس):

ادغام فضاهای مربوط به ماده ی شیمیایی و هدف

به طور ایده آل، اگر اکنون اطلاعاتی در دسترس بود که میان کل فضاهای مربوط به ماده ی شیمیایی و هدف ارتباط برقرار می کرد، امکان بررسی کامل پلی فارماکولوژی وجود داشت. به دنبال این هدف، کموژنومیکس به عنوان یک زمینه ی پژوهشی که قصد دارد تمام لیگاندهای ممکن برای تمام تارگت های ممکن را شناسایی کند، پدید آمده است.^{۳۹،۴۰} کموژنومیکس و مفاهیم مربوط به آن که در این جا مرور شده، در نمودار شماره ۲ به صورت شماتیک به تصویر درآمده است.

پایگاه های داده مشروح شده با فعالیت بیولوژیکی

با وجود این حقیقت که دانش کامل در مورد ادغام فضاهای مربوط به ماده ی شیمیایی و هدف، مقصودی است که به این زودی محقق نخواهد شد، در دسترس بودن داده های فعالیت های تجربی ترکیبات شیمیایی که از میان نقطه های پایانی بیولوژیکی متفاوتی غربال شده اند، قدم مهمی را در این مسیر به نمایش می گذارد. هرچند پایگاه های داده بزرگ توسط شرکت های دارویی و بیوتک به صورت داخلی ذخیره شده است، چندین پایگاه داده ترکیبات مشروح شده با فعالیت بیولوژیکی در دسترس دامنه های عمومی وجود دارد. PubChem، ChEMBL و Binding Database مثال هایی از پایگاه های داده اصلی هستند که اخیراً مرور شدند.^{۴۱} و منبع مهمی برای کاوش ارتباطات پیچیده ی لیگاند-تارگت و آشکار کردن فعالیت های بیولوژیکی بالقوه ی جدید برای مولکول هایی که در یک ارزیابی بیولوژیکی خاص غربال شده اند، هستند. پیشرفت های اخیر در ادغام و کاوش پایگاه های داده شیمیایی تفسیر شده با فعالیت بیولوژیکی، توسط پروژه Open Pharmacological Concept Triple Store the PharmaTrek web explorer^{۴۲} (PHACTS) (<http://cgl.imim.es/pharmatrek>) نشان داده شده است.^{۴۳} هدف این نوع ابتکارات بزرگ، ایجاد و جستجوی نظام مند یک فضای ادغام شده ی داروشناسانه و ارایه ی

هدف گذاری مجدد مواد شیمیایی متفاوت با داروها

رویکردهای تجربی و/یا محاسباتی target fishing نه تنها برای داروهای تأیید شده (مثلاً برای drug repurposing)، بلکه برای سایر انواع compound libraries هم قابل استفاده است. این امر با دسترسی به compound collection های بزرگ در public domain^{۴۴} شامل پایگاه های داده مولکول های کوچک^{۴۵}، محصولات طبیعی^{۴۶}، و virtual compounds که به صورت سنتزی در دسترس قرار گرفته اند^{۴۷}، تسهیل شده است. گروه های پژوهشی در بخش صنعت یا دانشگاه می توانند در جستجوی اهداف بالقوه ی موجود در house compound libraries باشند. به عنوان مثال، combinatorial libraries یا focused libraries که در ابتدا برای اهداف مختلفی طراحی شده اند (مثلاً برای هدف گذاری مجدد focused libraries)^{۴۸}.

علاوه بر این، علاقه ی روزافزونی در جامعه ی علمی در خصوص پژوهش نظام مند برای اهداف بالقوه در محصولات طبیعی وجود دارد.^{۲۹،۳۰} برای مثال، قرن ها این امر که درمان های گیاهی یا ترکیبات استفاده شده در طب سنتی چین برای درمان بسیاری از بیماری ها مؤثر هستند، شناخته شده بود. به وجود آمدن مجموعه های بزرگی مانند پایگاه های داده طب سنتی چینی^{۳۱}، امکان جست و جوی اهداف ماده مؤثره ها را با رویکرد محاسباتی فراهم نمود.^{۳۲} تحلیل های اخیر در خصوص پیچیدگی مولکولی، تنوع ساختاری، و ویژگی های مولکولی پایگاه های داده طب سنتی چینی مشخص کرد که این مجموعه منبعی غنی از مولکول برای گسترش فضای شیمیایی سنتی مناسب از بعد دارویی است.^{۳۳} مثال مناسب دیگر، افزایش علاقه به پژوهش در خصوص نقش ترکیبات غذایی در تنظیم رخدادهای اپی ژنتیک است، که به زمینه ی پژوهشی "اپی ژنومیکس تغذیه" منتهی شده است.^{۳۴}

مواد غذایی طراحی شده تحت عنوان «به طور کلی ایمن تشخیص داده شده» (GRAS)^{۳۵} منابع جذابی برای شناسایی مولکول هایی با تأثیرات ارتقا دهنده ی سلامت و تکمیل کننده ی فضای شیمیایی داروها هستند.^{۳۶،۳۷} مواد طعم دهنده در لیست GRAS (یعنی آن هایی که دارای مواد شیمیایی مجزایی هستند)، به عنوان منبعی برای آشکار کردن ترکیبات بیو اکتیو با قابلیت های بالقوه ی سلامت محور در حال جلب توجه کردن هستند. به ویژه آن که، در حال حاضر علاقه مندی زیادی برای جستجوی منافع ثانویه ی احتمالی اجزای تشکیل دهنده ی طعم دهنده ی آن هایی که مرتبط با سلامتی

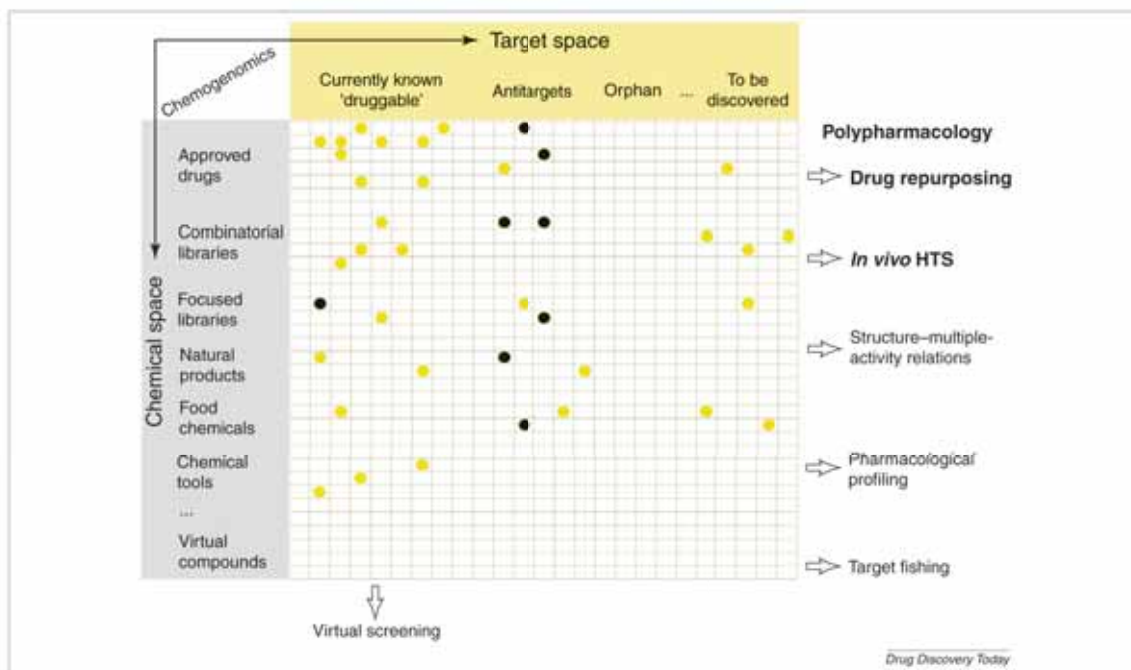


FIGURE 2

Schematic representation of the relations between the concepts reviewed in this article. The table represents the association between all possible molecules in chemical space (rows) (organized in different types of chemical library), and targets in the 'target space' (columns) (collected in different types of target). The red circles indicate that there exists a compound-target interaction, whereas the black circles denote that there is no interaction. Empty cells indicate that the intersecting compound-target interaction is not known. Abbreviation: HTS, high throughput screening.

البته با وجود به کارگیری چندین روش موفق غربالگری، این رویکردها عاری از خطا هم نیستند^{۴۴} و پیشرفت در زمینه ی روش های غربالگری محاسباتی به طور جدی ادامه دارد^{۴۵-۴۷}. Target fishing منجر به ایجاد پروفایل فارماکولوژیک جهانی یا ligand profiling شده است^{۴۰}. علاوه بر این، رویکردهای محاسباتی به منظور متصور کردن و جستجوی SAR مجموعه اطلاعات کمونژنومیکس، در حال توسعه یافتن هستند^{۴۸،۴۹}. مشابه غربالگری مجازی، پیش بینی پروفایل پلی فارماکولوژیک ترکیبات فعال بیولوژیکی بر اساس ساختار شیمیایی خود ترکیبات فعال بیولوژیکی (ligand-based method) یا بر اساس ساختار تارگت ها (structure-based method) می تواند انجام شود. روش شناسی های اختصاصی و به کارگیری موفق هر دو رویکرد، موضوع مطالعات مروری بسیاری بوده است^{۵۱-۳۹}. اخیراً رویکردهای محاسباتی و تجربی در حال ظهور هستند، که به صورت نظام مند سایر تارگت های بالقوه ی chemical probes مورد استفاده در chemical biology را مورد تحقیق و بررسی قرار می دهند^{۵۲،۵۳}.

تلاشی برای تسهیل نوآوری آزاد در تحقیقات اکتشاف دارو از جمله رویکردهای چندهدفی می باشد^{۴۲،۴۳}.

Target fishing و عرضه ی لیگاند

با وجود پایگاه های داده شیمیایی غنی در دسترس کنونی که با فعالیت بیولوژیکی تفسیر شده اند، اطلاعات تجربی فعلی در خصوص تمام ارتباطات ممکن میان فضاها شیمیایی و هدف کافی نیستند^{۴۰}. با توجه به این که سرمایه گذاری زیاد و شاید سنگینی از وقت و منابع برای ایجاد اطلاعات تجربی پوشش دهنده ی تمام ارتباطات ممکن مواد شیمیایی و فضاها تارگت مورد نیاز خواهد بود، رویکردهای محاسباتی به صورت فعال دنبال می شوند تا لیگاندهای جدیدی برای تارگت های شناخته شده (غربالگری محاسباتی یا مجازی) و یا تارگت های مشهور برای لیگاندهای شناخته شده (target fishing) شناسایی شوند (نمودار شماره ۲). رویکردهای محاسباتی مانند similarity searching، docking و مدل سازی pharmacophore مثال های کمی از تکنیک های غربالگری مجازی معروفی هستند که می توانند در انتخاب ترکیبات برای پژوهش های تجربی آتی استفاده شوند.

حذف (ADME) ضعیف و/یا ویژگی های فارماکوکینتیک می باشد^{۵۴،۵۵}. ایده ی تست کل یک بانک اطلاعاتی به صورت درون جاننداری شامل هزاران تا میلیون ها ترکیب منفرد می باشد، که هر یک در آن واحد به علت الزامات مالی و زمانی کاربردی نیستند. برای نشان دادن این عدم کاربردی بودن، آزمودن درون جاننداری بانک های اطلاعاتی mixture-based به عنوان یک رویکرد موفق کارا و سریع ظهور پیدا کرده است؛ زیرا تنها آن ترکیباتی که در مدل های بیماری از خود کارایی نشان می دهند، برای توسعه های بعدی شیمیایی و فارماکولوژیکی انتخاب می شوند (نمودار شماره ۳).^{۵۸-۵۶} غریبالگری بانک های اطلاعاتی highly dense mixture-based^{۵۸-۵۶} که نواحی کشف شده ی فضای شیمیایی سنتی مناسب از بعد دارویی را جستجو می کند،^{۳۳} پتانسیل شناسایی activity cliffs (ترکیبات شیمیایی با ساختارهای بسیار مشابه اما فعالیت بیولوژیکی کاملاً متفاوت) را افزایش می دهد و ادراکی سریع از SAR مرتبط با تارگت ها و لیدهای جدید را فراهم می نماید. رویکردهای متفاوت برای استفاده از بانک های اطلاعاتی mixture-based که با نام positional scanning libraries شناخته می شوند، در طی ۲۰ سال گذشته توسعه پیدا کرده اند. استفاده از این بانک های اطلاعاتی مرتب شده ی نظام مند، فرد را قادر می سازد تا

آزمودن درون جاننداری با توان بالای بانک های اطلاعاتی Mixture-based

به جهت کمبود اثربخشی hits شناسایی شده در HTS برون جاننداری که مکرراً مشاهده شده و پیش تر نیز مورد بحث قرار گرفت، مشخص شد که یک فرآیند ایده آل شامل تظاهرات زود هنگامی است که در مدل های مرتبط با بیماری، پیش از پیشرفت تکمیلی دارای ترکیبات منفرد درون جاننداری فعال می باشد. در حقیقت بسیاری از داروها در خلال آزمودن درون جاننداری مخلوط فرآورده ی طبیعی یا ترکیبات منفرد شناسایی شده اند. به طور جالبی چندین داروی تأیید شده بر اساس اطلاعات مدل مطلوب حیوانی بدون فهم روشنی از مکانیسم اثر دارو در سطح مولکولی توسعه پیدا کرده اند.^{۱۱} در واقع همان گونه که توسط مرینو و همکاران اشاره شده، با وجود اطلاعات علمی وسیع پیرامون اهداف داروی انسانی، فارماکوپه امروز همچنان شامل داروهای بسیاری است که با مکانیسم اثر ناشناخته ای تجویز می شوند.^{۱۱} هاوتن و همکاران تأکید فراوانی کرده اند که یک رویکرد برای بهبود تلاش های فعلی در زمینه ی اکتشاف دارو، استفاده ی مستقیم از مدل های درون جاننداری در مرحله ی اکتشاف برای شناسایی کاندیدیهایی با پروفایل بیولوژیکی مطلوب و به طور همزمان حذف ترکیباتی با جذب، انتشار، متابولیسم و

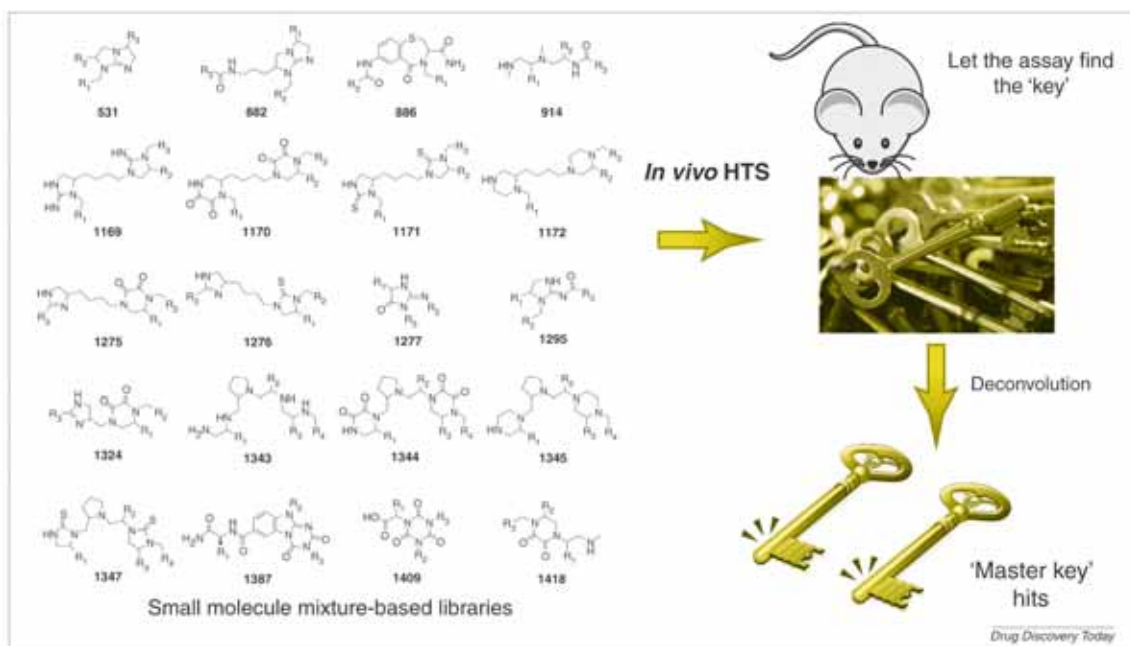
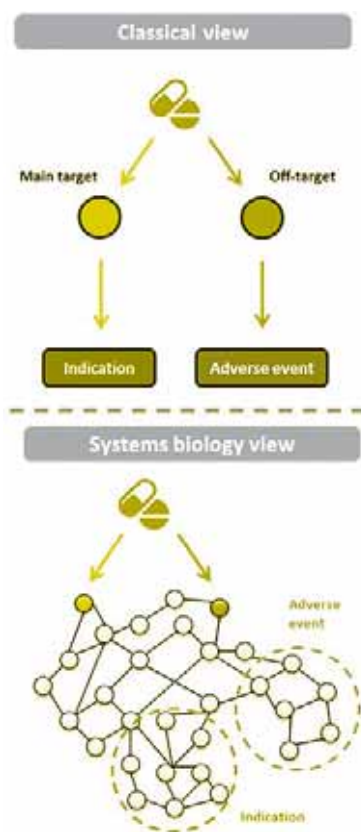


FIGURE 3

Schematic representation of *in vivo* high throughput screening (HTS) of mixture-based libraries. A representative core scaffold of mixture-based libraries is shown. The assay directly points to the hit compounds that might act through the interaction with multiple targets ('master key' compounds), which are readily identified after deconvolution.

از عوارض جانبی جلوگیری شود. در این سناریو، چالش دیگر شناسایی مجموعه ای از اهداف است که با یک تأثیر بالینی مطلوب مرتبط هستند. رویکردهای کم‌زئونمیکس تجربی و محاسباتی به صورت فعالی در حال توسعه هستند و برای شناسایی نظام مند سایر اهداف بالقوه در ترکیبات شیمیایی موجود یا مجازی به کار می روند. هدف گذاری مجدد دارو یک مثال اولیه برای کاربرد سودمندانه پلی فارماکولوژی است. ایده ی اصلی "هدف گذاری مجدد" در جهت منافع سلامتی، می تواند به سایر بانک های اطلاعاتی شیمیایی که در ابتدا برای سایر کاربری ها مانند *focused libraries*، *GRAS chemicals* یا محصولات طبیعی طراحی شده اند، تعمیم پیدا کند. آزمودن درون جاننداری بانک های اطلاعاتی *mixture-based* یک رویکرد کارآمد برای شناسایی ترکیباتی با تأثیر مطلوب و شناسایی سریع ترکیبات شیمیایی که ممکن است به عنوان یک شاه کلید یا کلید انتخابی برای به دست آوردن روش های درمانی مؤثر و جدید عمل کنند، به نمایش می گذارد. هم چنین تکنولوژی HTS درون جاننداری امکان کشف ترکیباتی با مکانیسم عمل های جدید و شناسایی نحوه ی آمیزش سینرجیستیک ترکیباتی که به لحاظ درمانی مناسب باشد را فراهم می کند.



مجموعه ای از نمونه های مشتمل بر تعداد بیشتری ترکیب را به صورت تصاعدی به جای نمونه هایی برای شناسایی یک ترکیب فعال منفرد به کار گیرد^{۵۴}. از این گذشته، بانک های اطلاعاتی *mixture-based* به صورتی طراحی شده اند که فرد می تواند تأثیرات بالقوه ی سینرجیستیک را شناسایی کند و سپس از یک *deconvolution* تکرار شونده استفاده نماید^{۵۹} تا *compounds responsible* را شناسایی نماید. در حقیقت، این بانک های اطلاعاتی که به صورت نظام مند طراحی شده اند، به صورت ایده آل برای شناسایی تأثیرات سینرجیستیک وفق داده شده اند. بنابراین، نتیجه ی این فرآیند، شناسایی زود هنگام *lead compound* با فعالیت درون جاننداری در تلاش اکتشاف دارو است که *lead compound* های پیشرفته تری نسبت به فرآیند سنتی HTS برون جاننداری فراهم می آورد.

HTS درون جاننداری علاوه بر شناسایی *lead compound* ها با مکانیسم عمل درگیر کننده ی یک هدف منفرد شناخته شده یا چندین هدف شناخته شده، اکتشاف *lead molecule* ها با مکانیسم عمل های جدید را نیز فعال می کند. این به نوبه ی خود امکان شناسایی تارگت ها و/یا مسیرهای بیولوژیکی جدید را برای مداخلات درمانی فراهم می کند. بنابراین، HTS درون جاننداری به طور کامل توسط فعالیت کلی ترکیبات در مدل حیوانی بدون خطای از پیش تعیین شده برای روش فعالیت رهبری می شود. چندین مثال از شناسایی *lead compound* ها به روش HTS درون جاننداری در جای دیگر مرور شده است^{۵۴،۵۵،۶۰}.

ملاحظات نهایی

این حقیقت که چندین دارو تأثیر خود را از طریق برهم کنش با چندین هدف اعمال می کنند، در حال تغییر دادن پارادایم اکتشاف دارو از مدل یک دارو-یک هدف به یک رویکرد چند هدفی می باشد. در این بستر، به جای دنبال کردن ترکیبات بسیار انتخابی برای اهدافی منحصر به فرد، که کلیدهایی منفرد برای قفل های اختصاصی می باشند، هدف تغییر مسیر دادن به سمت شناسایی شاه کلیدهای ایده آلی است که برای دسترسی به یک مزیت بالینی که معمولاً با یک فرآیند بیولوژیکی پیچیده در ارتباط می باشد، به صورت انتخابی بر روی مجموعه ای از "قفل های چندتایی" عمل می کند. البته شاه کلید نمی بایست هر قفلی (آنتی تارگت ها) را باز کند تا



REFERENCES

- 1 Fischer, E. (1894) Einfluss der Configuration auf die Wirkung der Enzyme. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 27, 2985–2993
- 2 Maggiora, G. (2011) The reductionist paradox: are the laws of chemistry and physics sufficient for the discovery of new drugs? J. Comput. Aided Mol. Des. 25, 699–708
- 3 Houghten, R. A. et al. (1999) Mixture-based synthetic combinatorial libraries. J. Med. Chem. 42, 3743–3778
- 4 Medina-Franco, J. L. et al. (2008) Visualization of the chemical space in drug discovery. Curr. Comput. Aided Drug Des. 4, 322–333
- 5 Roy, A. et al. (2010) Open access high throughput drug discovery in the public domain: a Mount Everest in the making. Curr. Pharm. Biotechnol. 11, 764–778
- 6 Congreve, M. et al. (2005) Structural biology and drug discovery. Drug Discov. Today 10, 895–907
- 7 Paolini, G. V. et al. (2006) Global mapping of pharmacological space. Nat. Biotechnol. 24, 805–815
- 8 Hopkins, A. L. (2008) Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery. Nat. Chem. Biol. 4, 682–690
- 9 Medina-Franco, J. L. et al. (2011) Multitarget structure-activity relationships characterized by activity-difference maps and consensus similarity measure. J. Chem. Inf. Model. 51, 2427–2439
- 10 Müller, G. (2003) Medicinal chemistry of target family-directed masterkeys. Drug Discov. Today 8, 681–691
- 11 Merino, A. et al. (2010) Drug profiling: knowing where it hits. Drug Discov. Today 15, 749–756
- 12 Ashburn, T. T. and Thor, K. B. (2004) Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. Nat. Rev. Drug Discov. 3, 673–683
- 13 Aube, J. (2012) Drug repurposing and the medicinal chemist. ACS Med. Chem. Lett. 3, 442–444
- 14 Duenˆas-Gonzˆalez, A. et al. (2008) The prince and the pauper. A tale of anticancer targeted agents. Mol. Cancer 7, 82
- 15 Ekins, S. et al. (2011) In silico repositioning of approved drugs for rare and neglected diseases. Drug Discov. Today 16, 298–310
- 16 Loging, W. et al. (2011) Cheminformatic/bioinformatic analysis of large corporate databases: application to drug repurposing. Drug Discov. Today Ther. Strateg. 8, 109–116
- 17 Oprea, T. I. and Mestres, J. (2012) Drug repurposing: far beyond new targets for old drugs. AAPS J. 14, 759–763
- 18 Lipinski, C. A. (2011) Drug repurposing. Drug Discov. Today Ther. Strateg. 8, 57–59
- 19 Clemons, P. A. (2004) Complex phenotypic assays in high-throughput screening. Curr. Opin. Chem. Biol. 8, 334–338
- 20 Gilbert, I. H. et al. (2011) Finding new hits in neglected disease projects: target or phenotypic based screening? Curr. Top. Med. Chem. 11, 1284–1291
- 21 Lu, Q. et al. (2012) Perspectives on the discovery of small-molecule modulators for epigenetic processes. J. Biomol. Screen. 17, 555–571
- 22 Montolio, M. et al. (2012) Identification of small molecule inhibitors of amyloid induced neuronal apoptosis acting through the imidazoline I2 receptor. J. Med. Chem. 55, 9838–9846
- 23 Laggner, C. et al. (2012) Chemical informatics and target identification in a zebrafish phenotypic screen. Nat. Chem. Biol. 8, 144–146
- 24 Barbosa, A. J. M. and Del Rio, A. (2012) Freely accessible databases of commercial compounds for high-throughput virtual screenings. Curr. Top. Med. Chem. 12, 866–877
- 25 Irwin, J. J. and Shoichet, B. K. (2005) ZINC – a free database of commercially available compounds for virtual screening. J. Chem. Inf. Model. 45, 177–182
- 26 Yongye, A. B. et al. (2012) Molecular scaffold analysis of natural products databases in the public domain. Chem. Biol. Drug Des. 80, 717–724
- 27 Raymond, J. –L. et al. (2010) Chemical space as a source for new drugs. MedChemComm 1, 30–38
- 28 Lopez-Vallejo, F. et al. (2011) Integrating virtual screening and combinatorial

- chemistry for accelerated drug discovery. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* 14, 475–487
- 29 Rollinger, J.M. (2009) Accessing target information by virtual parallel screening—the impact on natural product research. *Phytochem. Lett.* 2, 53–58
- 30 Lauro, G. et al. (2011) Inverse virtual screening of antitumor targets: pilot study on a small database of natural bioactive compounds. *J. Nat. Prod.* 74, 1401–1407
- 31 Chen, C.Y.-C. (2011) TCM Database@Taiwan: the world's largest traditional chinese medicine database for drug screening in silico. *PLoS ONE* 6, e15939
- 32 Tsai, T.-Y. et al. (2011) iScreen: world's first cloud-computing web server for virtual screening and de novo drug design based on TCM database@Taiwan. *J. Comput. Aided Mol. Des.* 25, 525–531
- 33 Lo'pez-Vallejo, F. et al. (2012) Expanding the medicinally relevant chemical space with compound libraries. *Drug Discov. Today* 17, 718–726
- 34 Szarc vel Szic, K. et al. (2010) Nature or nurture: let food be your epigenetic medicine in chronic inflammatory disorders. *Biochem. Pharmacol.* 80, 1816–1832
- 35 Burdock, G.A. et al. (2006) The importance of GRAS to the functional food and nutraceutical industries. *Toxicology* 221, 17–27
- 36 Scalbert, A. et al. (2011) Databases on food phytochemicals and their health promoting effects. *J. Agric. Food Chem.* 59, 4331–4348
- 37 Medina-Franco, J.L. et al. (2012) Chemoinformatic analysis of GRAS (Generally Recognized as Safe) flavor chemicals and natural products. *PLoS ONE* 7, e50798
- 38 Lo'pez-Vallejo, F. et al. (2011) Computational methods for the discovery of mood disorder therapies. *Expert Opin. Drug Discov.* 6, 1227–1245
- 39 Jacoby, E. (2011) Computational chemogenomics. *Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.* 1, 57–67
- 40 Rognan, D. (2010) Structure-based approaches to target fishing and ligand profiling. *Mol. Inf.* 29, 176–187
- 41 Nicola, G. et al. (2012) Public domain databases for medicinal chemistry. *J. Med. Chem.* 55, 6987–7002
- 42 Williams, A.J. et al. (2012) Open PHACTS: semantic interoperability for drug discovery. *Drug Discov. Today* 17, 1188–1198
- 43 Carrascosa, M.C. et al. (2012) PharmaTrek: a semantic web explorer for open innovation in multitarget drug discovery. *Mol. Inf.* 31, 537–541
- 44 Scior, T. et al. (2012) Recognizing pitfalls in virtual screening: a critical review. *J. Chem. Inf. Model.* 52, 867–881
- 45 Ripphausen, P. et al. (2011) State-of-the-art in ligand-based virtual screening. *Drug Discov. Today* 16, 372–376
- 46 Sanders, M.P.A. et al. (2012) Comparative analysis of pharmacophore screening tools. *J. Chem. Inf. Model.* 52, 1607–1620
- 47 Cheng, T.J. et al. (2012) Structure-based virtual screening for drug discovery: a problem-centric review. *AAPS J.* 14, 133–141
- 48 Lounkine, E. et al. (2012) Chemotography for multi-target sar analysis in the context of biological pathways. *Bioorg. Med. Chem.* 20, 5416–5427
- 49 Yongye, A.B. and Medina-Franco, J.L. (2012) Data mining of protein-binding profiling data identifies structural modifications that distinguish selective and promiscuous compounds. *J. Chem. Inf. Model.* 52, 2454–2461
- 50 Koutsoukas, A. et al. (2011) From in silico target prediction to multi-target drug design: current databases, methods and applications. *J. Proteomics* 74, 2554–2574
- 51 Jenkins, J.L. (2012) Large-scale QSAR in target prediction and phenotypic HTS assessment. *Mol. Inf.* 31, 508–514
- 52 Gregori-Puigjané, E. et al. (2012) Identifying mechanism-of-action targets for drugs and probes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 109, 11178–11183
- 53 Antolín, A.A. et al. (2012) Identification of Pim kinases as novel targets for PJ34 with confounding effects in PARP biology. *ACS Chem. Biol.* 7, 1962–1967
- 54 Houghten, R. et al. (2006) In vitro and direct in vivo testing of mixture-based combinatorial libraries for the identification of highly active and specific opiate ligands. *AAPS J.* 8, E371–E382
- 55 Carroll, F.I. and Houghten, R.A. (2009) From rapid in vitro screening to rapid in vivo screening in the drug discovery process. *Neuropsychopharmacology* 34, 251–252
- 56 Pinilla, C. et al. (2003) Advances in the use of synthetic combinatorial chemistry: mixture-based libraries. *Nat. Med.* 9, 118–122
- 57 Houghten, R.A. et al. (2008) Strategies for the use of mixture-based synthetic combinatorial libraries: scaffold ranking, direct testing, in vivo, and enhanced deconvolution by computational methods. *J. Comb. Chem.* 10, 3–19
- 58 Armishaw, C.J. et al. (2010) A synthetic combinatorial strategy for developing aconotoxin analogs as potent $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor antagonists. *J. Biol. Chem.* 285, 1809–1821
- 59 Pinilla, C. et al. (1992) Rapid identification of high-affinity peptide ligands using positional scanning synthetic peptide combinatorial libraries. *Biotechniques* 13, 901–905
- 60 Reilley, K. et al. (2010) Identification of two novel, potent, low-liability antinociceptive compounds from the direct in vivo screening of a large mixture-based combinatorial library. *AAPS J.* 12, 318–329