

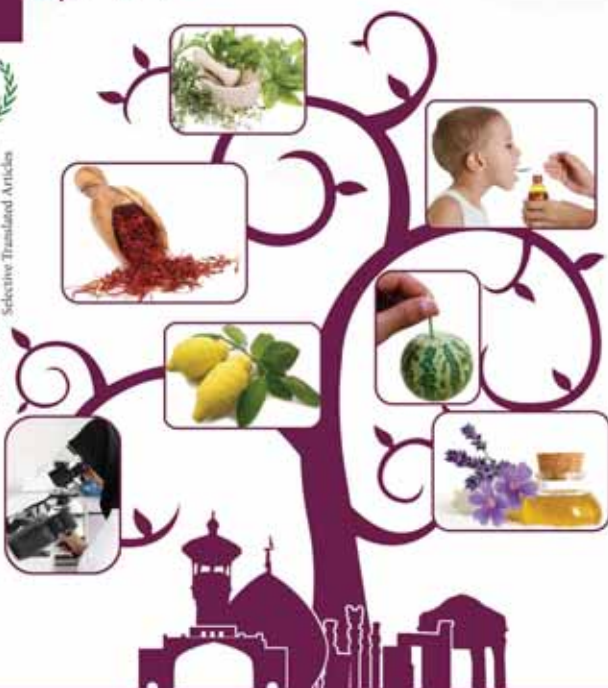
گورستان

فصلنامه‌ی گزیده‌ی مقالات
طب سنتی و تاریخ پزشکی



مجلات طب سنتی و تاریخ پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی شیراز

Traditional Medicine & History of Medicine
Selective Translated Articles

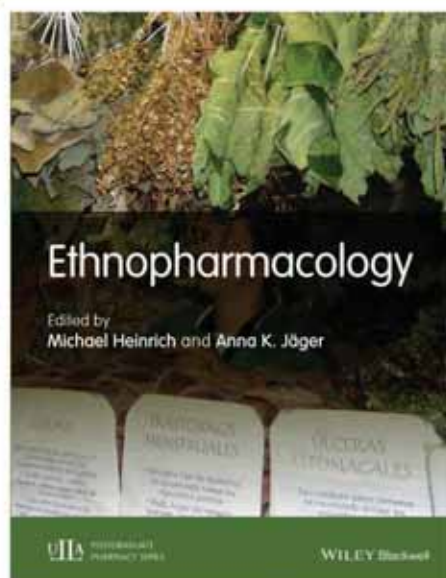


Traditional Medicine & History of Medicine

A Quarterly Publication by Shiraz University of Medical Sciences (Summer 2016)

کتاب داروشناسی قومی (Ethnopharmacology)

داروشناسی قومی یکی از علوم در حال رشد در جهان است که موضوعات متنوع بسیاری را در بر می گیرد. این علم، تحقیقات علوم طبیعی بر روی گیاهان با خواص دارویی، آروماتیک و سَمی را با مطالعات اجتماعی-فرهنگی پیوند می زند و غالباً با توسعه و کشف داروهای جدید همراه بوده است. کتاب داروشناسی قومی که در سال ۲۰۱۵ به چاپ رسیده است، شامل سه بخش اصلی می باشد که با شرح مختصری از تاریخچه، روش های داروشناسی قومی، نقش حفاظت از مالکیت معنوی، رویکردهای تحلیلی کلیدی، نقش داروشناسی قومی در آموزش های اولیه و کمکی و موضوعات پیرامون محیط زیست و تنوع زیستی آغاز می گردد. بخش دوم به نقش داروشناسی قومی در درمان های مدرن در شرایط مختلفی از جمله اختلالات سیستم عصبی مرکزی، سرطان، سلامت استخوان ها و مفاصل، و بیماری های انگلی می پردازد. بخش پایانی نیز به دیدگاه های منطقه ای در تمام قاره ها اختصاص یافته و یک ارزیابی بسیار پیشرفته از وضعیت تحقیقات داروشناسی قومی در سراسر جهان را ارائه نموده است. این کتاب دارای نتیجه گیری جامع و انتقادی از آخرین پیشرفت ها در زمینه ی داروشناسی قومی می باشد. دانشمندان بسیار سرشناسی در این علم از کشورهای مختلف در نگارش این کتاب شرکت داشته اند و با توجه به این که طیف وسیعی از موضوعات از جمله داروشناسی قومی، گیاه شناسی قومی، تحقیقات پیرامون گیاهان دارویی و محصولات طبیعی را شامل می شود، برای محققین و دانشجویان بسیار ارزشمند می باشد.



عناوین مقالات

اثربخشی عصاره‌ی آبی خشک شده در خلأ و سرما اسطوخودوس در مقایسه با سرترالین در درمان افسردگی
ماژور: یک کارآزمایی بالینی دو سویه کور و شاهد دار..... ۶

**Nepeta menthoides Boiss. & Buhse freeze-dried aqueous extract versus sertraline
in the treatment of major depression: A double blind randomized controlled trial**

تأثیر روغن موضعی عصاره‌ی حنظل (هندوانه ابوجهل) در نوروپاتی دردناک دیابتی: یک کارآزمایی بالینی
تصادفی سازی شده و دو سویه کور کنترل شده با دارونما..... ۱۸

**Topical Citrullus colocynthis (bitter apple) extract oil in painful diabetic neuropathy:
A double-blind randomized placebo-controlled clinical trial**

تأثیر شربت سنتی بالنگ (Citrus medica L.) بر روی سردرد میگرنی: یک کارآزمایی بالینی تصادفی سازی
شده و دو سویه کور کنترل شده با دارونما..... ۲۸

**Effect of traditional syrup from Citrus medica L. fruit juice on migraine headache:
A randomized double blind placebo controlled clinical trail**

فرمولاسیون روغن سیاه دانه (Nigella sativa) در پایه‌ی عسل و بررسی اثربخشی و ایمنی آن در سوء هاضمه‌ی
عملکردی: یک کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده و شاهد دار..... ۴۰

**Efficacy and Safety of Honey based Formulation of Nigella sativa Seed Oil in
Functional Dyspepsia: A Double Blind Randomized Controlled Clinical Trial**

تأثیر شربت گل بنفشه بر روی سرفه کودکان مبتلا به آسم: یک کارآزمایی بالینی کنترل شده و تصادفی سازی
شده‌ی دو سویه کور..... ۵۰

**The Effect of Viola odorata Flower Syrup on the Cough of Children with Asthma:
A Double-Blind, Randomized Controlled Trial**

اصول طراحی برنامه‌های آموزشی در طب سنتی..... ۵۸

Principles in Designing Traditional Medicine Education Programs

مقایسه‌ی اثربخشی و ایمنی زعفران و فلوکستین در بهبود افسردگی خفیف تا متوسط در بیماران پس از عمل
PCI: یک کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده و دو سویه کور..... ۶۶

**A randomized, double-blind, clinical trial comparing the efficacy and safety of
Crocus sativus L. with fluoxetine for improving mild to moderate depression in
post percutaneous coronary Intervention patients**

"تاریخ روشنگر مسیر آینده است": شهر سوخته و نخستین چشم مصنوعی شناخته شده..... ۷۸

**"History is the Light on the Path to (the) Future": The Burnt City, and the First
Known Artificial Eye**

مراقبت‌های دارویی در داروهای گیاهی..... ۸۶

Pharmacovigilance of herbal medicine

بررسی آگاهی و نگرش دانشجویان پزشکی ارومیه نسبت به طب مکمل و جایگزین..... ۹۸

**A Survey of Medical Students' Knowledge and Attitudes toward Complementary
and Alternative Medicine in Urmia, Iran**



اخذ موافقت قطعی مرکز تحقیقات طب سنتی و تاریخ پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز



طی نامه ی شماره ۵۰۰/۱۰۴۶/د مورخ ۱۳۹۵/۳/۱۹ آقای دکتر هاشمی وزیر بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به استناد رأی صادره در دویست و پنجاه و سومین جلسه ی شورای گسترش دانشگاه های علوم پزشکی کشور، مجوز موافقت قطعی مرکز تحقیقات طب سنتی و تاریخ پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز را صادر نمودند.

انتصاب دکتر علیرضا صالحی به عنوان رییس مرکز تحقیقات طب سنتی و تاریخ پزشکی



به موجب ابلاغ شماره ۶۵۶۷۷۳ ریاست محترم دانشگاه علوم پزشکی شیراز دکتر علیرضا صالحی از تاریخ ۱۳۹۵/۳/۳ به سمت ریاست مرکز تحقیقات طب سنتی و تاریخ پزشکی منصوب گردیدند. ایشان از اعضای مؤسس مرکز تحقیقات طب سنتی و تاریخ پزشکی بوده و از ابتدای فعالیت آن به عنوان قائم مقام ریاست مرکز فعالیت نموده اند.

اثربخشی عصاره ی آبی خشک شده در خلأ و سرما اسطوخودوس در مقایسه با سرتالین در درمان افسردگی ماژور: یک کار آزمایی بالینی دو سویه کور و شاهد دار

Nepeta menthoides Boiss. & Buhse freeze-dried aqueous extract versus sertraline in the treatment of major depression: A double blind randomized controlled trial

Journal of Complementary Therapies in Medicine(2016).

Sepideh Kolouri, Ali Firoozabadi, Alireza Salehi, Mohammad M. Zarshenas, Seyed Ali Dastghei, Mojtaba Heydari, Hossein Rezaeizadeh.

ترجمه: دکتر سپیده کلوری

چکیده

پیش زمینه: افسردگی شایع ترین اختلال روانی در کل جهان به حساب می آید. درمان های رایج افسردگی اغلب عوارض جانبی مهمی ایجاد می کنند. این عوارض جانبی در درمان های مرسوم، محققین را بر آن داشته تا به بررسی گزینه های جایگزین نظیر درمان های مکمل و سنتی به عنوان راه حلی برای این مشکل بپردازند.

اهداف: هدف از این مطالعه، مقایسه ی اثربخشی سرتالین و عصاره ی آبی خشک شده در خلأ و سرما اسطوخودوس در درمان افسردگی ماژور بود.

طراحی و روش اجرا: تعداد ۷۲ بیمار از فروردین تا شهریور ماه ۱۳۹۴ از دو مرکز درمانی روان پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، که دارای معیارهای افسردگی ماژور بر مبنای مصاحبه ی ساختارمند تعریف شده در پنجمین راهنمای تشخیصی و آماری اختلالات روانی (DSM-V) بودند، در یک کار آزمایی بالینی دو بازویی تصادفی سازی شده و دو سویه کور شاهد دار شرکت داده شدند.

مداخله: بیماران به طور تصادفی در طول چهار هفته سرتالین یا اسطوخودوس دریافت کردند.

سنجش نتایج: بیماران از لحاظ نمرات پرسشنامه ی افسردگی بک و عوارض جانبی شایع در ابتدای مطالعه، هفته های دوم و چهارم و هم چنین دو هفته ی پس از اتمام مداخله (هفته ی ششم) مورد بررسی قرار گرفتند.

نتایج: میانگین تغییرات در نمرات پرسشنامه ی افسردگی بک در گروه اسطوخودوس به طور معناداری از نظر کاهش نمره ی افسردگی نسبت به گروه شاهد متفاوت بود ($P \leq 0.001$). میزان بازگشت علائم در دو هفته پیگیری پس از مداخله، در گروه اسطوخودوس پایین تر بود ($P \leq 0.001$).

نتیجه گیری: اسطوخودوس ممکن است اثرات مفیدی در کنترل خلق بیماران مبتلا به افسردگی ماژور داشته باشد. استفاده از این گیاه و ادامه ی اثرات ضد افسردگی و تأخیر در بازگشت علائم افسردگی، می تواند ارزشمند در نظر گرفته شود.

واژگان کلیدی: اختلالات افسردگی ماژور، طب گیاهی، اسطوخودوس، طب سنتی ایرانی



دکتر آرش مولا
متخصص اعصاب و روان
استادیار گروه روان پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی شیراز



ضد افسردگی زعفران را نشان داده اند.^۵ این مسأله می تواند نوید بخش راه جدیدی در درمان افسردگی و گشاینده ی مطالعات بیشتر بر روی سایر داروهای سنتی در درمان افسردگی ماژور باشد.

مطالعه ی حاضر، یک کار آزمایی بالینی دو سویه کور می باشد که به مقایسه ی داروی سنتی اسطوخودوس با سرتراپین، یکی از داروهای ضد افسردگی رایج در درمان افسردگی ماژور می پردازد. نتایج این پژوهش نشان دهنده ی برتری داروی اسطوخودوس بر سرتراپین می باشد. در مورد این پژوهش بایستی به نکات زیر توجه شود:

اولاً مطالعه ی حاضر تنها بر روی دو گروه حدوداً سی و پنج نفری از بیماران انجام شده است، پس مطالعات بزرگ تر با تعداد نمونه های بیشتر لازم است تا بتواند این نتایج را تأیید نماید. ثانیاً بیماران در این مطالعه تنها چهار هفته داخل مطالعه بوده اند و بالطبع برای به دست آوردن نتایج قابل اعتمادتر، لازم است مطالعات با مدت بیشتر و طولانی تر انجام شود. یکی از نقدهایی که در مورد مطالعات اثربخشی زعفران در درمان افسردگی ماژور مطرح است، محدود بودن این مطالعات به کشور ما ایران است و توصیه شده است که این مطالعات در سایر نقاط دنیا نیز انجام شود. در مورد این مطالعه نیز همین بحث مطرح است.

به طور خلاصه چنین می توان نتیجه گیری کرد که اگرچه مطالعات بر روی داروهای سنتی در درمان اختلال افسردگی ماژور نوید بخش هستند، اما برای اعتماد بیشتر به این داروها لازم است مطالعات بزرگ تر، طولانی تر و چند مرکزی در مورد اثربخشی آن ها انجام شود.

اختلال افسردگی ماژور یکی از سخت ترین و شایع ترین بیماری های روان پزشکی است که بر روی سلامت عمومی و عملکردهای شخصی، اجتماعی و شغلی افراد تأثیر گذار است.^۱ با وجود تولید داروهای جدید ضد افسردگی و گسترش درمان های زیستی، بین یک تا دو سوم افراد با اختلال افسردگی ماژور، به درمان های رایج کنونی پاسخ مناسب نشان نمی دهند و مقاوم به درمان می گردند.^۲ در سال های اخیر، توجه ویژه ای به تولید و توسعه ی داروهای مکمل برای درمان بیماران با اختلال افسردگی ماژور شده است.

در مواردی که اختلال افسردگی ماژور مقاوم می گردد، از راهکارهای مختلفی جهت تقویت اثر داروهای ضد افسردگی استفاده می شود. اضافه کردن داروهای ضد جنونی یا تثبیت کننده ی خلق به داروهای ضد افسردگی رایج، یکی از روش های تقویت اثر داروهای ضد افسردگی می باشد.^۳ برخی دیگر از مطالعات، اضافه کردن فولیک اسید یا هورمون های تیروئیدی به درمان های ضد افسردگی رایج را به عنوان راهکارهای جایگزین برای تقویت اثر داروهای ضد افسردگی نشان داده اند.^۴

با توجه به چالش هایی که در درمان بیماران با افسردگی ماژور با داروهای ضد افسردگی رایج وجود دارد، بررسی اثرات ضد افسردگی داروهای سنتی می تواند در این مسیر کمک کننده باشد. از طرف دیگر، داروهای سنتی از نظر فرهنگی نیز در جامعه پذیرش بهتری دارند. در میان داروهای سنتی برای درمان افسردگی، بیشتر از همه بر روی زعفران مطالعه شده است. کار آزمایی های بالینی متعددی اثر

منابع:

- 1.Hasin DS,Goodwin RD,Stinson PS,Grant BF.Epidemiology of major depressive disorder: results from the national epidemiologic survey on alcoholism and related conditions. Arch Gen Psychiatry. 2006; 62:1097–1106.
- 2.Berlim MT,Fleck MP,Turecki G.Current trends in the assessment and somatic treatment of resistant/refractory major depression:an overview. Ann Med.2008;40(2):149–59.
- 3.Mowla A,Koredeh E.Topiramate Augmentation in patients with resistant major depressive disorder:A double –blind placebo–controlled clinical trial.Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.2011; 35:970–3.
- 4.Sarris J,Murphy J,Mischoulon D,Papakostas GI,Fava M,Berk M,Ng CH.Adjunctive Nutraceuticals for Depression:A Systematic Review and Meta–Analyses. Am J Psychiatry.2016 Apr 26:appiajp201615091228.
- 5.Mazidi M,Shemshian M,Mousavi SH,Norouzy A,Kermani T,Moghiman T,et al.A double–blind,randomized and placebo–controlled trial of Saffron (Crocus sativus L.)in the treatment of anxiety and depression. J Complement Integr Med.2016; 13(2):195–9.

۱- پیش زمینه

افسردگی ماژور یکی از شایع ترین اختلالات افسردگی است، که با داشتن حداقل دو هفته علایمی چون خلق افسرده یا عدم لذت بردن و چهار یا بیش از چهار نوع اختلال از جمله اختلال تفکر، اختلال شناخت، اختلال خواب، اختلال اشتها، اختلال در انرژی روزانه یا فعالیت های روانی - حرکتی همراه است.^{۱،۲} پیش بینی شده است که افسردگی ماژور تا سال ۲۰۲۰ به عنوان دومین بیماری ناتوان کننده در جهان به شمار آید.^{۳،۴}

شیوع اختلالات افسردگی ماژور (MDD) در طول زندگی هر فرد تقریباً ۱۷٪ است، که این مقدار در مردان ۱۲/۷٪ و در زنان ۲۱/۳٪ می باشد.^{۱،۵} شیوع افسردگی ماژور در ایران طیف گسترده ای بین ۶ تا ۷۵ درصد از جمعیت های مختلف را در بر می گیرد. افسردگی ماژور در زنان دو برابر مردان اتفاق می افتد.^۶ بیش ترین سن شیوع آن ۱۸-۲۹ سال است، که پر بارترین دوران زندگی هر فرد می باشد. افسردگی ماژور می تواند موجب افت عملکرد در فعالیت های فردی و اجتماعی و افزایش تمایل به خودکشی گردد. بنابراین می تواند بار بزرگ روانی - اجتماعی - اقتصادی را به جوامع تحمیل نماید.^۴

اگر چه علت دقیق افسردگی شناخته شده نیست، اما عوامل متعدد بیولوژیک، نورولوژیک، ایمونولوژیک، هورمونی، ژنتیکی و عوامل روانی - اجتماعی را در آن دخیل می دانند.^{۷-۹} رویکردهای درمانی متعددی برای درمان افسردگی ماژور به کار رفته است.^{۱۰،۱۱} از میان آن ها، داروهای ضد افسردگی بیش ترین مصرف را دارند.^{۹،۱۲} اما عوارض جانبی آن ها می تواند منجر به عدم تحمل و کاهش اثرات درمانی در بیماران و پایین آمدن ظرفیت پذیرش آن ها گردد.^{۱۳} مهار کننده های اختصاصی باز جذب سروتونین (SSRIs) از شایع ترین و معروف ترین داروهای ضد افسردگی هستند، که در درمان تعداد زیادی

از اختلالات روان پزشکی به طور گسترده ای مورد استفاده قرار می گیرند. اثربخشی، قابل تحمل بودن و ایمنی عمومی مهار کننده های باز جذب سروتونین، آن ها را به اولین خط درمان در بیماران با افسردگی ماژور تبدیل کرده است. اثرات انتخابی این داروها باعث خفیف تر شدن نسبی عوارض جانبی آن ها شده است.^{۱۴،۱۵} بیش ترین عوارض این گروه دارویی، اختلالات جنسی و خواب آلودگی است. عوارض جانبی دیگر از جمله افزایش وزن و بی خوابی شبانه در درجه ی بعدی شیوع قرار می گیرند. تداخلات دارویی از مسایل مهم دیگری است که بایستی در تجویز این گروه دارویی در نظر گرفته شود.

اثرات مهار کننده گسی SSRI ها بر روی آنزیم های سیتوکروم P450 کبد ممکن است بر روی متابولیسم سایر داروها تأثیر گذار باشد، که بایستی این نکته در تداخلات دارویی در نظر گرفته شود.^{۱۴،۱۶} از میان مهار کننده های باز جذب سروتونین، سرترالین انتخاب خوبی برای شروع درمان در بیماران با افسردگی ماژور است. از لحاظ عوارض دارویی آنتی کولینرژیک، خواب آلودگی و طولانی شدن زمان QT (ECG) با این دارو کمتر دیده می شود.^{۱۷-۱۹} در مواردی که تداخلات دارویی مطرح باشند نیز سرترالین انتخاب خوبی است، چرا که اثرات مهار کننده گسی کمتری بر روی آنزیم های کبدی دارد.^{۱۴} البته لازم به ذکر است که تحقیقات متعددی بر روی داروهای ضد افسردگی با عوارض کمتر در حال انجام است.^{۲۰}

اخیراً استفاده از طب مکمل و جایگزین به ویژه در بیماری های شایع روان پزشکی به طور قابل توجهی افزایش یافته است.^{۲۱،۲۲} یکی از شاخه های مهم این طب، گیاه درمانی است که علاقه ی برخی گروه ها نسبت به آن در حال افزایش است.^{۲۳-۲۵}

اسطوخودوس (از خانواده لابیاسه) یکی از گیاهان دارویی امیدبخش با اثرات مثبت بر روی سیستم عصبی است. اثرات



تسکینی، ضد درد، محرک شناختی، بازسازی کنندگی اعصاب و هم چنین اثرات محاذت نورونی آن در مطالعات حیوانی مختلفی مورد بررسی قرار گرفته است.^{۲۶،۲۷} اگر چه مکانیسم اثر آن نه در مطالعات طب سنتی و نه در مطالعات طب رایج به وضوح در این مطالعات مشخص نشده است، اما این مطلب که یک گیاه با مزاج گرم می تواند در بیماری های متعدد عصبی و روانی مؤثر باشد، توسط تعدادی از دانشمندان طب ایرانی مانند رازی (۹۲۵-۸۶۵ پس از میلاد)، علی ابن عباس اهوازی (۹۸۲-۹۴۹ پس از میلاد) و ابو علی سینا (۱۰۳۷-۹۷۰ پس از میلاد) بارها بیان شده است.^{۲۸،۳۰} با این وجود، با در نظر گرفتن متابولیت های ثانویه ی این گیاه از جمله فنول ها، فلاونوئیدها و ترپنوئیدها، مکانیسم های متعددی را برای عملکرد آن می توان فرض کرد.^{۳۱}

بر اساس اطلاعات به دست آمده، تنها یک مطالعه ی بالینی توسط دکتر فیروز آبادی و همکارانش در سال ۲۰۱۴ بر روی اثر ضد افسردگی گیاه اسطوخودوس به عنوان یک درمان کمکی در کنار سایر داروهای روان پزشکی وجود دارد، که اثرات مفید کمکی این گیاه را در درمان افسردگی نشان می دهد.^{۱۰} با توجه به تاریخچه ی استفاده از این گیاه در متون سنتی ایران، اثرات نورو فارماکولوژیک آن و نتایج مثبت بالینی پیشین به عنوان یک درمان کمکی در افسردگی، این مطالعه با هدف ارزیابی اثربخشی عصاره ی آبی خشک شده در خلأ و سرما اسطوخودوس به عنوان یک درمان تک دارویی در مقایسه با سرتراپین در درمان بیماران مبتلا به افسردگی ماژور انجام شد.^{۱۷}

۲- روش ها

۲-۱- ملاحظات اخلاقی

پروتکل موجود در این آزمون با بیانیه ی هلسینکی (نسخه ۱۹۸۹) مطابقت داشته و توسط کمیته ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شیراز با کد اخلاق ۷۴۴۰-۹۴۷۰-CT مورد تأیید قرار گرفت و در مرکز ثبت کارآزمایی های بالینی با شماره IRCT2015031521469N1 ثبت شد.

۲-۲- موقعیت مطالعه

مطالعه در دو مرکز درمانی روان پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز (درمانگاه حافظ و درمانگاه امام رضا) از فروردین تا شهریور ۱۳۹۴ انجام شد.

۲-۳- بیماران و طراحی مطالعه

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی دو بازویی تصادفی سازی شده و دو سویه کور بود، که به طور موازی در مدت شش هفته به صورت تصادفی سازی بلوکی انجام شد. بیماران بزرگسال با میانگین سنی ۶۵-۱۸ سال که به درمانگاه

روان پزشکی حافظ یا امام رضا دانشگاه علوم پزشکی شیراز مراجعه کرده بودند، در این مطالعه شرکت داده شدند. افسردگی ماژور بیماران بر اساس پرسشنامه ی افسردگی بک (که نسخه ی فارسی آن به لحاظ اعتبار در مطالعات پیشین تأیید شده بود)^{۳۲،۴۰} و هم چنین معیارهای پنجمین راهنمای تشخیصی و آماری اختلالات روانی (DSM-V) توسط حداقل دو روان پزشک مورد تأیید قرار می گرفت. سایر معیارهای ورود به مطالعه شامل موارد زیر بود: نداشتن سایر بیماری های بالینی که منجر به افسردگی می شوند (مانند کم کاری تیروئید)، نداشتن بیماری های همراه مانند دیابت، بیماری های قلبی، کلیوی و کبدی، تشنج، سکت، بیماری هایی که خطر خونریزی را بالا می برند، زخم های فعال گوارشی، نداشتن سایر بیماری های روانی (مانند دمانس) یا عقب ماندگی ذهنی و باردار نبودن. بیمارانی که معیارهای ورود را داشتند و فرم رضایت آگاهانه را امضا کردند، در مطالعه وارد شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل موارد زیر بود: سایر بیماری های روان پزشکی، استفاده از سایر روش های درمانی از قبیل روان درمانی یا استفاده از سایر روش های طب مکمل و جایگزین، حساسیت به اسطوخودوس یا سایر گونه های خانواده نعناع (لامیاسه)، حساسیت به مهار کننده های باز جذب سروتونین، وابستگی به مواد یا الکل، داشتن افکار خودکشی، نیاز به شوک الکتریکی در درمان، مصرف هر گونه داروی روان پزشکی چهار هفته قبل از شروع مطالعه و بیمارانی که نیاز به مصرف دارو برای یک بیماری مزمن را داشتند. بیماران با معیارهای قابل قبول به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند: گروه A که با کپسول های اسطوخودوس درمان شدند و گروه B با کپسول های سرتراپین تحت درمان قرار گرفتند.

۲-۴- نحوه ی ساخت داروها

کپسول های خوراکی اسطوخودوس توسط دو نفر از نویسندگان مقاله در گروه فیتو فارماسوتیکال دانشکده ی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شیراز آماده شد. ابتدا گیاه خشک اسطوخودوس از بازار گیاهان دارویی شیراز خریداری شد. پس از تأیید توسط یک گیاه شناس در دانشکده ی داروسازی شیراز، یک کد شناسایی به آن اختصاص داده شد (PM-775) و یک نمونه از آن در هرباریوم گیاهان دارویی دانشکده ی داروسازی شیراز نگهداری شد. در مرحله ی بعدی، اندام های هوایی گیاه شسته شد و پس از خشک شدن پودر گردید و با آب مقطر به نسبت ۱ به ۱۰ مخلوط و به مدت ده دقیقه جوشانده شد. عصاره ی به دست آمده از صافی عبور داده شد و توسط یک دستگاه تبخیر کننده ی چرخشی تغلیظ شد. عصاره ی تغلیظ شده در دمای ۵۴- درجه ی سانتی گراد به مدت ۲۴ ساعت نگهداری شد. سپس با استفاده از یک دستگاه خشک کننده ی انجمادی در شرایط خلأ و دمای

میلی گرم از پودر عصاره ی آبی اسطوخودوس و گروه داروی استاندارد با کپسول های حاوی ۵۰ میلی گرم سرتالین تحت درمان قرار گرفتند.

به هر دو گروه در پنج روز اول درمان یک کپسول داده می شد و سپس دارو به دو کپسول افزایش می یافت؛ یک کپسول صبح قبل از صبحانه و دیگری دو ساعت قبل از خواب شب برای مدت تقریباً یک ماه. متعاقباً داروها در پایان هفته ی چهارم قطع می شدند. علت انتخاب چهار

هفته برای درمان آن بود که بهبود زودرس خلق یک عامل پیش بینی کننده ی درمان خواهد بود و در بیمارانی که پس از ۴-۶ هفته بهبود کمی نشان داده اند، بایستی قدم بعدی درمان شروع شود^{۳۸،۳۹}. بنابراین تفاوت معنادار میان اثرات درمانی و عوارض دارویی داروهای تجویز شده بعد از این مدت (چهار هفته) می تواند عامل پیش بینی کننده ی قابل اعتمادی برای اثربخشی داروها باشد. پیگیری در هفته ی ششم مطالعه به منظور مقایسه ی نتایج قطع دارو در هر دو گروه انجام شد.

شماره تماس مجری اول طرح در اختیار تمامی بیماران گذاشته شده بود و از آن ها درخواست شده بود تا در صورت بروز هر گونه عارضه در حین مصرف

دارو یا بعد از قطع آن، با وی تماس حاصل کنند. هم چنین از بیماران خواسته شده بود تا در مورد بیماری ها یا داروها (چه با نسخه ی پزشک و چه بدون نسخه) و یا حتی محصولات طبیعی و ویتامین هایی که در طول مطالعه استفاده می کردند، محقق طرح را در جریان قرار دهند.

بیماران هر دو هفته با پرسشنامه ی بک و هم چنین یک پرسشنامه ی خود اظهاری که برای ارزیابی عوارض دارویی طراحی شده بود، مورد ارزیابی قرار می گرفتند^{۳۲،۴۰}.

۲-۶- پیامدها

بیماران هر دو هفته یک بار از طریق پرسشنامه ی افسردگی بک (۲۱-موردی) مورد ارزیابی قرار می گرفتند و تغییرات میانگین نمرات در طی مطالعه به عنوان پیامد اولیه در نظر گرفته می شد.

۵۰- درجه ی سانتی گراد برای ۹۶ ساعت تصعید صورت گرفت تا از آن یک پودر نرم به دست آید. حداکثر دوز روزانه برای این گیاه بر اساس کتب سنتی ایرانی، ۸ گرم از بخش های هوایی گیاه است^{۳۳}، که تقریباً معادل ۸۰۰ میلی گرم از پودر خشک شده در خلأ و سرما بود. برای هر گروه کپسول های با سایز ۵۰۰ میلی گرم انتخاب شد. کپسول های گروه اسطوخودوس با ۴۰۰ میلی گرم عصاره ی خشک شده در خلأ و سرما اسطوخودوس و ۱۰۰ میلی

گرم نشاسته پر شد. در گروه مقابل، کپسول ها (با همان سایز و شکل و رنگ) با ۵۰۰ میلی گرم سرتالین، ۴۲۵ میلی گرم نشاسته و ۲۵ میلی گرم اسطوخودوس خام پودر شده به جهت شبیه سازی بوی کپسول ها پر شد.

برای کنترل کیفی و هم راستایی با دیگر مطالعات در این زمینه، دو بخش مرسوم یعنی محتوای تام فنل و فلاونوئید کپسول اسطوخودوس مورد ارزیابی قرار گرفتند. هم چنین کنترل میکروبی (که شامل شمارش تام میکروبی و بررسی از نظر وجود

اشریشیا کلی، استافیلوکوک اورئوس، سالمونلا تیفی موریوم، پseudomonas آئروژینوزا و کاندیدا آلبیکانس بود)، برای کپسول ها انجام شد^{۳۴}. این مطالعات کنترل میکروبی بر اساس فارماکوپه انگلستان و راهنماهای بین المللی انجام شدند^{۳۷}. از روش فولین سیو کلتو (Folin-ciocalteu) برای اندازه گیری محتوای تام فنلی استفاده شد^{۳۵}. از طرف دیگر، میزان محتوای تام فلاونوئیدی از طریق روش کالریتمتریک آلومینیوم کلراید (modified Dowd method) انجام شد^{۳۶}.

۲-۵- مداخله

بیماران به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند، به طوری که گروه داروی مورد آزمایش و گروه درمان تا حد ممکن از هر لحاظ مشابه یکدیگر بودند. گروه داروی آزمایشی با ۴۰۰



علاوه بر آن، شدت عوارض دارویی توسط یک پرسشنامه ی خود اظهاری به عنوان پیامد ثانویه مورد ارزیابی قرار گرفت.

۲-۷- عوارض جانبی بالینی

تعدادی از عوارض دارویی رایج در مهار کننده های باز جذب سروتونین از جمله بی قراری، خواب آلودگی، بی خوابی، سردرد، تغییرات اشتها، خشکی دهان، کاهش میل جنسی، تاری دید، یبوست، احتباس ادراری، تهوع و استفراغ، بثورات پوستی، خارش و دیگر عوارض از جمله عطش و مشکلات تنفسی که بیماران در طی مطالعه اظهار می کردند، در هر دو گروه سرتراپین و اسطوخودوس ارزیابی شدند^{۴۱-۴۳}. با به کار بردن یک پرسشنامه ی خود اظهاری (یک جدول که خود بیماران عدد دهی می کردند)، هر عارضه ی دارویی از ۰-۳ نمره دهی می شد (۰: بدون عارضه، ۱: عارضه ی خفیفی که مزاحمت نمی کرد، ۲: عارضه ی متوسط که خیلی خوشایند نبود، ۳: عارضه ی شدید که مزاحمت زیاد اذیت می کرد). این عوارض ممکن بود ناشی از ماهیت بیماری افسردگی نیز باشند. به همین دلیل، برای ارزیابی نتایج از مقایسه ی تفاضل عوارض هفته ی چهار و صفر استفاده شد^{۴۴}.

۲-۸- تصادفی سازی، کور سازی و پنهان سازی تخصیص

از روش تصادفی سازی غیر طبقه ای بلوکی که با استفاده از یک لیست اعداد تصادفی سازی شده با بلوک های چهار تایی تصادفی که توسط یک متخصص آمار با استفاده از برنامه ی Excel برای ۷۲ بیمار ترتیب داده شده بود، استفاده شد. هفتاد و دو بیمار با معیارهای قابل قبول به طور تصادفی به دو گروه اسطوخودوس و درمان استاندارد با SSRI (سرتراپین) به طور موازی تقسیم شدند. تخصیص بیماران توسط منشی در مانگاه که نحوه ی استفاده از لیست تصادفی سازی بلوکی را آموزش دیده بود، انجام شد. پزشکان، محققین و متخصص آمار از نحوه ی تخصیص بیماران آگاهی نداشتند. علاوه بر آن، بیماران نیز به واسطه ی یکسان بودن شکل، اندازه، رنگ و بوی کپسول ها و قوطی آن ها در هر دو گروه، از نحوه ی تخصیص دارو بی اطلاع بودند.

۲-۹- تحلیل آماری

حجم نمونه با در نظر گرفتن سطح معناداری ۰/۰۵، توان مطالعه ۸۰ درصد و ریزش احتمالی ۲۰ درصد، تعداد سی نفر برای هر گروه برآورد شد. اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار و به صورت عدد (%) به ترتیب برای متغیرهای پیوسته و اسمی نشان داده شد. عادی بودن توزیع متغیرهای پیوسته از طریق آزمون Shapiro-wilk بررسی گردید. برای تحلیل آماری از مجذور کا (برای مقایسه ی

آماري متغیرهای اسمی در ابتدای مطالعه در هر گروه)، تی تست مستقل (برای مقایسه ی متغیرهای عددی در ابتدا و برای دوره ی پیگیری بیماران بعد از درمان یعنی در هفته ۶-۴ بین دو گروه) و تحلیل واریانس اندازه گیری مکرر (repeated measure ANOVA) (برای بررسی اثر زمان-درمان در طی مطالعه و اثر گروه-زمان به ترتیب به عنوان عامل درون گروهی و عامل بین گروهی) بهره گرفته شد. مقدار ($P \leq 0.05$) معنادار در نظر گرفته شد و از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ برای تحلیل داده ها استفاده گردید.

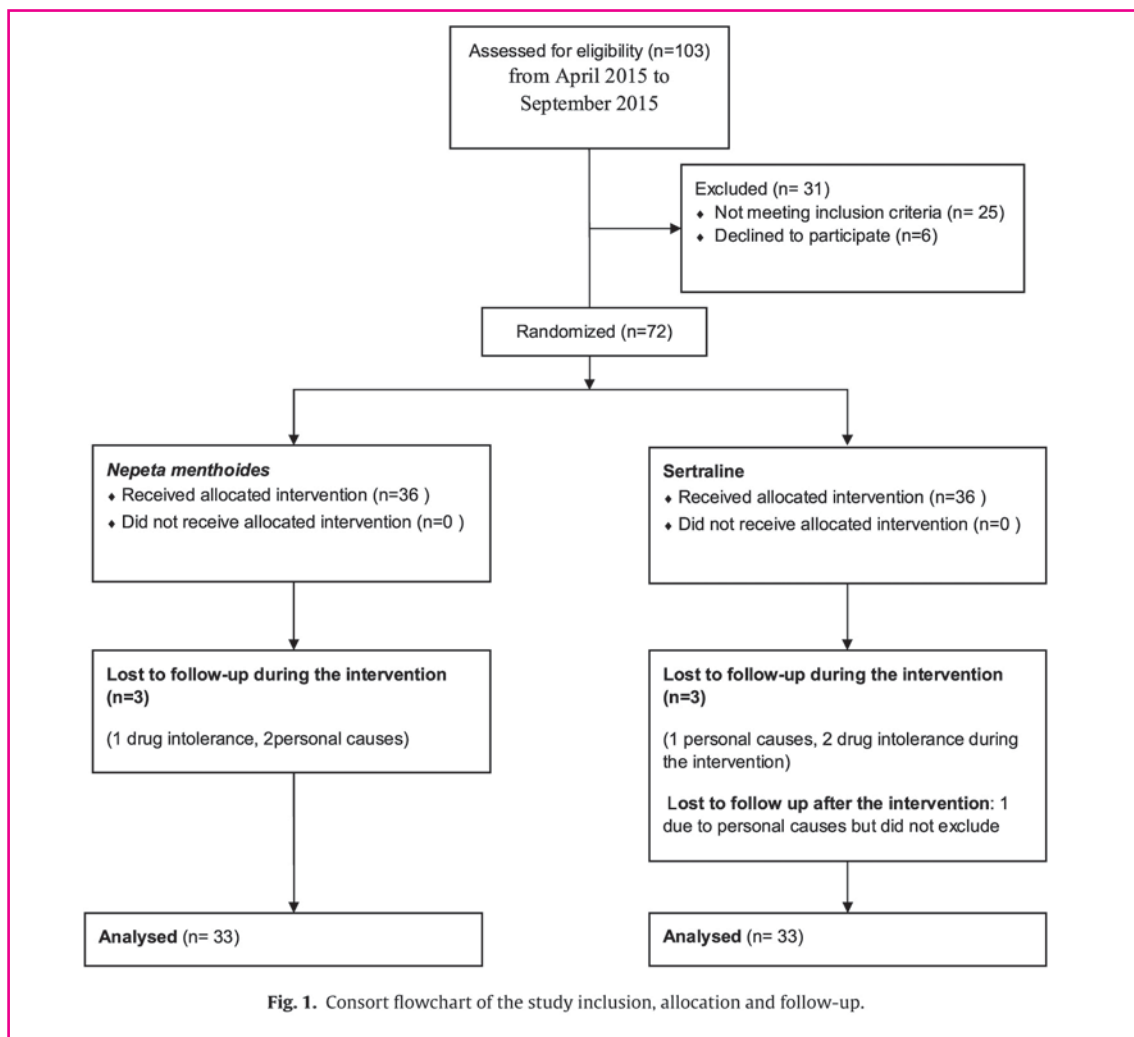
۳- نتایج

پیش از مداخله، کپسول های عصاره ی آبی خشک شده ی اسطوخودوس از نظر رشد پنج پاتوژن مهاجم استاف اورئوس، ای کلای، استرپتوکوک تافیه موریوم، پسودوموناس آئروژینوزا و کاندیدا آلیکانس هیچ موردی در محیط کشت اختصاصی مشاهده نشد. علاوه بر آن، شمارش کلی کلونی ها کمتر از ده کلونی بر روی محیط کشت بود.

محتوای تام فنلی و فلاونوئیدی هر کپسول به ترتیب $50/8 \pm 0/17$ میلی گرم گالیک اسید / گرم از عصاره و $6/77 \pm 0/04$ میلی گرم کوئرستین / گرم از عصاره بود.

از فروردین تا شهریور ماه ۱۳۹۴، از ۱۰۳ بیمار مراجعه کننده به ۲ درمانگاه روان پزشکی شیراز، ۷۲ بیمار واجد شرایط به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند، که یا داروی آزمایشی (۳۶ نفر) و یا داروی استاندارد (۳۶ نفر) دریافت کردند. نمودار شماره ۱، شاخص های بیماران در بدو ورود به مطالعه را نشان می دهد. در پیگیری ها، از بیماران در مورد این که مطابق پروتکل داده شده در مطالعه عمل کرده اند یا خیر، سؤال می شد. سه بیمار در گروه اسطوخودوس و دو بیمار در گروه سرتراپین تعدادی دوز دارویی فراموش شده داشتند، اما مدت فراموشی مصرف دارو بیش از دو روز (چهار دوز) نبود. این بیماران در گروه مربوط به خود آنالیز شدند و از مطالعه حذف نشدند. شش بیمار در دو هفته ی اول مداخله از مطالعه خارج شدند، که از داده های مربوطه جهت آنالیز خارج شدند. شصت و شش بیمار (در هر گروه ۳۳ نفر) مطالعه را به پایان رساندند. تنها یک بیمار در گروه سرتراپین به دلایل شخصی از پیگیری در هفته ی ششم خودداری نمود، اما به دلیل این که بیشتر پایش های این بیمار انجام شده بود، از مطالعه خارج نگردید.

شاخص های دموگرافیک و بالینی بیماران در بدو مطالعه در جدول شماره ۱ آورده شده اند. از میان ۶۶ شرکت کننده که مطالعه را به پایان رساندند، ۵۰ نفر (۷۵/۷۶٪) زن بودند. شانزده بیمار (۶۸/۱۸٪) در شیراز زندگی می کردند، ۳۸ نفر (۵۷/۵۸٪) در آمدی کمتر از ۳۰۰ دلار در ماه داشتند، ۴۴ نفر (۶۶/۶۷٪)



از نظر عوارض جانبی چون خواب آلودگی، بی خوابی، کاهش میل جنسی و یبوست، تفاوت معناداری بین دو گروه وجود داشت (جدول ۴).

۴- بحث

این مطالعه نشان داد که در یک دوره ی کوتاه مدت درمانی در بیماران با افسردگی ماژور که اسطوخودوس دریافت کرده بودند، در مقایسه با درمان استاندارد (سرترالین) کاهش معناداری در نمره ی پرسشنامه افسردگی بک بعد از چهار هفته درمان وجود دارد. کمتر بودن عود در گروه اسطوخودوس دو هفته بعد از قطع مداخله، از لحاظ آماری معنادار بود. از نظر عوارض دارویی تفاوت معناداری میان دو گروه وجود نداشت. در حقیقت برخی عوارض ابتدایی مانند خواب آلودگی، بی خوابی، یبوست و کاهش میل جنسی که در ابتدای مطالعه و پیش از شروع درمان وجود داشت، در گروه اسطوخودوس کاهش معناداری پیدا کرده بودند. این یافته ها تأثیر بالقوه و مفید اسطوخودوس در بیماری افسردگی ماژور را نشان می دهد.

بیکار بودند، ۲۰ نفر (۳۰/۳۰٪) مجرد بودند و ۸ نفر (۱۲/۱۲٪) شریک زندگیشان را از دست داده یا جدا شده بودند و یا به دلایل شخصی جدا از همسرشان زندگی می کردند. هیچ تفاوت معناداری در دو گروه در ابتدای مطالعه وجود نداشت (جدول ۱).

میانگین $\pm$ انحراف معیار نمرات پرسشنامه ی افسردگی بک (BDI-II) تفاوت معناداری را در دو گروه در شروع مطالعه نشان داد، اما نتایج تحلیل واریانس اندازه گیری مکرر تفاوت معناداری در نمرات پرسشنامه ی افسردگی بک در هر گروه در طول مطالعه نشان داد ($F=74.02, p<0.001$) (جدول ۲). با در نظر گرفتن اثر گروه به عنوان یک عامل بین گروهی، تفاوت معناداری میان دو گروه مشاهده شد ($F=17.6, p<0.001$) (جدول ۲، نمودار ۲).

تفاوت های میان دو گروه در دو هفته ی آخر بعد از اتمام مداخله (هفته ششم)، به طور معناداری میزان عود کوتاه مدت کمتری را بر اساس نمره پرسشنامه ی افسردگی بک در گروه اسطوخودوس نشان داد (جدول شماره ۳).

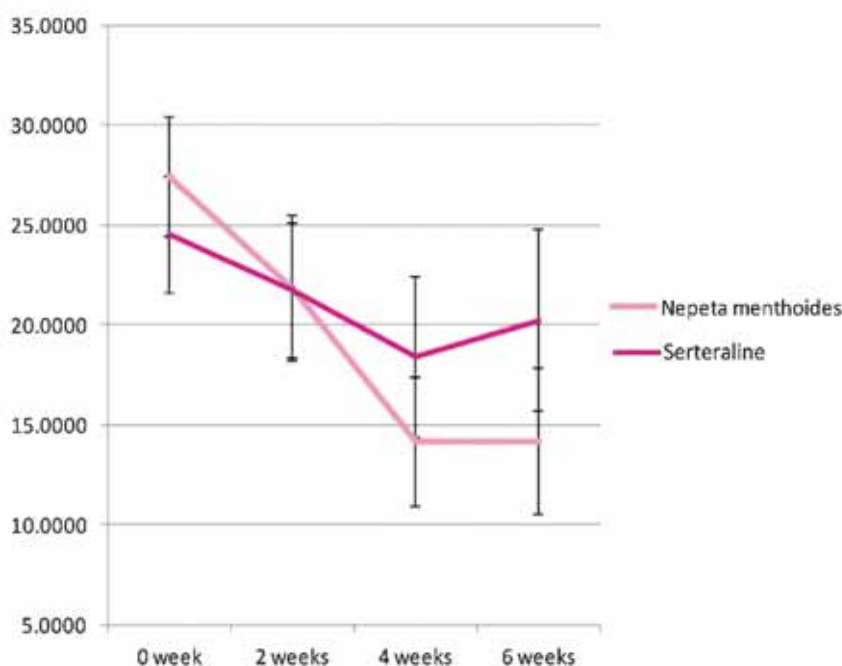


Fig. 2. Mean Depression scores in 0, 2, 4 and 6 weeks of intervention in *N. menthoides* and sertraline groups.

Table 1
Baseline demographic and clinical characteristics.

Criteria	<i>N. menthoides</i> group (n=33)	Sertraline group (n=33)	P value
Age (mean ± SD)	35.42 ± 9.40	35.12 ± 10.06	0.90
BMI (mean ± SD)	24.32 ± 4.78	24.79 ± 3.63	0.66
BDI score ^a	27.42 ± 8.77	24.51 ± 8.55	0.18
Sex n (%)			
Male	8 (24.2)	8 (24.2)	1.00
Female	25 (75.8)	25 (75.8)	
Marital status n (%)			
Single	11 (33.3)	9 (27.3)	0.86
Married	22 (66.7)	24 (72.7)	
Educational level n (%)			
Under diploma	8 (24.2)	15 (45.5)	0.15
Diploma	13 (39.4)	7 (21.2)	
Upper diploma	12 (36.4)	11 (33.3)	
Inhabitant n (%)			
Shiraz	24 (72.7)	21 (63.6)	0.43
Others	9 (27.3)	12 (36.4)	
Job n (%)			
Unemployed	19 (57.6)	25 (75.7)	0.29
Employed	14 (42.4)	8 (24.3)	
Occupational stress n (%)			
Yes	12 (36.4)	8 (24.2)	0.30
No	21 (63.6)	25 (75.8)	
Income ^b n (%)			
≤10 million R ^c	21 (63.6)	17 (51.5)	0.32
>10 million R	12 (36.4)	16 (48.5)	

^a Beck Depression Inventory score.

^b 3500R ≈ 1\$.

^c R: Rial.

بر اساس اطلاعات به دست آمده، این مطالعه اولین مقایسه ی اثربخشی عصاره ی گیاه اسطوخودوس با یک مهار کننده ی باز جذب اختصاصی سروتونین (به عنوان یک درمان استاندارد) در بیماران با اختلال افسردگی ماژور می باشد. هر چند مطالعه ی دیگری وجود دارد که به مقایسه ی اثر اسطوخودوس با دارونما به عنوان درمان کمکی در کنار داروهای رایج ضد افسردگی در درمان بیماران با افسردگی ماژور پرداخته و برتری این گیاه را نسبت به دارونما نشان می دهد.¹⁰ در مطالعه ی ذکر شده با حجم نمونه ی کم ۴۳ نفر که در آن گروه مورد مطالعه بیماران بستری بودند، گروه دارویی درمان مرسوم به کار رفته مشخص نشده بود. در حالی که در مطالعه ی حاضر، ما بیماران سرپایی را انتخاب نمودیم که شدت افسردگی آن ها اغلب خفیف تا متوسط بود. در ثانی، بیماران مورد مطالعه ی ما حداقل چهار هفته پیش از مطالعه دارویی دریافت نکرده بودند، که این اثرات تداخل داروها در این مطالعه را کاهش می داد. اگر چه طول دوره مطالعه ی پیشین (هشت هفته) طولانی تر از مطالعه ی ما بود، اما در هر دو مطالعه بیش ترین اثر درمانی پس از هفته ی دوم مداخله به ویژه در هفته ی چهارم دیده شد و نتایج این مطالعات با هم منطبق بودند.

Table 2Mean depression scores in 0, 2, 4 and 6 weeks of intervention in *N. menthoides* and sertraline groups.

Time	<i>N. menthoides</i>	Sertraline	P value from ANOVA*
Baseline (mean $\pm$ SD)	27.42 $\pm$ 8.77	24.51 $\pm$ 8.55	<0.001
2nd week (mean $\pm$ SD)	21.85 $\pm$ 10.71	21.73 $\pm$ 9.89	
4th week (mean $\pm$ SD)	14.15 $\pm$ 9.46	18.39 $\pm$ 11.80	
6th week (mean $\pm$ SD)	14.18 $\pm$ 10.72	20.25 $\pm$ 13.12	
P value from ANOVA†	<0.001	<0.001	

* p value of treatment-group interaction between two groups.

† p value of treatment-time interaction in each group.

Table 3Mean differences of BDI score in 6th week and 4th week between *N. menthoides* group and sertraline group.

Group	<i>N. menthoides</i>	Sertraline	P value
BDI score 6th week-BDI score 4th week	-13.27 $\pm$ 8.62	-6.12 $\pm$ 7.56	0.001

Table 4

Mean differences of complications before and 4 weeks after intervention.

Complications	<i>N. menthoides</i> group Mean $\pm$ SD	Sertraline group Mean $\pm$ SD	P value
Restlessness	-0.97 $\pm$ 0.98	-0.54 $\pm$ 1.31	0.13
Drowsiness	-0.88 $\pm$ 1.08	0.44 $\pm$ 1.30	<0.001*
Insomnia	-1.03 $\pm$ 0.92	-0.20 $\pm$ 0.96	<0.001*
Headache	-0.63 $\pm$ 1.09	-0.28 $\pm$ 1.08	0.18
Decrease appetite	-0.31 $\pm$ 1.08	-0.11 $\pm$ 0.95	0.40
Increase appetite	-0.11 $\pm$ 0.90	-0.19 $\pm$ 1.21	0.75
Dry mouth	-0.09 $\pm$ 0.85	0.14 $\pm$ 1.25	0.38
Decrease sexual desire	-0.46 $\pm$ 1.09	0.28 $\pm$ 1.16	0.01*
Blurred vision	-0.43 $\pm$ 0.85	-0.22 $\pm$ 0.72	0.27
Constipation	-0.37 $\pm$ 0.77	0.03 $\pm$ 0.88	0.046*
Urinary retention	-0.17 $\pm$ 0.57	0.11 $\pm$ 0.98	0.14
Nausea, vomiting	-0.34 $\pm$ 0.91	-0.06 $\pm$ 0.95	0.20
Skin rashes	0.11 $\pm$ 0.72	-0.17 $\pm$ 0.81	0.13
Itching	-0.06 $\pm$ 0.97	-0.31 $\pm$ 0.92	0.27
Thirst	-0.09 $\pm$ 1.12	-0.03 $\pm$ 1.40	0.85
Respiratory complaints	-0.09 $\pm$ 0.37	-0.06 $\pm$ 0.53	0.78

* p $\leq$ 0.05: significant decreasing of the complications in *N. menthoides* group.

خواص ضد افسردگی متابولیت های فنلی و فلاونوئیدی مختلف در فرآورده های گیاهی گوناگون را نشان داده اند^{۴۷-۴۹}.

پلی فنل ها و فلاونوئیدها فعالیت های فارماکولوژیک مختلفی همچون خواص آنتی اکسیدانی، گشاد کنندگی عروق، ضد دیابتی، ضد سرطانی و اثرات ضد افسردگی از خود نشان داده اند^{۴۸،۵۰}. ساز و کارهای متعددی از جمله افزایش محتوای بیو آمینی و اثر بر سیستم نورواندوکرینی، مهار فعالیت مونو آمین اکسیدازی، مهار باز جذب بیو آمین ها توسط سیناپتوزوم ها و اثر بر روی سیستم آنتی اکسیدانی، برای اثرات ضد افسردگی پلی فنل ها و فلاونوئیدهای مختلف بیان شده است^{۵۰،۵۱}.

محتوای پلی فنلی و فلاونوئیدی اسطوخودوس که از طریق مطالعات مختلفی به اثبات رسیده است، می تواند مسئول خواص ضد افسردگی این فرآورده ی گیاهی در این مطالعه باشد^{۵۲،۵۳}.

N. menthoides که به صورت

سنتی اسطوخودوس (یا در بازار گیاهان دارویی ایران با نام لاوندر ایرانی) خوانده می شود، به عنوان یک داروی حافظ سلامت روان تاریخچه ای کهن در نسخه های طبی قدیمی دارد. اثرات نورولوژیک فراوانی برای این گیاه در مدل های حیوانی کشف شده است. نصیری و همکارانش، اثرات ضد درد و ضد التهابی این گیاه را در موش نر گزارش کرده اند^{۲۶}. از آن جا که ارتباط دو جانبه میان افسردگی و فرایند التهابی به اثبات رسیده است^{۴۵}، عوامل با پتانسیل ضد التهابی مانند اسطوخودوس ممکن است در درمان بیماری افسردگی شانس این که به عنوان یک داروی ضد افسردگی شناخته شوند را داشته باشند. مطالعه ای دیگر نیز اثرات تسکین دهنده گی و خواب آوری عصاره ی الکلی اسطوخودوس را بر روی موش ها نشان داده است^{۴۶}. خاصیت مهار کنندگی استیل کولین استراز و فعالیت آنتی اکسیدانی اسانس آن نیز اثبات شده است^{۲۷}. با در نظر گرفتن خاصیت محافظت کنندگی عصب و هم چنین افزایش قدرت حافظه توسط اسطوخودوس، ممکن است قسمت هایی از این پازل که چگونه اسطوخودوس بر روی افسردگی اثر

دارد، مشخص گردد. با این وجود، هنوز قطعات زیادی از این پازل برای تکمیل توصیف ساز و کار های اثر اسطوخودوس به عنوان یک داروی ضد افسردگی مورد نیاز است.

اگرچه اطلاعات محدودی در مورد ترکیبات شیمیایی موجود در اندام هوایی اسطوخودوس وجود دارد، اما حضور دسته های مختلفی از متابولیت ها از جمله مونوترپن ها و سس کوئی ترپن ها (مانند لینالول و لینالیل استات) در این گیاه، ممکن است مسئول خواص ضد افسردگی آن باشد. با در نظر گرفتن طبیعت فرار این ترکیبات و هم چنین نحوه ی ساخت فرآورده در مطالعه ی حاضر، تجمع این ترکیبات در فرآورده ی نهایی ما قابل اغماض است (اثرات دارویی ما نمی تواند مربوط به این ترکیبات باشد، زیرا در فرآورده ی ما به دلیل جوشاندن، مقادیر ناچیزی از ترکیبات ذکر شده وجود دارد). از طرف دیگر، مطالعات پیشین

ساز و کار دقیق عملکرد داروهای ضد افسردگی هنوز نسبتاً ناشناخته اند، اما تداخل با سیستم انتقال دهنده ی عصبی مونو آمینی در مغز یک اصل کلی است.^{۵۴} افزایش نورآدرنالین و دوپامین توسط اسطوخودوس ممکن است نقش مهمی در اثرات فرآورده ی گیاهی ما بر روی افسردگی داشته باشد، هرچند بایستی حضور گیرنده ها و انتقال دهنده های ترکیبات فعال این فرآورده ی گیاهی در مغز به وضوح مشخص شوند.^۱ کومار و همکارانش نیز متذکر شده اند که "ترکیبات مؤثر بر چند نقطه ی هدف به عنوان دسته درمانی قوی و اعجاب آور برای درمان بیماری های با سبب شناسی متعدد به شمار می آیند"^{۵۵}.

اسطوخودوس در طب بومی و سنتی ایرانی به طور گسترده ای مورد استفاده قرار گرفته است. به علاوه، مطالعات بالینی پیشین بر روی این گیاه، عوارض جانبی مهمی را گزارش نداده اند.^{۵۶} مطالعه ی ما نشان داد که کاهش میل جنسی، خواب آلودگی، بی خوابی و بیوست (عوارض شایع مهارکننده های بازجذب سروتونین) در گروه اسطوخودوس در مقایسه با سرترا لین کمتر بود. در مقابل، بثورات پوستی، خارش و افزایش اشتها در گروه اسطوخودوس نسبت به گروه سرترا لین بیشتر مشاهده شد، هر چند از نظر آماری این تفاوت معنادار نبود.^{۵۷} ایمن عوارض می توانستند از عوارض افسردگی ماژور باشند، که اسطوخودوس نیز کاهش معناداری در این عوارض ناخواسته نشان داد.

یکی از جنبه های مهم در انتخاب یک درمان در افسردگی ماژور، داشتن عوارض جانبی کمتر است. علی رغم تجویز گسترده، تعداد زیادی از مهارکننده های بازجذب ممکن است منجر به ناتوانی جنسی (انزال دیررس، آنورگاسمی و کاهش میل جنسی) به عنوان یکی از شایع ترین عوارض جانبی، به همراه عوارض آنتی کولینرژیک (بیوست و خشکی دهان) و عوارض سیستم عصبی مرکزی (اختلالات خواب) شوند.^{۱۳} بیماران با مصرف تنها چند دوز از مهارکننده های بازجذب، عوارض ذکر شده را غالباً تا سرحد آرتیاسیون شدید ذکر می کنند. برای رفع عوارض جانبی، روان پزشکان مجبور به اضافه کردن دارو به درمان بیمار و یا تعویض آن به یک گروه داروی ضد افسردگی دیگر هستند، که خود ممکن است بار اقتصادی و یا عوارض جانبی ناخوشایند دیگری را به بیمار تحمیل نماید.^{۵۸، ۵۹، ۱۳} اگر چه این مطالعه یک درمان کوتاه مدت بود، اما در بی خوابی شبانه، خواب آلودگی در طول روز، بیوست و کاهش میل جنسی کاهش معناداری را نشان داد، که ممکن است محققین را برای تحقیقات بیشتر بر روی پتانسیل های مفید این فرآورده به عنوان یک داروی ضد افسردگی طبیعی برانگیزد.

در مقایسه با سرترا لین، اسطوخودوس عود کوتاه مدت کمتری را پس از قطع دارو (بر اساس نمره پرسشنامه بک) نشان داد.

کوتاه بودن زمان مطالعه و پایین بودن تعداد نمونه ها بیشترین محدودیت های مطالعه ی ما بودند. مدت زمان در نظر گرفته شده برای پاکسازی بدن از داروهای قبلی به عنوان معیار قابل قبول در شرکت در مطالعه، یکی دیگر از محدودیت های مطالعه ی ما بود. در حالی که ما کمترین زمان ممکن یعنی چهار هفته پیش از مداخله را برای زمان پاکسازی بیماران که هر گونه داروی روان پزشکی دریافت کرده بودند در نظر گرفتیم، اما بهتر بود که مدت زمان دوره ی افسردگی بیمار و هم چنین نیمه عمر داروهای مصرفی برای تخمین زمان پاکسازی در نظر گرفته می شد. نداشتن گروه کنترل دارونما یکی دیگر از مشکلات مطالعه ی ما بود، که می توان به دلیل اثبات اثربخشی گروه کنترل ما (سرترا لین) نسبت به دارونما در مطالعات متعدد پیشین و معذورت اخلاقی در به کار بردن دارونما در بیماران با افسردگی ماژور، آن را نادیده گرفت. عدم ارزیابی دوزهای متعدد و هم چنین تعدیل دوز داروی آزموده شده نیز از دیگر محدودیت ها بود، که توصیه می شود در مطالعات آتی مورد ارزیابی قرار گیرند.

بر رنگ ترین نقاط مثبت این مطالعه، اندازه گیری متعدد پیامدها در طول درمان، مقایسه با یک داروی استاندارد و ارزیابی میزان عود کوتاه مدت بود.

۵- نتیجه گیری

از آن جایی که در حال حاضر تنها یک مطالعه ی کوچک در دسترس است، مستندات کافی برای هر گونه نتیجه گیری درباره ی اثربخشی و ایمنی اسطوخودوس به عنوان یک داروی ضد افسردگی وجود ندارد، هرچند به نظر می رسد که اسطوخودوس ممکن است اثرات بالقوه ی مفیدی بر روی خلق بیماران با افسردگی ماژور داشته باشد. به علاوه، عوارض جانبی کمتر اسطوخودوس در این مطالعه، آن را به عنوان یک انتخاب ارزشمند برای مطالعات آتی قرار می دهد. بایستی مطالعات بالینی بیشتر با تعداد نمونه بزرگ تر و مدت مطالعه ی طولانی تر برای اثبات اهمیت اسطوخودوس به عنوان یک داروی ضد افسردگی انجام شود. مطالعات دیگری نیز برای تعیین ترکیبات فعال و هم چنین فهم ساز و کار های مسئول در فعالیت ضد افسردگی این گیاه مورد نیاز است.





REFERENCES

1. Rashidkhani B, Gargari BP, Ranjbar F, Zareiy S, Kargarnovin Z. Dietary patterns and anthropometric indices among Iranian women with major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2013;210:115-120.
2. Association AP. DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington DC: American Psychiatry Publishing; 2013.
3. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2014.
4. Reddy M. Depression the disorder and the burden. *Indian J Psychol Med.* 2010;32:1.
5. Abolfazli R, Hosseini M, Ghanizadeh A, et al. Double-blind randomized parallel-group clinical trial of efficacy of the combination fluoxetine plus modafinil versus fluoxetine plus placebo in the treatment of major depression. *Depress Anxiety.* 2011;28:297-302.
6. Montazeri A, Mousavi SJ, Omidvari S, Tavousi M, Hashemi A, Rostami T. Depression in Iran: a systematic review of the literature (2000-2010). *Payesh.* 2013.
7. Mayo clinic staff. Depression (Major depressive disorders). www.mayoclinic.org, 2015.
8. Saveanu RV, Nemeroff CB. Etiology of depression: genetic and environmental factors. *Psychiatr Clin N Am.* 2012;35:51-71.
9. Nikfarjam M, Parvin N, Assarzadegan N, Asghari S. The effects of *Lavandula angustifolia* mill infusion on depression in patients using citalopram: a comparison study. *Iran Red Crescent Med J.* 2013;15:734.
10. Firoozabadi A, Zarshenas MM, Salehi A, Jahanbin S, Mohagheghzadeh A. Effectiveness of *Cuscuta planiflora* Ten. and *Nepeta menthoides* Boiss. & Buhse in major depression a triple-blind randomized controlled trial study. *J Evid Based Complement Altern Med.* 2014;2156587214557359.
11. Verrusio W, Andreozzi P, Marigliano B, et al. Exercise training and music therapy in elderly with depressive syndrome: a pilot study. *Complement Ther Med.* 2014;22:614-620.
12. Noorbala A, Tahmasebi-Pour N, Akhondzadeh S, Khani M, Jamshidi A. *Crocus sativus* L. in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomised and placebo controlled trial. *J Med Plants.* 2004;3.
13. Khawam EA, Laurencic G, Malone DA. Side effects of antidepressants: an overview. *Cleveland Clin J Med.* 2006;73:351-353.
14. Labbate LAFM, Rosenbaum JF, Arana GW. Drugs for the Treatment of Depression. *Handbook of Psychiatric Drug Therapy.* 6th ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p.54.
15. Zahajsky J, Rosenbaum JF, Tollefson GD. The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology. American Psychiatric Pub; 2009.
16. Treatment Guidelines from The Medical Letter. The Medical Letter, 2010.
17. Mojtabai R, Olfson M. National patterns in antidepressant treatment by psychiatrists and general medical providers: results from the national comorbidity survey replication. *J Clin Psychiatry.* 2008.
18. Michael Hersch RJB. Selective serotonin reuptake inhibitors: pharmacology, administration and side effects. www.uptodate.com, 2015.
19. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;4. CD006117.
20. Akhondzadeh S, Fallah-Pour H, Afkham K, Jamshidi A-H, Khalighi-Cigaroudi F. Comparison of *Crocus sativus* L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a pilot double-blind randomized trial [ISRCTN45683816]. *BMC Complement Altern Med.* 2004;4:12.
21. Unützer J, Klap R, Sturm R, et al. Mental disorders and the use of alternative medicine: results from a national survey. *Am J Psychiatry.* 2014.
22. Ren Y, Zhu C, Wu J, Zheng R, Cao H. Comparison between herbal medicine and fluoxetine for depression: a systematic review of randomized controlled trials. *Complement Ther Med.* 2015;23:674-684.
23. Beaubrun G, Gray GE. A review of herbal medicines for psychiatric disorders. *Psychiatr Serv.* 2014.
24. 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;13:319-325.
25. Panahi Y, Badeli R, Karami G-R, Badeli Z, Sahebkar A. A randomized controlled trial of 6-week *Chlorella vulgaris* supplementation in patients with major depressive disorder. *Complement Ther Med.* 2015;23:598-602.
26. Nasri S, Gh A, Bidaran S. Anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of hydroalcoholic extract of *Nepeta menthoides* on pain in aerial parts in male mice. *J Jahrom*

- Univ Med Sci.2013;11.
- 27.Kahkeshani N,Razzaghirad Y,Ostad SN,et al.Cytotoxic, acetylcholinesterase inhibitor and antioxidant activity of *Nepeta menthoides* Boiss & Buhse essential oil.J Essent Oil Bear Plants.2014;17:544–552.
- 28.Rhazes M.Al-Havi.International Academy of Medical Sciences, Tehran,Iran (Original work published 10th century)[Arabic],2005,p.45.
- 29.Ahwazi AM.Kamel al-Sanaah al-Tibbiyah (The Perfect Art of the Medicine).v.3. Tehran:Jalal-ed-Din Press; 2008.p.414 [Arabic].
- 30.Ibn-Sina A.Al-Qanon fi al-Tibb.V.2.Lebanon:Al-Aelami le-Al-Matbooot Institut; 2005.p.363 [Arabic].
- 31.Formisano C,Rigano D,Senatore F.Chemical constituents and biological activities of *Nepeta* species.Chem Biodivers.2011;8:1783–1818.
- 32.Ghassemzadeh H,Mojtabai R,Karamghadiri N, Ebrahimkhani N.Psychometric properties of a Persian-language version of the Beck depression inventory-second edition:bDI-II-PERSIAN.Depress Anxiety.2005;21:185–192.
- 33.Aghili-Khorasani M,Makhzan-al-Adviyeh.Tehran: The Institute of Medical History Studies,Islamic and Complementary Medicine of The Iran University of Medical Sciences; 1387.P.122–123 [Persian].
- 34.Ratajczak M,Kubicka M,Kamin'ska D,Sawicka P, Długaszewska J. Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical products.Saudi Pharm J. 2015;23:303–307.
- 35.Singleton VL,Orthofer R,Lamuela-Raventos RM. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent.Methods Enzymol.1999;299:152–178.
- 36.Pourmorad F,HosseiniMehr S,Shahabimajd N. Antioxidant activity,phenol and flavonoid contents of some selected Iranian medicinal plants.Afr J Biotechnol.2006;5.
- 37.Shrikumar S,Maheshwari U,Sughanti A,Ravi T.WHO Guidelines for Herbal Drug Standardization.Geneva:World Health Organization; 2006.
- 38.Szegedi A,Jansen WT, Van Willigenburg A, van der Meulen E,Stassen HH,Thase ME.Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder:a meta-analysis including 6562 patients.J Clin Psychiatry.2009;70:344–353.
- 39.McIntyre RS.When should you move beyond first-line therapy for depression? J Clin Psychiatry.2010;71(1), 1,478–20.
- 40.Wang Y-P,Gorenstein C.Psychometric properties of the Beck depression inventory-II:a comprehensive review.Rev Bras Psiquiatr.2013;35:416–431.
- 41.Akhondzadeh S.Herbal medicines in the treatment of psychiatric and neurological disorders.In:Low-Cost Approaches to Promote Physical and Mental Health. Springer; 2007.p.119–138.
- 42.Akhondzadeh S,Tahmacebi-Pour N,Noorbala AA,et al.Crocus sativus L.in the treatment of mild to moderate depression:a double-blind,randomized and placebo-controlled trial.Phytother Res:PTR.2005;19:148–151.
- 43.Basti AA,Moshiri E,Noorbala A-A,Jamshidi A-H, Abbasi SH,Akhondzadeh S. Comparison of petal of *Crocus sativus* L.and fluoxetine in the treatment of depressed outpatients:a pilot double-blind randomized trial.Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry.2007;31:439–442.
- 44.Bent S.Herbal medicine in the United States:review of efficacy,safety,and regulation.J Gen Intern Med. 2008;23:854–859.
- 45.Köhler O,Krogh J,Mors O,Benros M.Inflammation in depression and the potential for anti-inflammatory treatment.Current Neuropharmacol.2015.
- 46.Bozorgmehr FM,M Faizi B.Evaluation of sedative-hypnotic effect of ethanolic extract of five medicinal plants; *Nepeta menthoides*,*Matricaria chamomilla*,*Asperugo procumbens*,*Lippia citriodora* and *Withania somnifera*.Res Pharm Sci. 2012;7:S831.
- 47.Abdelhalim A,Karim N,Chebib M,et al.Antidepressant, anxiolytic and antinociceptive activities of constituents from *Rosmarinus officinalis*.J Pharm Pharm Sci.2015;18:448–459.
- 48.Dias GP,Cavegn N,Nix A,et al.The role of dietary polyphenols on adult hippocampal neurogenesis:molecular mechanisms and behavioural effects on depression and anxiety.Oxid Med Cell Longevity.2012;2012.
- 49.Messaoudi M,Bisson J-F,Nejdi A,Rozan P,Javelot H. Antidepressant-like effects of a cocoa polyphenolic extract in Wistar-Unilever rats.Nutr Neurosci. 2008;11:269–276.
- 50.Gong J,Huang J,Ge Q,Chen F,Zhang Y.Advanced research on the antidepressant effect of flavonoids.Curr Opin Complement Alternat Med. 2014;1:e00011.
- 51.Xu Y,Ku B,Cui L,et al.Curcumin reverses impaired hippocampal neurogenesis and increases serotonin receptor 1A mRNA and brain-derived neurotrophic factor expression in chronically stressed rats.Brain Res.2007;1162:9–18.
- 52.Ghandchi S,Jamzad M.Total flavonoids contents and anti bacterial activity of the extracts of two Labiateae species: *Nepeta menthoides* and *Thymus trautvetteri*.J Med Plants By Products.2015;4:77–82.
- 53.Kraujalis P,Venskutonis PR,Ragazinskiene O. Antioxidant activities and phenolic composition of extracts from *Nepeta* plant species.FOODBALT-2011. 2011:79.
- 54.Tedeschini E,Fava M,Papakostas GI.Placebo-controlled, antidepressant clinical trials cannot be shortened to less than 4 weeks' duration:a pooled analysis of randomized clinical trials employing a diagnostic odds ratio-based approach.J Clin Psychiatry.2011;72:98–113.
- 55.Kumar GP,Khanum F.Neuroprotective potential of phytochemicals. Pharmacogn Rev.2012;6:81.
- 56.Naghbi F,Mosaddegh M,Mohammadi Motamed M, Ghorbani A.Labiatae family in folk medicine in Iran:from ethnobotany to pharmacology.Iran J Pharm Res.2010;6:3–79.
- 57.Hu XH,Bull SA,Hunkeler EM,et al.Incidence and duration of side effects and those rated as bothersome with selective serotonin reuptake inhibitor treatment for depression:patient report versus physician estimate.Journal Clin Psychiatry.2004;65(1):478–965.
- 58.Spijker J,Nolen W.An algorithm for the pharmacological treatment of depression.Acta Psychiatr Scand.2010;121:180–189.
- 59.Marcus SC,Olfson M.National trends in the treatment for depression from 1998 to 2007.Arch Gen Psychiatry.2010;67:1265–

تأثیر روغن موضعی عصاره ی حنظل (هندوانه ابوجهل) در نوروپاتی دردناک دیابتی: یک کار آزمایی بالینی تصادفی سازی شده و دو سویه کور کنترل شده با دارونما

Topical *Citrullus colocynthis* (bitter apple) extract oil in painful diabetic neuropathy: A double-blind randomized placebo-controlled clinical trial

Journal of Diabetes(2015).

Mojtaba HEYDARI, Kaynoosh HOMAYOUNI, Mohammad Hashem HASHEMPUR and Mesbah SHAMS

ترجمه: دکتر بابک دانش فرد

چکیده

پیش زمینه: هدف مطالعه ی حاضر، ارزیابی ایمنی و اثربخشی یک فرمولاسیون موضعی از هندوانه ابوجهل یا حنظل (*Citrullus colocynthis*) در بیماران مبتلا به پلی نوروپاتی دردناک دیابتی (PDPN) بود.

روش ها: مطالعه به صورت یک کار آزمایی بالینی دو بازویی تصادفی سازی شده و دو سویه کور کنترل شده با دارونما به طور موازی طراحی شد. شصت بیمار مبتلا به نوروپاتی دیابتی به طور تصادفی (به نسبت ۱:۱) تقسیم شدند تا فرآورده ی موضعی حنظل یا دارونما را به مدت ۳ ماه دریافت کنند. بیماران قبل و بعد از مداخله با استفاده از مقیاس درد نوروپاتی، یافته های الکترو دیاگنوستیک، نمرات کیفیت زندگی سازمان جهانی بهداشت برای پژوهش های زیست پزشکی و بنیاد آموزشی (WHOQOL-BREF)، و عوارض جانبی گزارش شده ارزیابی شدند.

نتایج: به طور قابل ملاحظه ای کاهش بیش تری در میانگین نمره درد گروه حنظل (-3.89 ; 95% CI $-3.19, -4.60$) به نسبت گروه دارونما (-2.28 ; 95% CI $-1.66, -2.90$) وجود داشت ($P < 0.001$). میانگین تغییرات در سرعت انتقال عصبی در عصب تیبیال، تأخیر دیستال در عصب پروئال سطحی و عصب سورال، و دامنه ی سطحی عصب سورال به طور قابل ملاحظه ای در گروه مداخله نسبت به گروه دارونما بیشتر بود ($P < 0.001$). در حوزه های مختلف WHOQOL-BREF، تنها در نمره ی میانگین بعد فیزیکی بهبودی معناداری وجود داشت.

نتیجه گیری: به کارگیری یک فرمولاسیون موضعی از عصاره ی حنظل می تواند درد را در بیماران PDPN کاهش دهد. هم چنین ممکن است اثرات نامشخصی بر عملکرد عصب و بعد فیزیکی کیفیت زندگی داشته باشد، که نیازمند بررسی های بیش تر در مطالعات با حجم نمونه بزرگ تر و مدت زمان بیشتر می باشد.

واژگان کلیدی: *Citrullus colocynthis*، دیابت، نوروپاتی دیابتی، داروی گیاهی، طب سنتی ایرانی



دکتر مرجان جدی
فوق تخصص غدد و متابولیسم
استادیار گروه داخلی
دانشگاه علوم پزشکی شیراز



خانواده ویتامین B، از جمله دیگر درمان های مورد استفاده می باشند.

در طب سنتی ایرانی نیز ابن سینا و جرجانی به نوروپاتی دیابتی اشاره کرده اند. داروهای گیاهی مختلفی همانند *primrose oil*، عصاره ی بابونه، اسطوخودوس، کتان و آویشن نیز در مناطق مختلف دنیا جهت درمان این بیماران مورد توجه قرار گرفته اند، که البته در مطالعات مختلف نتایج متناقض به دست آمده است.^۸

مطالعه ی حاضر، یک مطالعه ی دو سویه کور و تصادفی سازی شده در مورد تعیین اثربخشی داروی موضعی عصاره ی "هندوانه ابوجهل" در بهبود دردهای ناشی از نوروپاتی دیابتی می باشد. نتایج این مطالعه حاکی از تأثیر مثبت این دارو در کنترل دردهای نوروپاتیک و هم چنین افزایش سرعت هدایت عصبی در بیماران دیابتی بوده است، که تفاوت قابل ملاحظه ای با دارونما داشته است.

تشخیص و پیگیری بیماران با انجام نوار عصب از موارد قوت این مطالعه می باشد که علاوه بر بهبود درد به صورت بالینی، تأثیر دارو بر یافته های عصبی بیماران نیز مورد بررسی قرار گرفته است و نتایج مثبت دارو بر سرعت هدایت عصبی نشان داده شده است.

در این مطالعه، کیفیت زندگی بیماران نیز مورد توجه قرار گرفته که البته بنا به اعتراف نویسندگان آن، به دلیل کوتاه بودن زمان انجام کار نتیجه ی مورد نظر به دست نیامده است.

مطالعات حیوانی و انسانی بسیاری انجام شده که تأثیر آنتی اکسیداتیوی این گیاه را در بیماران دیابتی نشان داده اند.^{۹،۱۰} شاید بهبود دردهای نوروپاتی در بیماران مورد مطالعه ی حاضر

نیز به دلیل کاهش فعالیت های اکسیداتیو اتفاق افتاده است. پیشنهاد می شود که برای انجام کارهای بعدی اولاً زمان مورد مطالعه بیشتر باشد، ثانیاً اثر داروی گیاهی با داروهای حمایتی که به طور معمول در درمان نوروپاتی استفاده می شوند، نیز سنجیده شود و ثالثاً در پایان مطالعه، بیماران دو گروه از نظر فاکتورهای آزمایشگاهی مؤید کنترل قند خون مجدداً مورد ارزیابی و مقایسه قرار گیرند. هم چنین بهتر است در آینده مطالعات به گونه ای طراحی شوند که بررسی اثرات پاتوفیزیولوژیک دارو نیز امکان پذیر باشد.

بیماری دیابت یکی از بزرگ ترین بیماری های تهدید کننده در قرن ۲۱ می باشد. بر اساس آماری که CDC ارائه داده است، میزان شیوع دیابت در امریکا به ۱۰٪ رسیده و این آمار با رشد فزاینده ای حدود ۵٪ در سال رو به افزایش است. نوروپاتی دیابتی شایع ترین عارضه ی این بیماری است، که شامل موارد حاد یا مزمن می باشد و باعث درگیری اعصاب محیطی در سطوح مختلف از ریشه ی عصب گرفته تا آکسون های محیطی می گردد.^۱

نوروپاتی دیابتی بر کیفیت زندگی افراد دیابتی تأثیر گذاشته و باعث به وجود آمدن هزینه های بسیاری برای سیستم بهداشتی و درمانی هر جامعه می شود.^۲

نحوه ی ایجاد و پاتوژنز نوروپاتی دیابتی بسیار پیچیده است و علل متابولیک و عروقی متعددی در آن دخیل است.^۳ امروزه به نظر می رسد که علاوه بر قند خون بالا، چاقی، بالا بودن تری گلیسرید و کلسترول خون، بیماری فشارخون و مصرف سیگار نیز در ایجاد این بیماری نقش دارند و به ویژه در پیدایش نوروپاتی در بیماران دیابت نوع ۲ عوامل مؤثری به شمار می آیند. علاوه بر این فاکتورها، افزایش فعالیت بافت چربی، استرس اکسیداتیو، افزایش مارکرهای التهابی، اشکال در فعالیت میتوکندری ها و تجمع محصولات *advanced glycation end products* هم تأثیر مستقیم در پاتوژنز نوروپاتی دارند.^۴ تمام درمان هایی که در حال حاضر جهت درمان نوروپاتی دیابتی استفاده می شوند، درمان های حمایتی جهت کنترل علائم بیمار می باشند. به دلیل همراهی نوروپاتی و سندروم متابولیک، اخیراً به کنترل چاقی، فشارخون و چربی خون بالا جهت درمان نوروپاتی نیز اشاره شده و بر تغییر شیوه ی زندگی و انجام فعالیت فیزیکی مناسب در کنترل دردهای نوروپاتی تأکید شده است.^۵

با توجه به نقش فاکتورهای اکسیداتیو در ایجاد نوروپاتی، به نظر می رسد که داروهای آنتی اکسیدانت نیز در درمان نوروپاتی مؤثر باشند. *Alpha lipoic acid* و داروهای *Aldose reductase* از این دسته هستند، که گرچه اثرات بالینی در کنترل و بهبود علائم بیمار داشته اند، اما اثرات آن ها بر سرعت هدایت عصبی ثابت نشده است.^{۶،۷}

طب سوزنی، مدیتیشن و فیزیوتراپی نیز در مراحل مختلف نوروپاتی دیابتی استفاده شده اند. استفاده از انواع ویتامین های

منابع:

1. Juster-Switlyk K, Smith AG. Updates in diabetic peripheral neuropathy. F1000Research. 2016; 5.
2. Argoff CE, Cole BE, Fishbain DA, Irving GA. Diabetic peripheral neuropathic pain: clinical and quality-of-life issues. Mayo Clinic proceedings. 2006; 81(4 Suppl):S3-11.
3. Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Diabetologia. 2001; 44(11):1973-88.
4. Callaghan B, Feldman E. The metabolic syndrome and neuropathy: therapeutic challenges and opportunities. Annals of neurology. 2013; 74(3):397-403.
5. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. The Lancet Neurology. 2012; 11(6):521-34.
6. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, Boulton AJ, Vinik AI, Freeman R, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. Diabetes care. 2011; 34(9):2054-60.
7. Fraser DA, Diep LM, Hovden IA, Nilsen KB, Sveen KA, Seljeflot I, et al. The effects of long-term oral benfotiamine supplementation on peripheral nerve function and inflammatory markers in patients with type 1 diabetes: a 24-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Diabetes care. 2012; 35(5):1095-7.
8. Heydari M, Mosvat S, Hashempur M. Herbal remedies for neuropathic pain in Traditional Persian Medicine. Planta Medica. 2015; 81(16):PW_117.
9. Al-Snafi AE. Chemical constituents and pharmacological effects of Citrullus colocynthis-A review. IOSR Journal Of Pharmacy. 2016; 6(3):57-67.
10. Tabatabaei-Malazy O, Atlasi R, Larijani B, Abdollahi M. Trends in publication on evidence-based antioxidative herbal medicines in management of diabetic nephropathy. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders. 2016; 15(1):1.

مقدمه

نوروپاتی دیابتی یکی از شایع ترین عوارض دیابت است. برآورد شده است که ۶۶٪ بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ و ۵۹٪ بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ از نوروپاتی دیابتی رنج می برند.^۱ نوروپاتی دیابتی ممکن است با ویژگی های بالینی متفاوتی بروز کند. پلی نوروپاتی دیستال متقارن، پلی رادیکولوپاتی ها، مونو نوروپاتی ها و مونو نوروپاتی مالتی پلکس، مهم ترین سندروم های بالینی نوروپاتی دیابتی هستند.^۲

برآورد شده است که ۲۰-۱۰٪ از بیماران دیابتی و ۵۰-۴۰٪ از بیماران مبتلا به نوروپاتی دیابتی، پلی نوروپاتی دردناک دیابتی (PDPN) دارند.^۳ علاوه بر این، PDPN اثر مهمی بر کیفیت زندگی یک بیمار دارد. این فشار بیماری می تواند نتیجه ی درد فیزیکی، اختلال خواب، محدودیت فعالیت، استفاده از داروهای متعدد و افسردگی باشد.^۴ در حال حاضر کنترل قند خون تنها راه پیشگیری از نوروپاتی دیابتی است. راه کارهای درمانی برای بیماران دچار PDPN نیز محدود به درمان های علامتی

است.^۳ ضد افسردگی ها (مانند آمی تریپتیلین، دولوکستین و ونلافاکسین)، ضد تشنج ها (مانند پری گابالین و سدیم والپوریت) و برخی فرآورده های موضعی مانند کرم کاپسایسین، پچ های لیدو کائین و اسپری موضعی ایزو سورباید دی نیترات راه کارهای کنترل درد در بیماران مبتلا به PDPN می باشد.^۵ با این حال، کارایی این گزینه ها مطلوب نیست و شواهدی در ارتباط با اثربخشی بلند مدت آن ها موجود نمی باشد.^۵ حفظ یک گیاه دارویی است که در آفریقا و آسیا یافت می شود. به عنوان یک گیاه بیابانی، به صورت سنتی در آفریقا و آسیا برای اهداف درمانی مختلفی از جمله تسکین درد به کار می رفته است. هم چنین در ایران به صورت سنتی توسط بیماران دیابتی به صورت موضعی بر روی پاها به کار می رود. استفاده از آن مبتنی بر تجویز پزشکان قدیمی ایرانی برای بیمارانی با دردهای ناشی از عصب می باشد.^۶ گمان می رود که اثر بی حس کنندگی این میوه به علت وجود آلکالوئیدها و فلاونوئیدهای آن باشد.^۷ علاوه بر اثر بی حس کنندگی آن، نشان داده شده است که این میوه

نمونه، حجم نمونه ی مورد نیاز ۳۰ نفر برای هر گروه محاسبه شد.

مداخله

فرمولاسیون موضعی حنظل طبق دستورالعمل سنتی آن که پیش تر توضیح داده شد، ساخته شد.^{۱۳} به دلیل مهم بودن ارزیابی همان محصولی که در بازار عرضه می شد و مورد استفاده ی بیماران قرار می گرفت، تغییری در روش ساخت آن داده نشد. میوه ی خشک حنظل از بازار محلی تهران خریداری شد و شناسایی آن توسط دکتر زرشناس (گروه داروسازی سنتی دانشکده ی داروسازی شیراز) انجام شد. گیاه خریداری شده از جنوب ایران جمع آوری شده بود. یک نمونه سند (No. PM776) در هرباریوم دانشگاه علوم پزشکی شیراز قرار داده شد. میوه آسیاب شد و به مدت ۳۰ دقیقه در آب جوشانده شد. عصاره ی به دست آمده در یک ناقل روغنی (روغن کنجد) جوشانده شد تا بخش آبی تبخیر شود (روش جوشاندن و تبخیر کردن). روغن کنجد در نقش ناقل برای داروی ما بود، که به عنوان دارونما هم در نظر گرفته شد. بیماران ۲ سی سی از فرمولاسیون موضعی روغن حنظل یا دارونما را دو بار در روز به مدت ۳ ماه دریافت کردند. داروی موضعی در سطح پلانتار و دورسال پای مبتلا شده مورد استفاده قرار گرفت.

سنجش نتایج

بیماران پیش از مداخله و ۳ ماه پس از آن، با به کارگیری موارد زیر مورد ارزیابی قرار گرفتند: معیار درد نوروپاتیک (معیار رتبه بندی عددی ۱۱ موردی) به عنوان پیامد اولیه^{۱۴}، نمرات کیفیت زندگی سازمان جهانی بهداشت (WHOQOL-BREF) در زمینه های فیزیکی، روانی، اجتماعی، و محیطی^{۱۵}، شاخص های الکترو دیاگنوستیک اندام های تحتانی شامل سرعت هدایت جریان عصبی (NCV) از عصب پرونتال مشترک (CPN)، سرعت هدایت عصبی عصب تیبیال، تأخیر دیستال در عصب پرونتال سطحی (SPN)، تأخیر دیستال در عصب سورال، دامنه ی حسی در عصب پرونتال سطحی، دامنه ی حسی عصب سورال، نوسان حسی در عصب پرونتال مشترک و دامنه ی حسی در عصب تیبیال. علاوه بر این، تعداد شرکت کنندگانی که در آن ها عوارض جانبی

دارای خواص آنتی اکسیدانی و ضد زخم می باشد^{۸،۹}. استرس اکسیداتیو نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی نوروپاتی دیابتی دارد.^{۱۰} زخم های پای دیابتی هم چنین به عنوان پیامد پیشرفت نوروپاتی دیابتی در نظر گرفته می شود. با در نظر گرفتن اثرات هم زمان آنتی اکسیدانی، ضد ایجاد زخم و بی حس کنندگی حنظل و استفاده ی سنتی آن در میان بیماران در ایران، بر آن شدیم تا اثربخشی و ایمنی آن در PDPN را مورد آزمایش قرار دهیم.

روش ها

طراحی کارآزمایی

مطالعه ی حاضر به عنوان یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده ی دو بازویی دو سویه کور و کنترل شده با دارونما به صورت موازی به نسبت ۱:۱ طراحی شد. پس از آغاز کارآزمایی، تغییری در روش ها صورت نگرفت.

شرکت کنندگان

هفتاد و چهار بیمار مراجعه کننده به کلینیک دیابت دانشگاه علوم پزشکی شیراز در ماه های می تا آگوست ۲۰۱۴ با تشخیص بالینی PDPN در اندام های تحتانی به مدت ۳ ماه یا بیشتر، برای ورود به مطالعه واجد شرایط بودند. تشخیص بالینی با یک مطالعه ی الکترو دیاگنوستیک تأیید شد. سایر شرایط انتخاب شامل دیابت کنترل شده (۱۸۰ میلی گرم/دسی لیتر > قند خون پست پرندیال دو ساعته ، ۱۳۰ میلی گرم/دسی لیتر > قند خون ناشتا > ۷۰ میلی گرم/دسی لیتر) در ۳ ماه گذشته بود. سن بالای ۱۸ سال نیز یکی دیگر از معیارهای ورود به مطالعه بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل درد اندام تحتانی به علت بیماری های دیگر مانند بیماری عروق محیطی و رادیکولوپاتی، سابقه ی درمانیت آلرژیک، زخم پای دیابتی، و استفاده ی کنونی از درمان های دیگر برای نوروپاتی دیابتی بود. در نهایت ۶۰ بیمار به گروه های مداخله و کنترل تخصیص داده شدند. حجم نمونه

توسط یک متخصص آمار با استفاده از نرم افزار Power SCC (Shiraz National Iranian Oil Company (NIOC), Shiraz, Iran بر اساس یک مطالعه ی پیشین محاسبه گردید.^{۱۲} با در نظر گرفتن سطح معناداری یک سویه ۰/۰۵، توان مطالعه ۰/۸۰ و ۲۰٪ ریزش احتمالی در



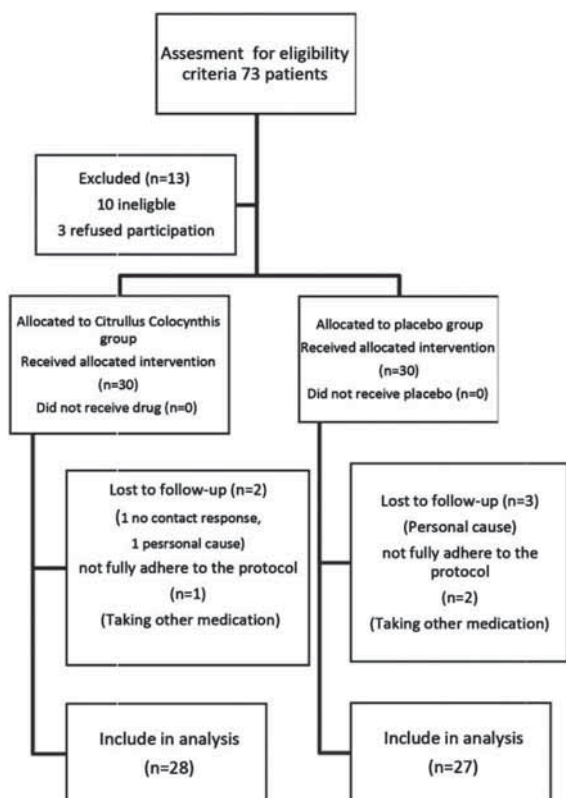


Figure 1 Flowchart of study inclusion, allocation and follow-up.

جدول ۱ آورده شده اند. به جز شیوع عوامل خطر ساز نوروپاتی، تفاوت معناداری میان دو بازوی مطالعه وجود نداشت. به لحاظ امتیاز درد ذهنی، پس از ۳ ماه در مقایسه با ابتدای مطالعه در هر دو گروه کاهش معناداری مشاهده شد (نمودار ۲). با این حال، میانگین تغییر در امتیاز درد در گروه حنظل (3.89; 95% CI-3.19, -4.60) به طور قابل ملاحظه ای از گروه دارونما (2.28; 95% CI-1.66, -2.90) بیش تر بود ($P < 0.001$).

میانگین اختلاف ها (قبل و بعد از درمان) در سرعت هدایت جریان عصبی عصب تیبال، تأخیر انتهایی عصب سورال و عصب پروئال سطحی، و دامنه ی حسی عصب سورال به طور قابل ملاحظه ای در گروه حنظل نسبت به گروه دارونما بالاتر بود ($P < 0.001$). با این حال، در خصوص سایر پارامترهای انتقال عصبی ارزیابی شده مانند سرعت هدایت جریان عصبی عصب پروئال مشترک، دامنه ی حسی عصب پروئال سطحی و دامنه ی حرکتی عصب پروئال مشترک و عصب تیبال، تفاوت معناداری میان دو گروه وجود نداشت (جدول ۲).

نمره ی بعد فیزیکی WHOQOL-BREF پیشرفت معناداری را در گروه حنظل (0.6071; 95% CI-0.22, -0.99) نسبت به گروه دارونما (-0.03070; 95% CI-0.3749, 0.3008)

مشاهده یا گزارش شده بود، ثبت شد.

تمام مطالعات الکترو دیاگنوستیک توسط یک متخصص ماهر در طب فیزیکی و توانبخشی، به وسیله ی یک دستگاه بین ۱۸۰۰ تا ۲۰۰۰ ساعت در اتاقی با دمای ۲۳-۲۵ درجه سانتی گراد انجام شد. متخصص در مورد نحوه ی تخصیص بیماران بی اطلاع بود.

تصادفی سازی، کورسازی و پنهان سازی تخصیص

شصت بیمار واجد شرایط مطالعه، توسط منشی در مانگاه که برای استفاده از یک لیست تصادفی سازی آموزش دیده بود، به طور تصادفی به یکی از دو گروه موازی (گروه های دارو و دارونما) اختصاص داده شدند. لیست تصادفی سازی به وسیله ی نرم افزار Excel با روش تصادفی سازی بلوکی و به صورتی که پیش تر توضیح داده شد، تهیه گردید^{۱۶}. پزشکان، محققان و متخصصین آمار در مورد تخصیص بیماران کورسازی شده بودند. علاوه بر این، به علت شکل و اندازه ی یکسان ظرف دارو و دارونما و تشابه در رنگ آن ها، بیماران نیز در مورد تخصیص گروه کورسازی شدند.

تحلیل آماری

آزمون من ویتنی و کای مجذور برای مقایسه های آماری شاخص ها و نتایج اولیه میان گروه دارو و دارونما استفاده شد. هم چنین نسبت شانز (OR) و تعداد مورد نیاز در درمان (NNT) برای پیامد اولیه، با تعریف کاهش ۵۰٪ یا بیشتر در مقیاس درد نوروپاتیک در موارد درمان شده، محاسبه شد. مقدار P -value یک طرفه، کمتر از 0.05 معنادار در نظر گرفته شد.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه منطبق با بیانیه ی هلسینکی (بازبینی ۱۹۸۹) انجام شد و توسط کمیته ی منطقه ای اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز (CT-9377-7007) تأیید شد. علاوه بر این، کار آزمایی در سایت کار آزمایی های بالینی با شناسه (ID:NCT02155361) ثبت شد.

نتایج

هفتاد و سه بیمار از ماه می تا آگوست ۲۰۱۴ مورد ارزیابی قرار گرفتند، که نهایتاً ۶۰ نفر برای دریافت دارو یا دارونما تصادفی سازی شدند. بیست و هشت بیمار در گروه روغن حنظل و ۲۷ نفر در گروه دارونما مطالعه را به پایان رساندند (نمودار ۱). دو بیمار در گروه حنظل و سه بیمار در گروه دارونما موفق به ادامه ی پیگیری نشدند (یک نفر به علت عدم پاسخ گویی و بقیه به دلیل خودداری از ویزیت به دلایل شخصی).

ویژگی های پایه (بالینی و دموگرافیک) بیماران در دو گروه در

Table 1 Baseline characteristics of patients in the *Citrullus colocynthis* and placebo treatment groups

	<i>Citrullus colocynthis</i>	Placebo	P-value
	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	
% Men	39.29%	55.56%	0.22
Mean age (years)	57.36 $\pm$ 10.00	52.70 $\pm$ 10.53	0.07
Mean duration of diabetes (years)	11.57 $\pm$ 6.70	10.89 $\pm$ 6.07	0.67
Mean duration of neuropathy (years)	1.49 $\pm$ 1.31	1.58 $\pm$ 1.45	0.78
Mean body mass index (kg/m ²)	26.01 $\pm$ 2.42	25.06 $\pm$ 2.03	0.13
Glycemic control status (baseline)			
HbA1c (%)	6.67 $\pm$ 0.47	6.71 $\pm$ 0.51	0.36
Fasting plasma glucose (mg/dL)	109.86 $\pm$ 15.16	113.43 $\pm$ 11.28	0.13
Other diabetic complications (no. patients)			
None	19	19	0.75
Nephropathy	6	3	
Retinopathy	4	3	
Coronary	2	3	
Risk factors for neuropathy (other than diabetes; no. patients)			
No other risk factor	4	11	0.045
Hypertension	16	5	
Hypercholesterolemia	20	12	
Smoking	3	3	
Treatments (no. patients)			
Oral hypoglycemic	20	20	0.74
Insulin	2	3	
Both oral and insulin	6	4	
Statin	19	14	1.68

بحث

این مطالعه نشان داد که استفاده از فرمولاسیون موضعی عصاره ی میوه ی حنظل می تواند درد را در بیماران PDPN کاهش دهد. هم چنین نشان داده است که اثراتی نسبی بر عملکرد عصب و کیفیت زندگی دارد.

هر چند تا کنون کارآزمایی بالینی در جهت ارزیابی اثرات حنظل در درمان PDPN اجرا نشده است، اما نتایج مطالعه ی حاضر منطبق بر نتایج مطالعات پیش بالینی این گیاه دارویی است^{۱۷-۱۹}. فعالیت ضد درد و بی حس کنندگی حنظل پیش تر بررسی شده است. به عنوان مثال، Marzouk و همکاران^{۱۷}، یک تأثیر ضد درد وابسته به دوز از عصاره های قسمت های مختلف حنظل در آزمون استیک اسید writhing در موش سوری و آزمایش ادم پنجه ناشی از کاراگرینان در موش صحرایی گزارش کردند. این تأثیرات قوی تر از عصاره های قطبی بخش های دانه و میوه بودند. این نویسندگان متعاقباً پیشنهاد داده اند که خصوصیات ضد درد حنظل احتمالاً با عملکرد ضد التهابی آن مرتبط می باشد^{۱۸}. با این وجود، به نظر نمی رسد که تنها ساز و کار اساسی اثرات ضد درد حنظل، خصوصیات ضد التهابی آن باشد. به عنوان مثال، تعدادی از مطالعات اثر تسکین درد حنظل در مدل های حیوانی از جمله در بلوک شبکه ی عصبی کمر را بدون هر گونه التهاب نشان داده اند^۷. ترکیبات آکالوئید، که اثرات بی حس کنندگی آن ها اثبات شده است، ممکن است علت برخی از اثرات بی حس کنندگی حنظل باشند^{۱۹}. با این حال، مکانیسم اثر دقیق آن نامشخص است و پژوهش های بیش تری مورد نیاز می باشد.

نشان داد ($P=0.03$; Table 3). در هیچ یک از دو گروه پیشرفت معناداری در ابعاد روانی، اجتماعی یا محیطی مشاهده نشد.

یکی از بیماران گروه مداخله، خارش خفیف پا بعد از استفاده ی موضعی حنظل را گزارش داد، که به عنوان یک واکنش آلرژیک موضعی در نظر گرفته شد. در گروه دارونما، در طول دوره ی ۳ ماهه هیچ گزارشی از هیچ نوع عارضه ی موضعی یا سیستمیک وجود نداشت. نه بیمار (سه نفر در گروه حنظل و شش نفر در گروه دارونما) به علت پایه ی روغنی فرمولاسیون از حس چرب بودن آن شکایت داشتند.

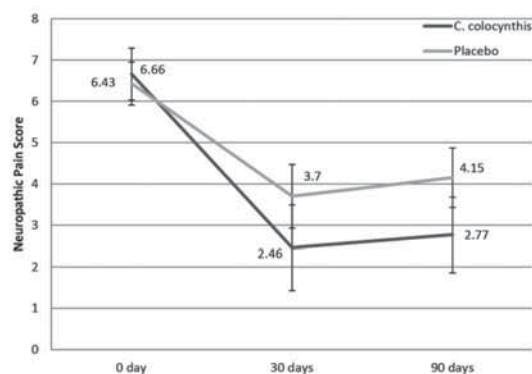


Figure 2 Mean neuropathic pain scores before and after 3-months treatment with a topical formulation of *Citrullus colocynthis* or placebo (sesame oil).

Table 2 Mean changes in nerve conduction study scores before and after 3-months treatment with a topical formulation of *Citrullus colocynthis* (intervention) or placebo (sesame oil)

	Mean Δ NCS values (after-before)	95% CI	P-value
Nerve conduction velocity (m/s)			
Common peroneal nerve			
Intervention	1.98	1.19, 2.77	0.79
Placebo	1.76	0.86, 2.66	
Tibial nerve			
Intervention	2.74	1.92, 3.56	<0.0001
Placebo	0.36	-0.13, 0.85	
Distal latency (msec)			
Superficial peroneal nerve			
Intervention	-0.08	-0.12, -0.04	0.001
Placebo	0.00	-0.03, 0.02	
Sural nerve			
Intervention	-0.17	-0.23, -0.11	<0.0001
Placebo	0.05	-0.09, 0.18	
Sensory amplitude (μ V)			
Superficial peroneal nerve			
Intervention	1.34	0.49, 2.19	0.37
Placebo	1.33	0.16, 2.49	
Sural nerve			
Intervention	3.04	1.77, 4.30	<0.0001
Placebo	0.57	-0.57, 1.71	
Motor amplitude (μ V)			
Common peroneal nerve			
Intervention	0.34	0.22, 0.46	0.92
Placebo	0.21	-0.09, 0.52	
Tibial nerve			
Intervention	0.40	0.25, 0.54	0.09
Placebo	0.13	-0.08, 0.34	

NCS, nerve conduction studies; CI, confidence interval.

Table 3 Mean changes in World Health Organization Biomedical Research and Education Foundation (BREF) quality of life (WHOQOL-BREF) scores before and after 3-months treatment with a topical formulation of *Citrullus colocynthis* (intervention) or placebo (sesame oil)

WHOQOL-BREF domain	Mean difference	SD	95% CI	<i>P</i> -value
Physical				
Intervention	0.60	0.99	0.22, 0.99	0.03
Placebo	−0.03	0.85	−0.37, 0.30	
Psychological				
Intervention	0.10	1.87	−0.61, 0.83	0.92
Placebo	0.11	0.89	−0.24, 0.46	
Social				
Intervention	−0.25	1.99	−1.02, 0.52	0.12
Placebo	0.37	1.11	0, 0.81	
Environmental				
Intervention	0.32	1.12	−0.11, 0.75	0.83
Placebo	0.18	0.96	−0.19, 0.56	

CI, confidence interval.

نقش مهم استرس اکسیداتیو در پاتوفیزیولوژی نوروپاتی دیابتی^{۱۰}، در کنار ویژگی های آنتی اکسیدانی حنظل که در مطالعات پیش بالینی تأیید شده است^{۱۱}، ممکن است اثرات مشاهده شده در این مطالعه را توجیه نماید.

قبلاً ترکیبات موضعی غیر گیاهی مختلف دیگری برای کنترل درد در PDPN مورد بررسی قرار گرفته است. نشان داده شده است که فرم های موضعی کلونیدین و لیدوکائین، مانند کرم ها، پچ ها و پلاسترها اثرات مثبتی دارند^{۲۰}. کرم کپسیسین شایع ترین داروی گیاهی موضعی مطالعه شده برای PDPN است و گزارش شده است که علاوه بر تأثیر آن بر کیفیت زندگی بیماران، دارای اثرات مفید بالینی در کنترل درد می باشد^{۲۱}. بدتر شدن ابتدایی علائم، مشکل اصلی کاپسایسین است^{۲۲،۲۳}، که در مطالعه ی حاضر اثرات مشابهی در خصوص حنظل مشاهده نشد.

ترکیبات گیاهی موضعی، برای کنترل درد در نوروپاتی ها مورد استفاده قرار می گیرند. مطالعات بالینی بسیاری، تأثیرات داروهای گیاهی چینی (CHM) در درمان PDPN را ارزیابی کرده اند^{۲۵}. یک مطالعه ی مروری کاکرین شامل ۴۹ کارآزمایی

تصادفی شده و ۳۶۳۹ شرکت کننده که داروهای گیاهی چینی را در بیماران PDPN ارزیابی کرده، نتایج مثبتی به دست آورده است^{۲۶}. با این وجود، معناداری این نتایج به علت مشکلات روش شناسی آن ها مورد سؤال است.

نتایج این مطالعه در نظر گرفته شود، چراکه ممکن است باعث دست کم گرفتن اثربخشی حنظل شود. غالباً انتخاب یک ترکیب دارونمای کاملاً بی اثر در مطالعاتی که گیاهان دارویی و سنتی را بررسی می کنند، ممکن نیست. بنابراین، استفاده از حامل به عنوان دارونما در چنین شرایطی شاید بهترین گزینه باشد. در حقیقت، هر دو گروه دارونما و مداخله با روغن موضعی کنجد درمان شدند (به عنوان تنها درمان دارویی بیماران گروه دارونما و به عنوان حامل برای عصاره ی فعال حنظل در گروه مداخله). بنابراین، تفاوت های معنادار میان گروه های دارونما و مداخله می تواند به عنوان اثر انحصاری اضافه کردن حنظل به حامل روغن کنجد تفسیر شود.

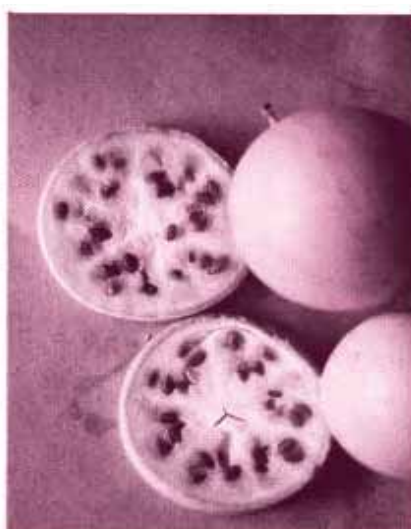
نبود بررسی های هیستوپاتولوژی در بیماران، قبل و بعد از مداخله (در نتیجه ی محدودیت های اخلاقی برای نمونه برداری عصب) یک مانع جدی برای توصیف زنجیره ی مکانیسمی کنترل درد و تغییرات الکترودیالکتیک در بیماران PDPN می باشد.

قدرت مطالعه ی حاضر، بررسی های عینی آن برای عملکرد عصب با استفاده از مطالعات انتقال عصب علاوه بر اندازه گیری های ذهنی برای بررسی درد و کیفیت زندگی می باشد.

در مجموع، این کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده و دوسویه کور کنترل شده با دارونما نشان داد که استفاده از فرمولاسیون موضعی عصاره ی میوه ی حنظل می تواند درد را در بیماران PDPN کاهش دهد. هم چنین ممکن است اثراتی بر عملکرد عصب و بعد فیزیکی کیفیت زندگی داشته باشد، که می بایست در مطالعات بعدی با حجم نمونه بیشتر و مدت زمان طولانی تر بررسی گردد.

معیارهای نتایج ذهنی و عینی در این مطالعه به منظور ارزیابی اثربخشی درمان تعریف شدند. به نظر می رسد در بیماران PDPN، تسکین درد یکی از مهم ترین اهداف است. مقیاس بصری سنجش درد (VAS)، به طور معمول برای اندازه گیری پاسخ درد به پروتکل های درمانی مورد استفاده قرار می گیرد. مطالعه ی حاضر، تأثیر قابل ملاحظه ای از حنظل بر درد را نشان می دهد. بررسی های انتقال عصبی، به عنوان یک معیار دیگر به منظور بررسی هرگونه اثر بالقوه ی مداخله بر عملکرد عصب محیطی، که به صورت نامطلوبی در بیماران نوروپاتی دیابتی تحت تأثیر قرار گرفته است، به کار گرفته شد. هم چنین یک مزیت نسبی با اثر کم در درمان با حنظل یافت شد. در نهایت، نشان داده شد که کیفیت زندگی در بیماران PDPN به طرز قابل ملاحظه ای تحت تأثیر قرار می گیرد^{۱۲}. در مطالعه ی حاضر، تنها در بعد فیزیکی کیفیت زندگی اثر مفید معناداری از حنظل مشاهده شد.

مهم ترین محدودیت مطالعه، مدت زمان پیگیری بود. هر چند ۳ ماه برای بررسی اثرات مفید حنظل بر کنترل درد در بیماران PDPN کافی بود، اما این مدت زمان برای ارزیابی اثر آن بر عملکرد عصب، کیفیت زندگی بیماران و ماندگاری تأثیرات آن پس از ۳ ماه، بسیار کوتاه بود. علاوه بر این، کنترل نامشخص قند خون در انتهای مطالعه ممکن است تحلیل نتایج را تحت تأثیر قرار داده باشد. محدودیت دیگر مطالعه، استفاده از روغن کنجد به عنوان دارونما و حامل ترکیب (فرمولاسیون روغنی موضعی عصاره میوه حنظل) در کارآزمایی بود. مطالعات پیشین نشان داده اند که کنجد هم دارای فعالیت بی حس کنندگی و هم آنتی اکسیدانی است^{۲۷}. این موضوع می بایست در زمان تحلیل





REFERENCES

1. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993; 43: 817-24.
2. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology*. 2003; 60: 108-11.
3. Veves A, Backonja M, Malik RA. Painful diabetic neuropathy: Epidemiology, natural history, early diagnosis, and treatment options. *Pain Med*. 2008; 9: 660-74.
4. Boyd A, Casselini C, Vinik E, Vinik A. Quality of life and objective measures of diabetic neuropathy in a prospective placebo-controlled trial of ruboxistaurin and topiramate. *J Diabetes Sci Technol*. 2011; 5: 714-22.
5. Wong MC, Chung JW, Wong TK. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: Systematic review. *BMJ*. 2007; 335: 87.
6. Heydari M, Shams M, Hashempur MH, Zargaran A, Dalfardi B, Borahan-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).
7. Ramanathan T, Gurudeeban S, Satyavani K. Local anesthetic effect of *Citrullus colocynthis* on rana hexadactyla. *Res J Med Plant*. 2011; 5: 338-42.
8. Reddy VP, Sudheshna G, Afsar SK et al. Evaluation of antiulcer activity of *Citrullus colocynthis* fruit against pylorus ligation induced ulcers in male Wistar rats. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2012; 4: 446-51.
9. Kumar S, Kumar D, Manjusha, Saroha K, Singh N, Vashishta B. Antioxidant and free radical scavenging potential of *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad. methanolic fruit extract. *Acta Pharm*. 2008; 58: 215-20.
10. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocr Rev*. 2004; 25: 612-28.
11. Heydari M, Shams M, Homayouni K, Borhani-Haghighi A, Salehi A, Hashempur MH. An option for painful diabetic neuropathy with simultaneous "antioxidative" and "anesthetic" properties: Topical *Citrullus colocynthis*. *J Exp Integr Med*. 2014; 4: 9-12.
12. Owayolu N, Akarsu E, Madenci E, Torun S, Ucan O, Yilmaz M. Clinical characteristics of patients with diabetic polyneuropathy: The role of clinical and electromyographic evaluation and the effect of the various types on the quality of life. *Int J Clin Pract*. 2008; 62: 1019-25.
13. Hamed A, Zarshenas MM, Sohrabpour M, Zargaran A. Herbal medicinal oils in traditional Persian medicine. *Pharm Biol*. 2013; 51: 1208-18.
14. Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: The Neuropathic Pain Scale. *Neurology*. 1997; 48: 332-8.
15. Nedjat S, Montazeri A, Holakouie K, Mohammad K, Majdzadeh R. Psychometric properties of the Iranian interview-administered version of the World Health Organization's Quality of Life Questionnaire (WHOQOL-BREF): A population-based study. *BMC Health Serv Res*. 2008; 8: 61.
16. Kim J, Shin W. How to do random allocation (randomization). *Clin Orthop Surg*. 2014; 6: 103-9.
17. Marzouk B, Marzouk Z, Fenina N, Bouraoui A, Aouni M. Anti-inflammatory and analgesic activities of Tunisian *Citrullus colocynthis* Schrad. immature fruit and seed organic extracts. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011; 15: 665-72.
18. Marzouk B, Marzouk Z, Haloui E, Fenina N, Bouraoui A, Aouni M. Screening of analgesic and antiinflammatory activities of *Citrullus colocynthis* from southern Tunisia. *J Ethnopharmacol*. 2010; 128: 15-9.
19. Ramanathan T. Evaluation of local anesthetic activity of *Calotropis procera* L. in *Euphyllis hexadactylus*. *Plant Arch Int J Plant Res*. 2008; 8: 995-7.
20. Byas-Smith MG, Max MB, Muir J et al. Transdermal clonidine compared to placebo in painful diabetic neuropathy using a two-stage "enriched enrollment" design. *Pain*. 1995; 60: 267-74.
21. Tandan R, Lewis GA, Badger GB, Fries TJ. Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy. Controlled study with long-term follow-up. *Diabetes Care*. 1992; 15: 8-14.
22. Papoiu AD, Yosipovitch G. Topical capsaicin. The fire of a "hot" medicine is reignited. *Expert Opin Pharmacother*. 2010; 11: 1359-71.
23. Brownlee M, Lleyd A, Cooper ME, Vinik AI, Nesto RW, Boulton AJ. Complications of diabetes mellitus. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. Elsevier, Amsterdam, 2011, 1462-520.
24. Hashempur MH, Homayouni K, Ashraf A et al. Effect of *Linum usitatissimum* L. (linseed) oil on mild and moderate carpal tunnel syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Daru. English PMID*: 24887185. 2014; 22: 22-43.
25. Poon TY, Ong KL, Cheung BM. Review of the effects of the traditional Chinese medicine *Rehmannia Six Formula* on diabetes mellitus and its complications. *J Diabetes*. 2011; 3: 184-200.
26. Chen W, Zhang Y, Li X, Yang G, Liu JP. Chinese herbal medicine for diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (10) CD007796.
27. Nahar L, Rokonzaman. Investigation of the analgesic and antioxidant activity from an ethanol extract of seeds of *Sesamum indicum*. *Pak J Biol Sci*. 2009; 12: 595-8.

برگزاری کارگاه "چشم انداز تحقیقات در طب سنتی و تاریخ پزشکی"

کارگاه چشم انداز تحقیقات در طب سنتی و تاریخ پزشکی در تاریخ ۹۵/۵/۱۲ توسط مرکز تحقیقات طب سنتی و تاریخ پزشکی در دانشگاه علوم پزشکی یاسوج جهت اعضای هیأت علمی آن دانشگاه، هم چنین اعضای کارگروه طب سنتی کلان منطقه پنج برگزار گردید. در این کارگاه مباحثی از جمله طب سنتی در ایران و جهان، آشنایی با مبانی طب سنتی ایران، تحقیقات در بیماری های گوارش در طب سنتی ایران، تحقیقات در بیماری های روان پزشکی و نورولوژی در طب سنتی ایران با مطالعات تاریخ پزشکی و جایگاه تحقیقات داروسازی سنتی توسط اعضای هیأت علمی مرکز تحقیقات طب سنتی و تاریخ پزشکی ارایه و مورد استقبال شرکت کنندگان قرار گرفت.



برگزاری دومین نشست کارگروه طب سنتی کلان منطقه پنج

دومین نشست کارگروه طب سنتی کلان منطقه پنج با حضور آقای دکتر صالحی مسئول کارگروه، آقای دکتر بهمنی دبیر ستاد کلان منطقه پنج و نمایندگان دانشگاه های یاسوج، بوشهر، هرمزگان، فسا و جهرم در تاریخ ۹۵/۵/۱۲ در دانشگاه علوم پزشکی یاسوج برگزار گردید. در این نشست، در ادامه ی نشست گذشته تبادل نظر در مورد همکاری های میان دانشگاه های کلان منطقه پنج در توسعه ی دانش طب سنتی انجام شد. مطابق مصوبه ی اولین نشست این کارگروه، مقرر گردید یک کارگاه آموزشی طب سنتی جهت اساتید علاقه مند به طب سنتی برگزار شود، که اولین کارگروه آموزشی طب سنتی همزمان با دومین نشست کارگروه طب سنتی کلان منطقه پنج برگزار گردید.

تأثیر شربت سنتی بالنگ (*Citrus medica* L.) بر روی سردرد میگرنی: یک کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده و دو سویه کور کنترل شده با دارونما

Effect of traditional syrup from *Citrus medica* L. fruit juice on migraine headache:
A randomized double blind placebo controlled clinical trail

Journal of Ethnopharmacology(2016)

Mehrnaz Jafarpour, Gholam hossein Yousefi, Azadeh Hamed, Abdol hamid Shariat, Ali reza Salehi, Mojtaba Heydari.

ترجمه: مژگان نعمتی

چکیده

ارتباط دارو شناختی قومی: در پزشکی قومی ایران چندین درمان گیاهی و غذایی اصلی برای درمان سردرد میگرنی استفاده می شده است که بیشتر در قرابادین کبیر (Aghili Shirazi MH, 1773) خلاصه شده است. یکی از آن ها شربت بالنگ (*Citrus medica* L.) است که حاوی آب میوه ی بالنگ و شکر است. مطالعه ی حاضر در جهت ارزیابی اثربخشی و ایمنی شربت بالنگ بر روی بیماران مبتلا به سردرد میگرنی طراحی گردید.

مواد و روش ها: شربت بالنگ به همان صورت که در قرابادین کبیر توصیف شده، آماده گردید. در این کارآزمایی بالینی دو سویه کور و کنترل شده با دارونما، ۹۰ بیمار مبتلا به سردرد میگرنی به سه گروه تقسیم شدند (شربت بالنگ، پروپرانول یا دارونما). بیماران ۱۵ میلی گرم شربت بالنگ، شربت دارونما یا ۲۰ میلی گرم قرص پروپرانول، به مدت چهار هفته سه بار در روز بعد از هر وعده ی غذایی دریافت می کردند. پیامدهای اولیه براساس سه مقیاس اندازه گیری به دست آمد: تعداد دفعات (در هر ماه)، میانگین مدت (ساعت)، و میانگین شدت (مقیاس بصری سنجش درد "VAS" از ۰ تا ۱۰) حملات سردرد قبل و بعد از چهار هفته مداخله ی درمانی ارزیابی گردید.

نتایج: شربت بالنگ نسبت به دارونما شدت ($p < 0.01$) و طول مدت ($p < 0.0001$) حملات سردرد را بیش تر کاهش داد و تأثیر آن همانند پروپرانول در بیماران مبتلا به سردرد میگرنی بود ($p > 0.05$). با این وجود، شربت بالنگ بر خلاف پروپرانول نتوانست کاهش قابل توجهی در تعداد حملات در مقایسه با دارونما ایجاد کند. در این مطالعه هیچ گونه عوارض جانبی از شربت بالنگ مشاهده نگردید.

نتیجه گیری: بر اساس نتایج به دست آمده، شربت بالنگ به عنوان یک داروی سنتی ایرانی می تواند به صورت یک درمان مؤثر جهت کاهش شدت و طول مدت درد در حملات سردرد میگرنی توصیه گردد و تأثیر آن با پروپرانول قابل مقایسه است. با این وجود، این شربت تأثیر قابل توجهی در تعداد حملات از خود نشان نداد.

واژگان کلیدی: بالنگ، *Citrus medica*، سردرد میگرنی، شربت، طب سنتی ایرانی، کارآزمایی بالینی



دکتر سید حمدالله مساوات
متخصص طب سنتی
استادیار مرکز تحقیقات طب سنتی و تاریخ پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی شیراز



سنتی است. یکی از نقاط قوت این مطالعه روش تهیه ی شربت بالنگ به سبک کاملاً منطبق به سبک داروسازی قید شده در کتب طب سنتی است. اما علایم بیماران با سردرد میگرنی به احتمال خیلی زیاد با علایم سردرد گرم در طب سنتی همخوانی کاملی ندارد. بهتر بود تنها بیماران میگرنی وارد این مطالعه می شدند و از دیدگاه طب سنتی هم علایم سردرد گرم را نشان می دادند. شاید با این ملاحظه اثربخشی بهتری از چنین مطالعاتی بگیریم. مدت کوتاه مطالعه (۴ هفته) برای یک مداخله ی پیشگیرانه (پروپرانولول جهت پروفیلاکسی میگرن) کوتاه می باشد و بهتر بود مطالعه با مدت زمان پیگیری بیش تری انجام می گرفت.

این مطالعه ی بالینی به بررسی اثربخشی شربت بالنگ بر سردرد بیماران میگرنی در مقایسه با پروپرانولول و دارونما پرداخته است. ایده ی این پژوهش برگرفته از منابع مستند و ارزشمند طب سنتی ایرانی است^۱. در متون طب سنتی به اثربخشی شربت بالنگ (اترج) در درمان طیفی از بیماری های گرم از جمله برخی از تپش قلب ها، برخی سردرد ها و برخی اختلالات معده و کبد اشاره شده است^۲. لذا بر پایه ی مبانی طب سنتی، این دارو برای تمام انواع سردرد ها مفید به نظر نمی رسد^۳. یکی از راهکارهایی که برای ارتقای کیفیت مطالعات بالینی مبتنی بر ایده های طب سنتی پیشنهاد می شود، نزدیک کردن شرایط ورود بیمار به مطالعه و طرز تهیه ی دارو به شرایط بیان شده در منابع طب

منابع:

1. Avicenna, Al-Qanunfi'l-tibb. Research and description by prof. HesanJa'far, Al-Hilal, Vol 2. Beirut: Dar-ol-Bihar; 2009.
2. Aghili-Korasan-Shirazi M-H. Kholast-al-hekmah. In: Esmaeil N, editor. Ghom: Esmaeilian; 2006. p. intr.
3. Aghili Shirazi, M. Shams Ardakani M. Rahimi R. Fatemah F. (2008). Makhzan-ol-Advieh. Tehran: Sabzarang. p. intr.

۱- مقدمه

سردرد یک اختلال بسیار شایع با شیوع حدود ۹۶٪ در جمعیت عمومی است. میزان شیوع سردرد در مردان ۱۱٪ و در زنان ۲۲٪ است (Rasmussen et al., 1991). میگرن یکی از انواع متداول سردرد است که ۱۲٪ جمعیت عمومی را مبتلا می کند (Lipton et al., 2001). شیوع میگرن در زنان بیش تر از مردان است و در ۱۵-۱۸ درصد زنان و ۶ درصد مردان با سابقه ی ابتلای یک ساله دیده می شود (Mathers et al., 2003). برای جلوگیری و درمان حملات میگرنی در بیماران مبتلا به سردرد میگرنی، چندین روش درمانی از جمله درمان های دارویی و غیر دارویی پیشنهاد می شود. درمان های پیشگیری کننده ی دارویی شامل مسدود کننده های بتا، داروهای ضد افسردگی و ضد تشنج می شوند، که البته پاسخ به این داروها ناکافی است. شواهد علمی نشان می دهد که تنها ۲/۳ از بیمارانی که این درمان ها را دریافت می کنند، ۵۰٪ کاهش در دفعات حملات سردرد خواهند داشت. از سوی دیگر، دوز مورد نیاز جهت پاسخ مذکور می تواند اثرات جانبی غیر قابل تحملی داشته

باشد (Goadsby et al., 2002).

به علت پاسخ های درمانی نامناسب به درمان های متداول، محدوده ی وسیعی از موارد مکمل و جایگزین در درمان میگرن مورد استفاده قرار می گیرد (Maus-Kop., 2012). درمان های گیاهی همانند اکثر داروهای مکمل معروف، در بیماران مبتلا به میگرن مورد استفاده و ارزیابی قرار می گیرند (D'Andrea et al., 2014).

داروهای سنتی ایرانی در زمینه ی تشخیص و درمان انواع مختلف سردرد، تاریخچه ای وسیع و غنی دارند (Zarshenas et al., 2013). ابن سینا، عقیلی شیرازی و دیگر پزشکان ایرانی قرون وسطی، قسمت مهمی از دست نوشته های خود را به بیماری سردرد و درمان های آن اختصاص داده اند. داروهای گیاهی، درمان های طبیعی متداولی بودند که توسط پزشکان ایرانی برای درمان سردرد تجویز می شدند (Aghili, 1771). مرور مقالات طب سنتی ایرانی نشان می دهد که میوه ی بالنگ گزینه ی مناسبی است که برای بیماران مبتلا به سردرد پیشنهاد شده است (Aghili, 1771; Ibn-nafis, 2008; Mall;).

ضد سرطان (Entezari et al., 2009) و ویژگی های ضد باکتریایی (Shende et al., 2005) آب میوه ی بالنگ نیز پیش تر گزارش شده است. مطالعات *In vitro* انجام شده نشان دهنده ی اثرات بازدارندگی آب بالنگ بر رشد کریستال های Struvite است. تحقیقات دارویی نشان می دهد که عصاره ی برگ های بالنگ دارای فعالیت آنتی اکسیدانی است و اثر بازدارندگی بر تولید نیتریک اکسید دارد. هم چنین ارزیابی ها در محیط *In vitro* نشان می دهند که عصاره ی برگ های بالنگ می تواند به واسطه ی تأثیر بر روی هموستازی گلوکز وابسته به آنزیم ها، باعث بهبود قند خون بالا گردد (Menichini et al., 2001a). علاوه بر این، مطالعات دیگر نشان دهنده ی فعالیت های ضد کرم (Bairagi et al., 2011) و استروژنیک برگ ها می باشد (El-Alfy et al., 2012; sharangouda, 2007). عصاره ی دانه ها دارای فعالیت ضد دیابتی بوده و چربی را کاهش می دهد (Sah et al., 2011). تعدادی از تحقیقات نشان می دهند که پوست بالنگ قادر به کاهش غلظت گلوکز پلاسما و میزان کلسترول و تری گلیسیرید است (Menichini et al., 2016). خاصیت ضد کرم و ضد باکتریایی پوست بالنگ نیز گزارش شده است (Kabra et al., 2012; Kabra et al., 2011). اگرچه برخی از تحقیقات نشان داده اند که مرکبات بر روی سردرد میگرنی تأثیر گذار هستند، اما در مقالات شواهدی در مورد اثر میوه ی بالنگ بر روی سردرد وجود ندارد (Eagle, 2003; Millichap and Yee, 2012). هر چند چندین مطالعه بر روی فعالیت دارویی این میوه صورت گرفته است، اما مکانیسم دقیق فعالیت شربت بالنگ در کنترل سردرد به خوبی شناخته شده نیست. در برخی از مطالعات صورت گرفته در محیط *In vitro*، فعالیت های ضد التهابی و ضد درد کل این میوه گزارش شده است (Negi et al., 2010). احتمالاً وجود ترکیبات مغذی و تأثیر گذار مانند اسید های آلی، پلی فنل ها و فلاونوئید ها در میوه ی بالنگ نقش مهمی در اثربخشی آن دارد. چندین بررسی نشان داده اند که برخی از فعالیت های ضد درد این میوه را می توان به فلاونوئیدها، پلی ساکاریدها و اسیدهای آلی نسبت داد (Abel-Salam and Baruomy, 2008; Kaked et al., 2008). بنابراین ظرفیت بالای اسیدهای آلی و کربوهیدرات های موجود در شربت بالنگ احتمالاً نقش مؤثری در مکانیسم عمل آن دارد. بیوفلاونوئیدها و پلی فنل ها از جمله ترکیبات تأثیر گذار هستند که تأثیر اصلی را بر روی مسیرهای التهابی و فعالیت نیتریک اسید دارند (Garg et al., 2001; Kazłowska et al., 2010). علاوه بر این، ترکیبات آنتی اکسیدانی این میوه بر اساس برخی شواهد درمورد استرس اکسیداتیو در آسیب شناسی میگرن، دارای اهمیت می باشد (Alp et al., 2010).

2010). میوه ی بالنگ یا سیب ایرانی عضوی از خانواده ی مرکبات است (Mozaffarian, 2004). در مونوگراف های ایرانی قرون وسطی، عموماً اسامی مختلفی از جمله اترنج، ترنج، بادرنگ، وادرننگ، بازرننگ، ترنگ و موتک برای بالنگ استفاده می شده است (Biruni, 2004). این گیاه دارای توزیع جهانی در آسیا، مدیترانه و قسمت های مرکزی و جنوبی امریکا می باشد (Zargari, 2012). به نظر می رسد که چندین قرن پیش، بازرگانان این میوه را از کشورهای شرقی به ایران آورده اند و سپس در قسمت های شمالی و جنوبی ایران توزیع و کشت شده است (Ensminger and Ensminger, 1993; Zargari, 2012).

پزشکان قرون وسطی طیف وسیعی از کاربردهای پزشکی را برای قسمت های مختلف درخت بالنگ گزارش کرده اند. عقیده بر این است که پوست زرد بالنگ اثر تقویتی بر روی اندام های اصلی مانند قلب، معده، کلیه و مغز دارد. روغن پوست بالنگ می تواند در استعمال خارجی برای فلج، استئوآرتریت و سیاتیک مورد استفاده قرار گیرد. دانه های این میوه در فرآورده های سنتی مربوط به دندان می تواند موجب استحکام لثه ها گردد. برگ های بالنگ اثرات ضد نفخ دارد و برای تقویت معده و تحریک امعاء احشا استفاده می شده است. آب بالنگ به همراه شکر برای درمان سردرد استفاده می شده است (Aghili 1771; Arias and Ramon-Laca, 2005). قرابادین کبیر (Aghili Shirazi, 1773) به عنوان یکی از مهم ترین و قدیمی ترین نسخه های خطی دارویی، فرمولاسیون های مختلفی برای قسمت های مختلف درخت بالنگ معرفی کرده است که درمان بسیاری از بیماری ها از جمله سردرد را شامل می شود. یکی از این فرآورده ها شربت بالنگ است. در پزشکی قومی ایرانی، شربت بالنگ به عنوان تقویت کننده ی معده شناخته شده است که سردرد های ناشی از دستگاه گوارش را تسکین می بخشد (Aghili, 1771; Avicennaa, 2005; Ibn-nafis, 2008).

برخی از مطالعات داروشناسی در جهت تأیید کاربرد پزشکی سنتی بالنگ، به بررسی ویژگی های زیست شناسی بخش های مختلف گیاه بالنگ پرداخته اند. شواهدی وجود دارد که نشان می دهد کل میوه ی بالنگ دارای اثرات ضد درد (Negi et al., 2010)، آنتی اکسیدانی (Al-Yahya et al., 2013) و مولد ترشح انسولین بوده و اثرات ضد چاقی دارد (Peng et al., 2009). هم چنین اثبات شده است که میوه های نارس بالنگ خاصیت آنتی اکسیدانی قابل توجهی دارند و فعالیت α -گلوکوزیداز را مهار می کنند (Menichi et al., 2011a). مطالعات *In vivo* نشان داده اند که عصاره ی آبی میوه ی بالنگ دارای اثرات ضد زخم می باشد (DS et al., 2012; Nagaraju, et al., 2011). اثرات ضد موتاسیون و

مطالعات کار آزمایی های بالینی) انجام شد (Schulzelal., 2010). پروتکل مطالعه توسط کمیته ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شیراز با کد CT916451 تصویب شد و در سامانه ی ثبت کار آزمایی های بالینی با شماره: IRCTID: IRCT2013031012772NI ثبت گردید.

۲-۲-۲- بیماران و شرایط مطالعه

به طور کلی ۱۲۳ شرکت کننده در کلینیک تلفیقی سردرد دانشگاه علوم پزشکی شیراز بین ماه های می و ژوئن ۲۰۱۳ حضور داشتند. افرادی که فرم رضایت آگاهانه شامل اهداف، روش کار، محرمانه بودن، جبران خسارت و حق خروج از این کار آزمایی را پر کرده بودند، مورد ارزیابی قرار گرفتند. بیماران واجد شرایط با تشخیص بالینی سردرد میگرنی بدون پیش در آمد، بر اساس دومین نسخه ی طبقه بندی بین المللی سردرد (ICHD-2) انتخاب شدند (Olesen and Steiner, 2004). معیارهای ورود به مطالعه شامل موارد زیر بود: محدوده ی سنی بیش از ۱۸ سال برای مردان و زنان، حمله های میگرنی بیش از چهار بار در ماه در صورت عدم مصرف بیش از حد دارو و به دور از هر گونه بیماری دیگر، مقاومت در برابر درمان های پیشگیری کننده، عدم انجام هر گونه درمان پیشگیرانه برای میگرن در زمان مطالعه و عدم وجود هر گونه شرایط بالینی که مانع استفاده از هر یک از داروهای موجود در این مطالعه شود. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل موارد زیر بود: بیماران با منع مصرف مسدود کننده های بتا شامل آسم، بیماری انسداد ریوی مزمن، علایم کاهش فشار خون، احتباس مئانه (D'Andrea et al., 2009)، نارسایی قلبی، وجود دیابت، بارداری، شیردهی، دریافت داروهای دیگر برای

به علاوه، بر اساس اطلاعات ماهیج کار آزمایی بالینی تأثیر بالنگ بر روی سردرد میگرنی را بررسی و تأیید نکرده است. این مطالعه بر اساس کاربرد داروشناسی قومی در طب سنتی ایرانی، این مطالعه در جهت ارزیابی تأثیر شربت بالنگ در بیماران مبتلا به سردرد میگرنی در یک کار آزمایی بالینی تصادفی سازی شده طراحی گردیده است.

۲- مواد و روش ها

۲-۱- تهیه ی دارو و دارونما

میوه های تازه ی بالنگ در دسامبر ۲۰۱۳ از چهارم (یکی از شهرستان های استان فارس) جمع آوری شد و توسط یک گیاه شناس (S. Khademian) مورد تأیید قرار گرفت. نمونه های جمع آوری شده با شماره ۷۴۹ در هرباریوم بخش داروسازی سنتی دانشکده ی داروسازی شیراز نگهداری شده است. پوست آن ها کاملاً جدا شده و سپس آب بالنگ به وسیله ی یک عصاره گیر استخراج شد. آب جمع آوری شده از یک الک (Mesh 100) جهت جداسازی گوشت و دانه ها عبور داده شد.

فرمول شربت بالنگ بر اساس روش های توصیف شده در فارماکوپه های سنتی ایرانی مانند قرابادین کبیر (Aghili-Shirazi, 1773) و قرابادین صالحی (Heravi, 1765) آماده گردید. به آب شفاف بالنگ معادل وزن آن شکر اضافه گردید و به مدت یک ساعت در دمای ۸۰ درجه سانتی گراد حرارت داده شد تا حجم شربت به ۶۰٪ کاهش یابد. شربت آماده شده حالتی غلیظ و قهوه ای رنگ داشت.

فرمول دارونما به صورت شربت ساده ای بود که حاوی NACMC ۱٪، سیتریک اسید ۱/۵٪، سدیم بنزوات ۰/۲٪ و FD&C قهوه ای رنگ به میزان کافی بود. قرص ۲۰ میلی گرم پروپرانولول نیز سه بار در روز به عنوان درمان استاندارد در این آزمایش استفاده شد.

۲-۲- مطالعه ی بالینی

این مطالعه به صورت یک کار آزمایی بالینی تصادفی سازی شده و کنترل شده ی موازی طراحی گردید و بیماران شربت بالنگ، داروی استاندارد و دارونما را با سه نسبت اختصاصی ۱:۱:۱ دریافت نمودند. پس از شروع کار آزمایی نیز هیچ تغییری در روش کار صورت نگرفت.

۲-۲-۱- مباحث اخلاقی

پروتکل کار آزمایی بر اساس بیانیه ی هلسینکی بود و گزارش های آن نیز بر اساس چک لیست کانسورت (معیار ارزیابی



۲-۳- تحلیل های آماری

ویژگی های دموگرافیک با استفاده از آزمون کای مجذور برای پارامترهای قطعی و ANOVA (تحلیل واریانس برای متغیرهای کمی) مقایسه شد. داده ها به صورت میانگین با فواصل اطمینان ۹۵٪ توصیف شدند. متغیرهای نهایی تفاوت هایی را در پیامدهای اولیه در قبل و بعد از درمان برای هر فرد نشان دادند.

حالت طبیعی توزیع داده ها از طریق آزمون Kolmogorove-Smirnov مورد آزمایش قرار گرفت. آزمون Wallis جهت مقایسه ی تفاوت مقادیر قبل و بعد از مداخله به کار برده شد و آزمون Post-Hoc برای مقایسه ی آماری دو به دو استفاده شد. متغیرهای P به وسیله ی روش تصحیح Bonferroni جهت کاهش خطای نوع یک در این مرحله تصحیح شدند. مقدار $P < 0.05$ به صورت معنادار توصیف شد. تحلیل اولیه بر اساس روش های تحلیل به قصد درمان (ITT) بود. تمام تجزیه و تحلیل های آماری نیز با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۱ انجام گرفت.

۳- نتایج

۳-۱- اطلاعات دموگرافیک پایه

از ماه می تا دسامبر ۲۰۱۳ تمام ۱۲۳ بیمار مورد ارزیابی قرار گرفتند و ۳۳ بیمار به علت عدم داشتن معیارهای ورود به مطالعه، حذف شدند. در نهایت ۹۰ بیمار که فرم رضایت آگاهانه را امضا کردند، انتخاب شدند. ویژگی های پایه در بیماران واجد شرایط مورد ارزیابی قرار گرفت. آن ها به صورت تصادفی داروهای مورد آزمایش، پروپرانول یا دارونما را دریافت کردند. تعداد بیمارانی که شربت بالنک، پروپرانول و دارونما دریافت می کردند، به ترتیب ۳۰، ۲۶ و ۳۰ بود. تنها یک نفر از بیماران در گروه شربت بالنک به علت حالت تهوع ناشی از عوارض جانبی،

سردرد میگرنی و سابقه ی حساسیت به بالنک و دیگر مرکبات یا مسدودکننده های بتا.

۲-۲-۳- طراحی تحقیق

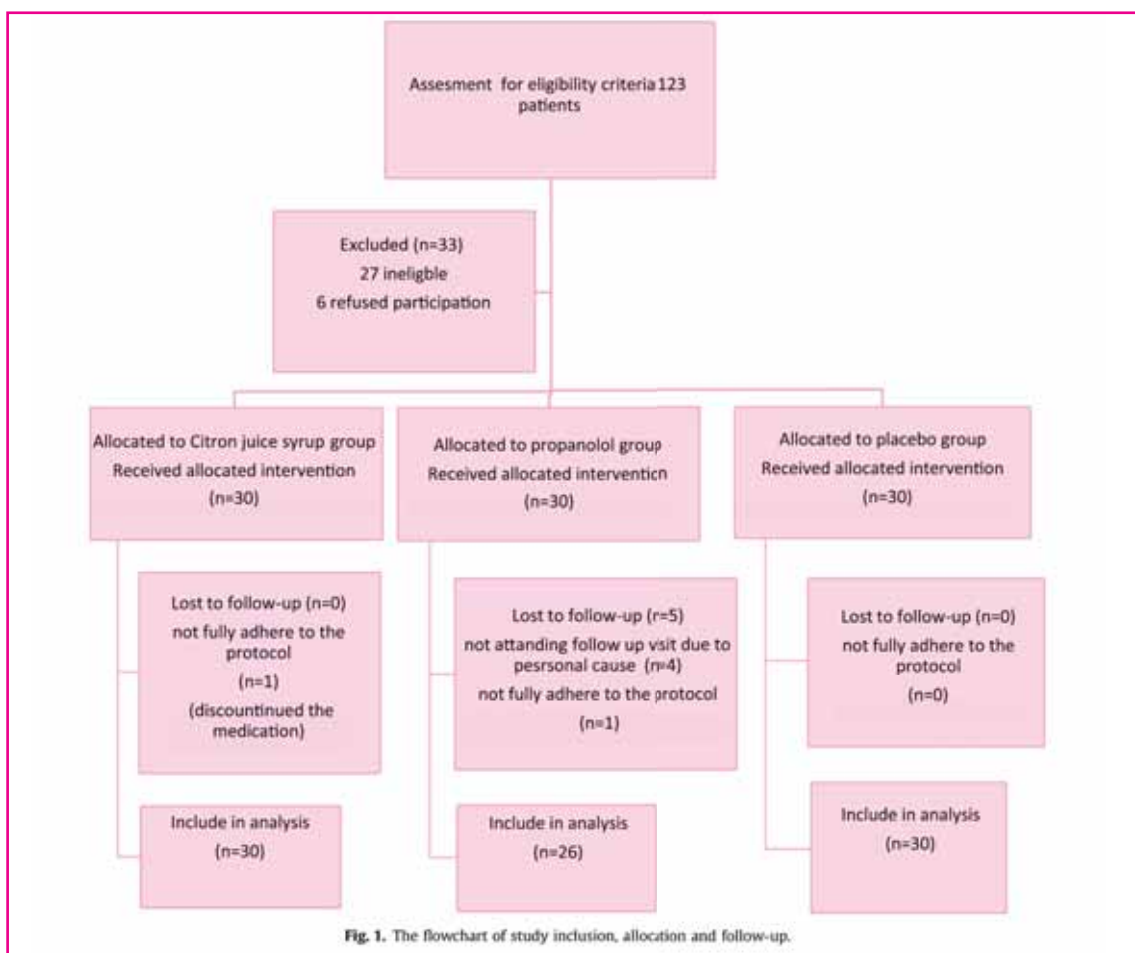
حجم نمونه با توجه به یک مطالعه ی پیشین (D'Andrea et al., 2009)، با در نظر داشتن توان ۰/۹۰ و آلفا ۰/۰۵ توسط متخصص آمار محاسبه گردید و ۹۰ بیمار به سه گروه موازی (شربت بالنک، پروپرانول یا دارونما) تقسیم و به صورت بلوکی تصادفی سازی شدند. پزشکان، محققان و متخصصین آمار نسبت به تخصیص این بیماران در گروه ها بی اطلاع بودند. علاوه بر این، به علت شباهت شکل و اندازه ی ظروف شربت بالنک و شربت دارونما و تشابه ظاهری آن ها، بیماران نیز نسبت به نوع داروهای اختصاص یافته ناآگاه بودند.

بیماران ۱۵ میلی گرم شربت بالنک، شربت دارونما یا ۲۰ میلی گرم قرص پروپرانول را سه بار در روز بعد از هر وعده ی غذایی به مدت چهار هفته دریافت کردند. به بیماران اجازه داده شد تا در طول مطالعه از درمان های ضد درد از جمله مصرف داروهای مسکن بدون نسخه و داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAID) استفاده نمایند. بیماران آموزش دیده بودند تا مصرف هر گونه داروی مسکن (نوع و تعداد آن ها) را در فرم ویژه ای ثبت نمایند.

۲-۲-۴- ارزیابی پیامد ها

سنجش های اولیه ی اثربخشی شامل تکرار (در هر ماه)، مدت متوسط (ساعت، در هر حمله) و شدت متوسط (مقیاس بصری سنجش درد "VAS" با نمره ۰ تا ۱۰) در هر حمله ی سردرد میگرنی بود. این پارامترها از ابتدای مداخله به مدت چهار هفته ارزیابی شدند. این مقیاس خطی ۱۰ سانتی متری از ۰ (بدون درد) در انتهای سمت چپ تا ۱۰ (حداکثر درد) در انتهای سمت راست درجه بندی شده بود.





۳-۲-۱- تأثیر شربت بالنگ بر روی شدت سردرد میگرنی

با توجه به کاهش متوسط نمره مقیاس بصری شدت میگرن، شربت بالنگ به صورت قابل ملاحظه ای نسبت به دارونما این مقدار را کاهش می دهد (MD: 2.97; 95% CI: [2.07, 3.36]) Vs. (MD: 0.83; 95% CI: [-0.027, 1.69], $p < 0.01$) علاوه بر این، شربت بالنگ شدت میگرن را بیش تر از پروپرانول کاهش داد، اما از نظر آماری هیچ تفاوت قابل ملاحظه ای بین کاهش متوسط در گروه شربت بالنگ و پروپرانول مشاهده نشد (MD: 2.97; 95% CI: (2.07, 3.86) vs. MD: 2.58; 95% CI: (1.59, 3.57) $P > 0.05$ (جدول شماره ۲).

۳-۲-۲- تأثیر شربت بالنگ بر طول مدت حملات سردرد میگرنی

مقایسه ای دو به دو نشان دهنده ای تفاوت قابل ملاحظه میان شربت بالنگ و دارونما در مقادیر کاهش متوسط طول مدت حملات میگرنی می باشد که به ترتیب برابر است با: (MD: 10.72, 95% CI: [4.83, 16.59]) vs. (MD: 2.70, 95%

نسبت به پروتکل درمان پایبند نبود. شکل ۱ فلوچارتی است که توصیف جزئیات ثبت نام بیماران، تصادفی سازی و پیامدها را نشان می دهد. چهار بیمار در گروه پروپرانول بنا به دلایل شخصی از ادامه ی تحقیق حذف شدند. هم چنین یکی از بیماران در این گروه دارو را به طور منظم دریافت نکرد. اما بر اساس پروتکل ITT، مقادیر نتایج این فرد قابل بررسی بودند. ویژگی های پایه (دموگرافیک و بالینی) در سه گروه در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. همان طور که نشان داده شده است، هیچ تفاوت قابل ملاحظه ای به جز تفاوت میانگین سن آن ها وجود نداشت. سن هیچ ارتباطی با نتایج تحقیق نداشت (ضریب همبستگی: -0.05 – 0.11 ، p values > 0.05 و 0.09).

۳-۲-۳- اثربخشی

در پایان مطالعه، تفاوت های متوسط شدت، مدت و تعداد سردرد میگرنی قبل و بعد از درمان برای هر بیمار محاسبه شد و با تحلیل آماری غیر پارامتری ارزیابی گردید. آزمون Kruskal-Wallis از لحاظ آماری تفاوت قابل ملاحظه ای را در کل پارامترهای شدت ($p < 0.01$)، مدت ($p < 0.0001$) و تعداد ($p < 0.05$) سردرد در میان سه گروه نشان داد.

Table 1
Demographic data, basic characteristics of patients in Citron syrup, propranolol and placebo groups.

Baseline characteristics	Citron juice syrup (n=30)	Placebo syrup (n=30)	Propranolol (n=26)	P-value
Age, years (mean, SD)	34.30 ± 8.15	41.73 ± 11.92	37.74 ± 12.39	0.035
Gender				0.940
Male (n, %)	5 (16.7%)	5 (16.7%)	3 (11.5%)	
Female (n, %)	25 (83.3%)	25 (83.3%)	23 (88.5%)	
Duration of disease (years)	7.83 ± 6.81	11.10 ± 8.85	14.0435 ± 11.23	0.067
Migraine attacks pain intensity (VAS, 0-10)	7.30 ± 2.15	7.17 ± 1.98	7.35 ± 1.92	0.941
Migraine attacks frequency (pain episodes/month)	10.83 ± 8.71	10.73 ± 9.56	10.81 ± 2.12	0.552

زندگی شخصی و عملکرد اجتماعی دارد (Domingues et al., 2009; Martin and Macleod 2009). این بیماری به عنوان بیماری عصبی عروقی توصیف شده که از نظر فیزیولوژیک مربوط به چند عامل بوده و به صورت کامل شناخته شده نمی باشد (Rizzoli et al., 2012). برخی از تحقیقات نشان داده اند که شرایط حساسیت مرکزی و التهابی ممکن است در آسیب شناسی میگرن دخالت داشته باشند. ناهنجاری هایی که در مسیر پیام رسانی نیتریک اکسید و کاهش فعالیت سنتر آن وجود دارد، از جمله ویژگی های التهابی مهم در حملات میگرن می باشند. بنابراین درمان میگرن بر اساس درمان هایی است که برانگیختگی سیستم اعصاب مرکزی را کاهش می دهد و باعث انتقال مسیر های التهابی می شود (Ansari et al., 2012; Cerritelli et al., 2015; Olesen et al., 2009). درمان های دارویی برای سردرد های میگرنی می تواند بی نتیجه و یا پیشگیری کننده باشد و هر دو روش اغلب برای بیماران مبتلا به سردرد های شدید متناوب پیشنهاد می شود (Silberstein and Joadsby, 2009).

هیچ تفاوت معناداری بین شربت بالنگ و پروپرانول دیده نشد (جدول ۲). $P < 0.0001$, $CI [-3.00, 8.40]$.

۳-۲-۳- تأثیر شربت بالنگ بر تعداد حملات سردرد میگرنی

همان طور که در شکل 2C مشاهده می شود، شربت بالنگ تعداد دفعات حملات سردرد را کاهش داده است، اما این کاهش در مقایسه با دارونما قابل توجه نبوده است ($P > 0.05$). پروپرانول به صورت قابل توجهی تعداد دفعات سردرد میگرنی را کاهش داده است ($P < 0.05$).

مقایسه ی مصرف مسکن ها در سه گروه نشان داد که تفاوت میانگین در تعداد مسکن ها در هر هفته در گروه بالنگ در مقایسه با دارونما و پروپرانول به ترتیب برابر با -3.133 تا -0.001 و -2.800 تا -0.01 بود. بنابراین تعداد مسکن های مصرف شده در گروه بالنگ به طور قابل ملاحظه ای کمتر از گروه های کنترل بود. نتایج مربوط به سه گروه درمانی به همراه نتایج مربوط به تجزیه و تحلیل آماری بین تفاوت های گروهی در جدول شماره ۲ و شکل شماره ۲ نشان داده شده است.

علاوه بر این، به جز حالت تهوع در یکی از بیماران گروه شربت بالنگ، عارضه ی جانبی دیگری مشاهده نشد. یک مورد سرگیجه خفیف نیز در یکی از بیماران گروه پروپرانول مشاهده گردید.

۴- بحث

میگرن یکی از متداول ترین مشکلات سلامت در جمعیت عمومی است که تأثیر زیادی بر روی فعالیت های روزانه ی

Table 2
The mean reductions in pain intensity, duration and frequency of migraine headache attacks after the intervention.

Outcomes (post-pre-intervention)	Groups	Mean reduction	95% Confidence interval for mean		P-value [*]	Groups ^{**}	P-value ^{***}
			Lower bound	Upper bound			
Migraine attacks pain intensity (VAS, 0-10)	Citron syrup	2.97	2.0707	3.8626	0.002	Citron syrup-placebo	0.003
	Propranolol	2.58	1.59	3.57		Citron syrup-propranolol	0.99
Headache attacks duration (h)	Placebo	0.83	-0.028	1.69	< 0.0001	Propranolol-placebo	0.028
	Citron syrup	10.72	4.83	16.59		Citron syrup-placebo	< 0.0001
	Propranolol	13.23	5.13	21.31		Citron syrup-propranolol	0.99
	Placebo	2.70	-3.00	8.40		Propranolol-placebo	0.001
Headache attacks frequency (pain episodes/month)	Citron syrup	2.80	0.99	4.60	0.036	Citron syrup-placebo	0.301
	Propranolol	5.00	1.19	8.81		Citron syrup-propranolol	0.99
	Placebo	0.47	-1.69	2.62		Propranolol-placebo	0.034
	Placebo	0.47	-1.69	2.62		Propranolol-placebo	0.034

^{*} P-value from Kruskal Wallis test.

^{**} Pairwise comparison.

^{***} P-value from Post-Hoc test in pairwise comparison.



بالایی دارند. نتایج حاصل از این مطالعه با تحقیقات پیشین مبنی بر تأثیر مثبت پروپرانول در کنترل شدت، مدت و تعداد دفعات درد در حملات میگرنی سازگار بود (Ashtari et al., 2008; Stovner et al., 2013).

ارزیابی های ما در این کار آزمایی نشان داد که شربت بالنگ می تواند بهتر از دارونما عمل کند و تأثیر آن همانند پروپرانول بوده و با کنترل فعال باعث کاهش شدت و طول مدت حملات سردرد در بیماران مبتلا به میگرن گردد. هم چنین دریافت داروی ضد درد در سردردهای شدید افرادی که شربت بالنگ استفاده می کردند، کاهش یافت. در هر صورت برخلاف پروپرانول، شربت بالنگ کاهش قابل ملاحظه ای در تعداد دفعات حملات در مقایسه با دارونما ایجاد نکرد. بنابراین به نظر می رسد که شربت بالنگ در مقایسه با پروپرانول می تواند با دارا بودن اثرات کاهش دهنده بر روی شدت و مدت حملات سردرد و هم چنین کاهش نیاز به مصرف داروهای ضد درد، به عنوان درمان پیشگیری کننده عمل نماید.

بر اساس اطلاعات موجود، این مطالعه اولین کار آزمایی بالینی در جهت ارزیابی اثربخشی و ایمنی شربت بالنگ بر روی سردرد میگرنی است. بنابراین امکان مقایسه ی این نتایج با مطالعات پیشین وجود ندارد. با توجه به این که شربتی که در این کار آزمایی استفاده شد حاوی آب میوه ی طبیعی خوراکی بالنگ بود، هیچ اثر جانبی قابل ملاحظه ی بالینی مشاهده نشد. علاوه بر این، شربت بالنگ هیچ گونه اثر محرک در طول مطالعه بر روی سردرد میگرنی نداشت، که ممکن است به علت ویژگی های فیتوشیمیایی مواد و ترکیبات آب بالنگ باشد. جداسازی فیتوشیمیایی آب میوه ی بالنگ نشان دهنده ی وجود اسیدهای آلی مانند سیتریک اسید،

(2002). به هر حال هیچ اثر مطلوبی در این رویکردها دیده نشده است و به دلیل اثرات جانبی متعدد، اکثر بیماران مبتلا به میگرن از درمان ناراضی بوده و درمان های خود را ادامه نمی دهند (Ramadan et al., 2000). بنابراین استفاده از روش های درمانی مؤثرتر همراه با اثرات جانبی کمتر مورد نیاز است. اهداف اصلی درمان پیشگیری کننده بر اساس کنسرسیوم سردرد ایالات متحده به صورت زیر است: ۱- کاهش تعداد دفعات، شدت و طول مدت حملات سردرد. ۲- بهبود پاسخ به درمان های حاد. ۳- بهبود عملکرد و کاهش ناتوانی (Ramadan et al., 2000).

در این کار آزمایی بالینی، اثربخشی شربت بالنگ که توسط درمانگران ایرانی به عنوان یک درمان پیشگیری کننده در مداوای سردرد میگرنی تجویز می شده است، ارزیابی گردید. شرایط دموگرافیک و بالینی بیماران در این سه گروه مشابه بود. میانگین سن بیماران شرکت کننده در این مطالعه ۳۸ سال بود، که ۸۴/۹٪ آن زن و ۱۵/۱٪ آن مرد بودند. این مطالعه نشان دهنده ی شیوع بالای سردرد میگرنی در میان زنان است که با دیگر مطالعات انجام شده در مورد نسبت سردرد میگرنی در جمعیت زنان سازگار است (Lipton et al., 2001; Silberstein et al., 2007; Victor et al., 2010). به علاوه، در این مطالعه بایستی این حقیقت که زنان به طور کلی بیش از مردان از درمان های مکمل و جایگزین استفاده می کنند، در نظر گرفته می شد.

در این کار آزمایی، پروپرانول به عنوان درمان پیشگیری کننده ی استاندارد برای میگرن انتخاب گردید. به طور کلی، مسدود کننده های بتا مانند پروپرانول در گروه داروهای پر کاربردی هستند که با اثرات جانبی متوسط در پیشگیری از میگرن اثربخشی

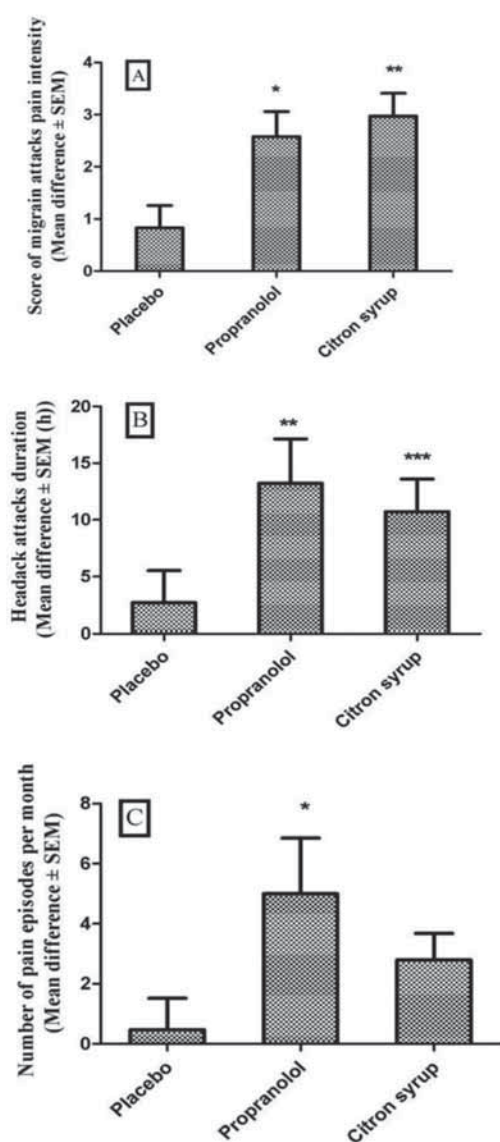


Fig. 2. The comparison of headache parameters in study groups presented as post-pre-treatment mean differences $\pm$ SEM. *P-value < 0.05, **P-value < 0.01, and ***P-value < 0.0001.

عملکرد روزانه ی بیماران ارزیابی نکردیم. ایراد مهم دیگری که در طراحی این مطالعه وجود داشت، شکل متفاوت تجویز پروپرانول (قرص) نسبت به داروی مورد مطالعه و دارونما (شربت) بود که ممکن است باعث آگاهی بیماران گروه پروپرانول از گروه اختصاصی خود شده و آن ها در این مورد بی اطلاع نباشند. مورد محدود کننده ی دیگری که بایستی در تفسیر نتایج ذکر شود، این است که بیماران در تمام گروه ها اجازه داشتند که بر اساس توصیه های اخلاقی درمان های رهایی بخش را استفاده کنند. با این وجود، مصرف مسکن ها در گروه بالنگ به طور قابل توجهی کمتر از گروه کنترل بود، که به سود نتایج بود. استفاده از داروی استاندارد پیشگیری کننده از میگرن

مالیک اسید، اسکوربیک اسید، کربوهیدرات ها، روغن های ضروری و مواد فلاونوئیدی است (Menichini et al., 2011a; Panara, 2012). شواهد نشان می دهند که به جز برخی از فلاونوئیدهای موجود در بالنگ، دیگر ترکیبات آن تأثیری بر روی میگرن ندارند. تحقیقات دارویی مشخص کردند که برخی از ترکیبات مانند هسپریدین، کوئرستین و اریودیکتول موجود در بالنگ، اثرات بالقوه ی مهار سولفو ترانسفراز سیتوزولی (SUIT1A) را دارند (Coleman, 2010; Nishimuta et al., 2007). این آنزیم ها می توانند انسان ها را از مضرات کته کولامین ها که باعث تپش قلب، سردرد، سرگیجه و تهوع می شوند، محافظت کنند (Eagle, 2012). در هر صورت مطالعه بر روی ترکیبات فنلی میوه ی بالنگ نشان داده است که مقدار کلی فنل ها و فلاونوئید های موجود در آب بالنگ کمتر از مرکبات دیگر مانند لیمو ترش، لیمو و پرتقال است. مقدار ناچیز هسپریدین، ترکیب اصلی فلاونوئید است که در آب بالنگ گزارش شده است (Berhow et al., 1998; Peterson et al., 2006). بنابراین این شواهد ممکن است نشان دهنده ی این عامل باشد که شربت بالنگ اثرات محرک بر روی سردرد میگرنی در این کار آزمایی نشان نداده است.

بر اساس چندین مطالعه ی انجام شده، درمان های دارویی موجود برای میگرن می توانند باعث ایجاد اثرات جانبی جدی گردند. به عنوان مثال، معمولاً عوارض بالینی مضرى مانند خواب آلودگی، خستگی، رخوت، اختلال خواب، کابوس شبانه، افسردگی و اختلال حافظه و توهّم، برای مسدود کننده های بتا از جمله پروپرانول گزارش شده است. بنابراین شربت بالنگ با داشتن اثرات جانبی کمتر نسبت به پروپرانول، می تواند به عنوان دارویی ایمن و مؤثر برای سردرد میگرنی در درمان یا پیشگیری از آن پیشنهاد شود.

نتایج حاصل از این کار آزمایی بالینی، توصیه های گزارش شده در کتب طب سنتی ایرانی در مورد مناسب بودن شربت بالنگ در درمان سردرد را تأیید می کند. درمانگران ایرانی معتقد بودند که شربت بالنگ اثرات قابض دارد و می تواند معده و دهانه ی فوقانی آن را تقویت کرده و باعث بهبود سردردهای با منشأ اختلالات گوارشی و هضم نامناسب غذا شود (Aghili-Shiraz, 1773). در تأیید این گزارش، یافته های اخیر نیز از نظریه ی ارتباط میان اختلالات گوارشی و سردرد میگرنی حمایت می کنند. بررسی ها نشان داده اند که وجود سردرد های میگرنی در افرادی که دائماً از اختلالات گوارشی شکایت می کنند، در گروه کنترلی که اختلالات گوارشی نداشته اند، بیشتر بوده است (Van Hemert et al., 2014).

کوتاه بودن مدت تحقیق می تواند مهم ترین محدودیت مطالعه ی کنونی باشد. هم چنین ما اثر داروهایمان را بر روی فعالیت یا

سردرد میگرنی بود. نتایج با درمان پیشگیری کننده ی استاندارد (پروپرانول) قابل مقایسه بود. با این وجود، شربت بالنگ در مقایسه با دارونما هیچ ارجحیت قابل توجهی در کاهش تعداد حملات سردرد در مدت کوتاه این کار آزمایی از خود نشان نداد. با در نظر گرفتن موارد آماری معنادار این مطالعه، کار آزمایی های بالینی بیش تری لازم است تا تأثیر این شربت به ویژه اثر آن بر روی تعداد حملات در دوره های طولانی تر، دوزهای مختلف و در جمعیت آماری بزرگ تر مورد ارزیابی قرار گیرد.

(پروپرانول) در مقابل گروه دارونما، می تواند نقطه ی قوت این مطالعه باشد. این طراحی امکان مقایسه ی اثربخشی یک درمان سنتی با درمان پیشگیری کننده ی استاندارد فعلی را برای بیماری میگرن فراهم آورد.

۵- نتیجه گیری

این مطالعه نشان دهنده ی اثرات مفید اولیه ی شربت بالنگ در کاهش شدت درد و طول مدت حملات در بیماران مبتلا به

REFERENCES

- Abdel-Salam, O. M., Baiuomy, A. R., 2008. Citric Acid Strongly Inhibits Visceral Pain Response in Mice. Aghili, M., 1771. Makhzan-al-Advia. In: Rahimi, R., Ardekani, M. R. Shams, Farjad-mand, F. (Eds.), 2009. Tehran University of Medical Sciences, Tehran.
- Aghili-Shirazi, M. H., 1773. Qarabadin-e Kabir (Great Pharmacopoeia). Tehran: The Institute for Medical History-Islamic and Complementary Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
- Al-Yahya, M. A., Mothana, R. A., Al-Said, M. S., El-Tahir, K. E., Al-Sohaibani, M., Rafatullah, S., 2013. Citrus medica "Otroj": attenuates oxidative stress and cardiac dysrhythmia in isoproterenol-induced cardiomyopathy in rats. *Nutrients* 5, 4269-4283.
- Alp, R., Seleke, S., Alp, S. I., Taşkin, A., Koçyiğit, A., 2010. Oxidative and antioxidative balance in patients of migraine. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 14, 877-882.
- Ansari M., Rafiee K., Emamgholipour S., Fallah M.-S. (2012). Migraine: Molecular Basis and Herbal Medicine, Advanced Topics in Neurological Disorders, Dr Ken-Shiung Chen (Ed.), ISBN: 978-953-51-0303-5, InTech, <http://dx.doi.org/10.5772/32018>. Available from: <http://www.intechopen.com/books/advanced-topics-in-neurological-disorders/migraine-molecular-basis-and-herbal-medicine>.
- Arias, B. A., Ramón-Laca, L., 2005. Pharmacological properties of citrus and their ancient and medieval uses in the mediterranean region. *J. Ethnopharmacol.* 97, 89-95.
- Ashtari, F., Shayannejad, V., Akbari, M., 2008. A double-blind, randomized trial of low-dose topiramate vs propranolol in migraine prophylaxis. *Acta Neurol. Scand.* 118, 301-305.
- Avicenna (IbnSina), H., 2005. Ghanoon dar Teb (Canon). Soroush Press, Tehran. Bairagi, G., Kabra, A. O., Mandade, R. J., 2011. Anthelmintic activity of Citrus medica L. leaves in indian adult earthworm. *Int. J. PharmTech Res.* 3, 664-667.
- Berhow, M., Brent, T., Kanes, K., Vandercook, Carl, 1998. Survey of phenolic compounds produced in citrus. U.S. Government Printing OFFICE: 1998-716-519/93554.
- Biruni, A., 2004. Seydaneh Fit Teb. Iranian Academy of persian Language and Literature Press, Tehran.
- Cerritelli, F., Ginevri, L., Messi, G., Caprari, E., Di Vincenzo, M., Renzetti, C., Cozzolino, V., Barlafante, G., Foschi, N., Provinciali, L., 2015. Clinical effectiveness of osteopathic treatment in chronic migraine: 3 Armed randomized controlled trial. *Complement. Ther. Med.* 23, 149-156.
- Coleman, M. D., 2010. Human drug metabolism: an introduction, John Wiley & Sons, Chichester, UK.
- D'Andrea, G., Bussone, G., Allais, G., Aguggia, M., D'Onofrio, F., Maggio, M., Moschiano, F., Saracco, M. G., Terzi, M. G., Petretta, V., Benedetto, C., 2009. Efficacy of Ginkgolide B in the prophylaxis of migraine with aura. *Neurol. Sci.* 30 (Suppl. 1), S121-S124.
- D'Andrea, G., Cevoli, S., Cologno, D., 2014. Herbal therapy in migraine. *Neurol. Sci.* 35 (Suppl. 1), 135-140.
- Domingues, R. B., Silva, A. L., Domingues, S. A., Aquino, C. C. H., Kuster, G. W., 2009. A double-blind randomized controlled trial of low doses of propranolol, nortriptyline, and the combination of propranolol and nortriptyline for the preventive treatment of migraine. *Arq. Neuropsiquiatria* 67, 973-977.
- DS, P., Fayaz, P., Ahmed, F., 2011. Anti ulcer effect of aqueous extract of Citrus medica Linn. on water immersion restraint stress induced gastric ulcer in rats. *J. Pharm. Res.* 4, 3994-3996.
- Eagle, K., 2012. Toxicological effects of red wine, orange juice, and other dietary SULT1A inhibitors via excess catecholamines. *Food Chem. Toxicol.* 50, 2243-2249.
- El-Alfy, T. S., Hetta, M. H., Yassin, N. Z., Rahman, R. F. A., Kadry, E. M., 2012. Estrogenic activity of Citrus medica L. leaves growing in Egypt. *J. Appl. Pharm. Sci.* 2, 180-185.
- Ensminger, M. E., Ensminger, A. H., Foods & Nutrition Encyclopedia, Two Volume Set, 1993, Taylor & Francis, Florida, USA.
- Entezari, M., Majd, A., Falahian, F., Mehrabian, S., Hashemi, M., Ardeshiry Lajimi, A., 2009. Antimutagenicity and anticancer effects of Citrus medica fruit juice. *Acta Medica Iran.* 47, 373-377.
- Garg, et al., 2001. Chemistry and pharmacology of the citrus bioflavonoid hesperidin. *Phytother. Res.* 15, 655-669.
- Goadsby, P. J., Lipton, R. B., Ferrari, M. D., 2002. Migraine

- current understanding and treatment. *N. Engl. J. Med.* 346, 257–270.
- Heravi, 1765. *Qarabadin-e-Salehi. Dar-ol-khalafeh* (Litograph in Persian), Tehran, Iran.
- Ibn-nafis, 2008. *Alshamel fi-al-sanaat al-tebieh* (Drugs and Foods). Institute of Medical History, Islamic and Complementary Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran.
- Kabra, A., Bairagi, G., Mahamuni, A., Wanare, R., 2012. In vitro antimicrobial activity and phytochemical analysis of the peels of *Citrus medica* L. *Int. J. Res. Pharm. Biomed. Sci.* 3, 34.
- Kabra, A., Bairagi, G., Mandade, R., Wanare, R., 2011. Anthelmintic activity of *Citrus medica* L. peel extract in Indian adult earthworms. *Res. J. Pharm. Technol.* 4, 768–770.
- Kakeda, T., Ito, M., Matsui, T., Ishikawa, T., 2008. The evidence for sweet substance-induced analgesia in adult human. *Pain Res.* 23, 159–166.
- Kazłowska, et al., 2010. Anti-inflammatory properties of phenolic compounds and crude extract from *Porphyradenata*. *J. Ethnopharmacol.* 128, 123–130.
- Lipton, R. B., Stewart, W. F., Diamond, S., Diamond, M. L., Reed, M., 2001. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache: J. Head. Face Pain* 41, 646–657.
- Loscalzo, M., Yow, T., Wasowski, C., Chebib, M., Marder, M., 2011. Hesperidin induces antinociceptive effect in mice and its aglicone, hesperetin, binds to μ -opioid receptor and inhibits GIRK1/2 currents. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 99, 333–341.
- Mall, T. P., 2010. Ethno medicinal flora of North Western TARAI forests of Uttar Pradesh, India for headache and migraine. *J. Headache Pain* 11, 1–150.
- Martin, P. R., MacLeod, C., 2009. Behavioral management of headache triggers: Avoidance of triggers is an inadequate strategy. *Clin. Psychol. Rev.* 29, 483–495.
- Mathers, C. D., Bernard, C., Iburg, K. M., Inoue, M., Ma Fat, D., Shibuya, K., Stein, C., Tomijima, N., Xu, H., 2003. Global Burden of Disease in 2002: Data Sources, Methods and Results. World Health Organization, Geneva.
- Mauskop, A., 2012. Nonmedication, alternative, and complementary treatments for migraine. *Contin. (Minneapolis)* 18, 796–806.
- Menichini, F., Loizzo, M. R., Bonesi, M., Conforti, F., De Luca, D., Statti, G. A., de Cindio, B., Menichini, F., Tundis, R., 2011a. Phytochemical profile, antioxidant, anti-inflammatory and hypoglycemic potential of hydroalcoholic extracts from *Citrus medica* L. cv Diamante flowers, leaves and fruits at two maturity stages. *Food Chem. Toxicol.* 49, 1549–1555.
- Menichini, F., Tundis, R., Loizzo, M. R., Bonesi, M., Liu, B., Jones, P., Persaud, S. J., Mastellone, V., Lombardi, P., Houghton, P. J., 2011b. *C. medica* cv Diamante peel chemical composition and influence on glucose homeostasis and metabolic parameters. *Food Chem.* 124, 1083–1089.
- Millichap, J. G., Yee, M. M., 2003. The diet factor in pediatric and adolescent migraine. *Pediatr. Neurol.* 28, 9–15.
- Mozaffarian, V., 2004. Iranian Trees and Shrubs Farhang Moaser Press, p. 991.
- Nagaraju, B., Anand, S., Ahmed, N., Chandra, J. N. S., Ahmed, F., Padmavathi, G., 2012. Antiulcer activity of aqueous extract of *Citrus medica* linn. fruit against ethanol-induced ulcer in rats. *Adv. Biol. Res.* 6, 24–29.
- Negi, S. A., Juyal, V., Melkani, A. B., 2010. Analgesic activity of fruit decoction of *Citrus medica* Linn. *J. Pharm. Res.* 3, 2119–2121.
- Nishimuta, H., Ohtani, H., Tsujimoto, M., Ogura, K., Hiratsuka, A., Sawada, Y., 2007. Inhibitory effects of various beverages on human recombinant sulfotransferase isoforms SULT1A1 and SULT1A3. *Biopharm. Drug Dispos.* 28, 491–500.
- Olesen, J., Burstein, R., Ashina, M., Tfelt-Hansen, P., 2009. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *Lancet Neurol.* 8, 679–690.
- Olesen, J., Steiner, T., 2004. The international classification of headache disorders, 2nd edn (ICDH-II). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75, 808–811.
- Panara, K., 2012. A review on phytochemical and pharmacological properties of *Citrus medica* Linn. *Int. J. Pharm. Biol. Arch.* 3, 1292–1297.
- Peng, C. H., Ker, Y. B., Weng, C. F., Peng, C. C., Huang, C. N., Lin, L. Y., Peng, R. Y., 2009. Insulin secretagogue bioactivity of finger citron fruit (*Citrus medica* L. var. Sar-codactylis Hort, Rutaceae). *J. Agric. Food Chem.* 57, 8812–8819.
- Peterson, J. J., Beecher, G. R., Bhagwat, S. A., Dwyer, J. T., Gebhardt, S. E., Haytowitz, D. B., Holden, J. M., 2006. Flavanones in grapefruit, lemons, and limes: a compilation and review of the data from the analytical literature. *J. Food Compos. Anal.* 19, S74–S80.
- Ramadan, N., Silberstein, S., Freitag, F., Gilbert, T., Frishberg, B., 2000. Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management for prevention of migraine. pp. 1–55.
- Rasmussen, B. K., Jensen, R., Schroll, M., Olesen, J., 1991. Epidemiology of headache in a general population—a prevalence study. *J. Clin. Epidemiol.* 44, 1147–1157.
- Rizzoli, et al., 2012. Acute and preventive treatment of migraine. *CONTINUUM: Lifelong Learn. Neurol.* 18, 764–782.
- Sah, A. N., Joshi, A., Juyal, V., Kumar, T., 2011. Antidiabetic and hypolipidemic activity of *Citrus medica* Linn. seed extract in streptozotocin induced diabetic rats. *Pharmacogn. J.* 3, 80–84.
- Schulz, K. F., Altman, D. G., Moher, D., 2010. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med.* 8, 18.
- Sharangouda, P. S., 2007. Estrogenic activity of petroleum ether extract of *Citrus medica* L. on immature albino rats. *Int. J. Green Pharm.* 2, 91–94.
- Shende, S., Ingle, A. P., Gade, A., Rai, M., 2015. Green synthesis of copper nano-particles by *Citrus medica* Linn. (Idilimbu) juice and its antimicrobial activity. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 31, 865–873.
- Silberstein, S., Goadsby, P., 2002. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia* 22, 491–512.
- Silberstein, S., Loder, E., Diamond, S., Reed, M., Bigal, M. E., Lipton, R. B., 2007. Probable migraine in the United States: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Cephalalgia* 27, 220–229.
- Stovner, L., Linde, M., Gravidahl, G., Tronvik, E., Aamodt, A., Sand, T., Hagen, K., 2013. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: a randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia* 34, 523–532.
- van Hemert, S., Breedveld, A., Rovers, J., Vermeiden, J., Witteman, B., Smits, M., de Roos, N., 2014. Migraine associated with gastrointestinal disorders: review of the literature and clinical implications. *Front. Neurol.* 5, 241.
- Victor, T., Hu, X., Campbell, J., Buse, D., Lipton, R., 2010. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia* 30, 1065–1072.
- Zargari, A., 2012. Herbal Medicine. Tehran University Press, Tehran, Iran.
- Zarshenas, M. M., Petramfar, P., Firoozabadi, A., Moein, M. R., Mohagheghzadeh, A., 2013. Types of headache and those remedies in traditional persian medicine. *Pharmacogn. Rev.* 7, 17.

<http://Sina.sums.ac.ir>



پورسینا
فصلنامه علمی-پژوهشی
طب سنتی و تاریخ پزشکی

<http://tim.sums.ac.ir>



فرمولاسیون روغن سیاه دانه (*Nigella sativa*) در پایه ی عسل و بررسی اثربخشی و ایمنی آن در سوء هاضمه ی عملکردی: یک کار آزمایی بالینی تصادفی سازی شده و شاهد دار

Efficacy and Safety of Honey based Formulation of *Nigella sativa* Seed Oil in Functional Dyspepsia: A Double Blind Randomized Controlled Clinical Trial

Journal of Ethnopharmacology(2015)

Reza Mohtashami, Hasan Fallah Huseini, Mojtaba Heydari, Mohsen Amini, Zainab Sadeqhi, Habib Ghaznavi, Saeed Mehrzadi

ترجمه: دکتر وحید تفضلی

چکیده

ارتباط داروشناختی قومی: یک فرمولاسیون با پایه ی عسل از سیاه دانه (*Nigella sativa* L.)، در طب سنتی ایران برای علائم گوارشی به کار رفته است. با توجه به استفاده ی این فرمولاسیون و اجزای آن که اثرات شناخته شده ی دارویی دارند، این مطالعه با هدف ارزیابی اثربخشی و ایمنی ترکیب روغن سیاه دانه با عسل در درمان بیماران مبتلا به سوء هاضمه ی عملکردی انجام گرفت.

مواد و روش ها: هفتاد بیمار که بر اساس معیار رم III و آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی دارای سوء هاضمه ی عملکردی بودند، برای دریافت فرمولاسیونی از سیاه دانه در پایه ی عسل (۵ میلی لیتر روغن سیاه دانه خوراکی در روز) یا دارونما برای هشت هفته در یک کار آزمایی بالینی کنترل شده و تصادفی سازی شده ی دو سو به کور با استفاده از طراحی موازی با یک میزان تخصیص انتخاب شدند. بیماران قبل از شروع مداخله و در حین ۸ هفته ی انجام مطالعه، از لحاظ شاخص هنگک شدت سوء هاضمه، وجود عفونت هلیکو باکتر پیلوری طبق تست اوره آز، نمرات دامنه های مختلف پرسشنامه ی کوتاه ۳۶ سؤالی سلامت (SF-36) و هر گونه عارضه ی مشاهده شده ارزیابی شدند.

نتایج: میانگین نمرات شاخص هنگک شدت سوء هاضمه و میزان عفونت هلیکو باکتر پیلوری به طور معناداری در گروه سیاه دانه نسبت به گروه دارونما پس از مداخله پایین تر بود ($P < 0.001$). هیچ عارضه ی جانبی قابل توجهی گزارش نشد.

نتیجه گیری: این مطالعه نشان داد که درمان مکمل با فرمولاسیون در پایه ی عسل از سیاه دانه می تواند باعث بهبود معنادار علائم بیماران مبتلا به سوء هاضمه عملکردی که درمان ضد ترشچی استاندارد دریافت نموده اند، گردد. لازم است این نتایج طی مطالعاتی با دوره ی طولانی تر و حجم نمونه ی بزرگ تر بررسی شود.

۱- مقدمه

استفاده می شوند. اجزای فعال مختلفی نظیر نیجلون، نیجلیمین، نیجلیسین، تیمو کینون، تیمو هیدرو کینون، تیمول، کارواکرول و آلفا-هدرین از دانه های سیاه دانه تجزیه شده اند (Paarakh and Padmaa, 2010). سیاه دانه اثرات دارویی مختلفی از جمله اثر ضد میکروبی، ضد التهابی، ضد درد، ضد دیابت، ضد سرطان، تنظیم ایمنی و آنتی اکسیدانی دارد (Ahmad et al., 2013).

Nigella sativa (از خانواده Ranunculaceae) که به طور رایج در زبان انگلیسی *kalonji*، در زبان فارسی سیاه دانه و در زبان عربی شونیز نامیده می شود، یک گیاه گل دار یک ساله بومی خاورمیانه، جنوب شرقی آسیا و اروپای شرقی است. دانه ها مهم ترین بخش گیاه سیاه دانه هستند که با اهداف دارویی



دکتر مهدی پاسالار
متخصص طب سنتی ایرانی
استادیار مرکز تحقیقات طب سنتی و تاریخ پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی شیراز



تا داروهای گیاهی را مورد بررسی قرار دهند. اثربخشی این مطالعات دامنه‌ی متفاوتی از نتایج را در برداشته، اما آن چه مسلم است، یافتن یک درمان مناسب با اثربخشی و ایمنی بالا و عوارض جانبی پایین است، که همواره در برنامه‌ی متخصصین گوارش قرار دارد.^۴ مطالعه‌ی حاضر که توسط همکاران دانشگاه علوم پزشکی بقیةالله تهران به سرانجام رسیده است، به بررسی یک فرمولاسیون برگرفته از طب سنتی ایرانی برای کاهش علائم ناشی از سوء هاضمه‌ی عملکردی پرداخته است و در نهایت اثربخشی و ایمنی آن را نشان داده است. سطح مناسب پاسخ به درمان، ایمنی بالا، عوارض جانبی کم و روش کار مناسب را می‌توان از نقاط قوت پژوهش حاضر دانست. اما از سویی، مواردی از ضعف مطالعه نیز قابل اشاره است. عدم پیگیری بیماران پس از پایان دوره‌ی ۸ هفته‌ای درمان یکی از نکاتی است که با توجه به روند مزمن این اختلال گوارشی، بهتر بود مورد توجه قرار گیرد. هم‌چنین ارتباط میان وجود عفونت هلیکوباکتر پیلوری و ظهور علائم گوارشی در بیماران دارای سوء هاضمه، از عواملی است که در مطالعات جدید مورد واکاوی قرار گرفته و با توجه به نتایج حاصل شده، عدم ارتباط میان علائم و عفونت تا حد زیادی به اثبات رسیده و تکرار این آزمایش می‌تواند تنها هزینه‌های درمانی را در این گونه مطالعات افزایش دهد.^۵ هم‌چنین شاید بهتر بود که برای تعیین بهتر اثربخشی مطالعه، از شاخص تعداد بیماران نیازمند به درمان (NNT) که شاخص قابل قبولی در تأیید اثربخشی کارآزمایی‌های بالینی است، استفاده شود.

در پایان، ضمن تشکر از محققان محترم، امید است با بهره‌گیری از روش‌های علمی بتوانیم اثربخشی تعداد بیشتری از فرآورده‌های معرفی شده در کتب حکمای طب سنتی ایرانی را مورد سنجش علمی قرار داده و زمینه را جهت اعتلای علمی کشور و بهبود بیماران فراهم سازیم.^۶

سوء هاضمه‌ی عملکردی (Functional Dyspepsia) مجموعه‌ای از علائم است که در ناحیه‌ی سر دل (Epigastria) احساس می‌شود و می‌تواند به طور کلی به درد یا ناراحتی در ناحیه‌ی بالایی شکم اطلاق شود. ناحیه‌ی سر دل در اصطلاح به فاصله‌ی بین ناف تا زیر جناغ سینه نام گذاری می‌شود. سوء هاضمه‌ی عملکردی که یکی از شایع‌ترین بیماری‌های گوارشی است، بر اساس شاخص‌های رده‌بندی Rome III با حضور سنگینی سر دل، درد یا سوزش سر دل و سیری زودرس مشخص شده و بر مبنای علائم به دو نوع غلبه‌ی سنگینی سر دل (PDS) و غلبه‌ی درد سر دل (EPS) تقسیم‌بندی می‌شود.^۱ آمارهای متفاوتی از میزان شیوع این اختلال گوارشی در دنیا وجود دارد، که در اکثر موارد شیوع بیماری را در کشورهای غربی کمتر نشان داده و این میزان را در کشورهای در حال توسعه و یا عقب افتاده بسیار بالاتر گزارش می‌کند. شیوع سوء هاضمه‌ی عملکردی در کشور ما تا حدود ۳۰ درصد نیز گزارش شده است، که چندین برابر کشورهای غربی است.^۲ نکته‌ی حایز اهمیت در تشخیص بیماری که به عنوان استاندارد طلایی مورد دقت قرار گرفته است، انجام اندوسکوپی لوله‌ی فوقانی گوارشی است، اما با توجه به پذیرش پایین بیماران و عوامل مشابه، ممکن است در همه‌ی بیماران انجام نشده و تشخیص تنها بر اساس علائم بیمار قطعی شود. به هر حال، انجام این فرآیند تشخیصی جهت رد کردن علل عضوی (ارگانیکی) بسیار کمک کننده خواهد بود.^۳

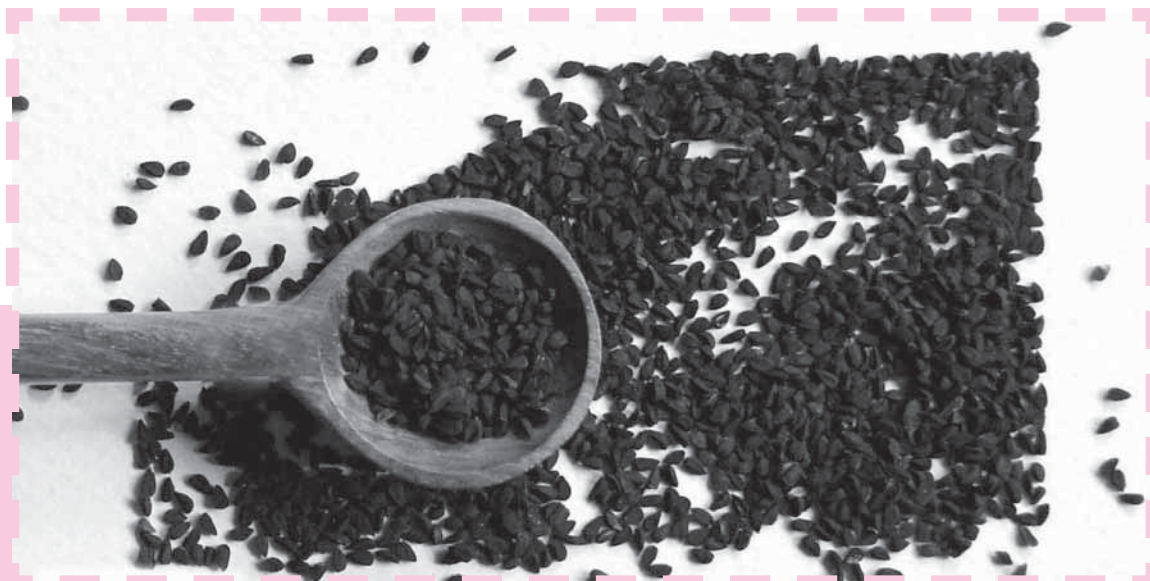
درمان‌های دارویی و غیردارویی متفاوتی معرفی شده‌اند که برخی تنها در مراحل ابتدایی تحقیقات قرار دارند و برخی وارد بازار دارویی کشور شده‌اند، اما درمان قطعی برای این بیماری ذکر نشده است و این ویژگی باعث گردیده تا روش‌های طب مکمل و جایگزین در این حوزه بسیار فعالیت داشته و شیوه‌های متفاوتی از طب سوزنی گرفته

منابع:

1. Tack J, Masaoka T, Janssen P. Functional dyspepsia. Curr Opin Gastroenterol 2011; 27:549-57.
2. Amini E, Keshteli AH, Jazi MSH, et al. Dyspepsia in Iran: SEPAHAN systematic review No. 3. International journal of preventive medicine 2012;3:S18.
3. Aro P, Talley NJ, Agreus L, et al. Functional dyspepsia impairs quality of life in the adult population. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:1215-24.
4. Barazandeh F. Dyspepsia: A Common Riddle in Practice, Both for Patients and Doctors! Middle East J Dig Dis 2011; 2:3-4.
5. Suzuki H, Moayyedi P. Helicobacter pylori infection in functional dyspepsia. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013;10:168-174.
6. Pasalar M, Choopani R, Mosaddegh M, et al. Efficacy and safety of jollab to treat functional dyspepsia: a randomized placebo-controlled clinical trial. Explore (NY) 2015;11:199-207.

ایی گاستریک، نفخ و سنگینی پس از غذا به یک فرمولاسیون از سیاه دانه بر پایه ی عسل اشاره شده است. باور بر این بوده است که این فرمولاسیون دارای طبعی گرم است و قادر به دفع اخلاط سرد و تری که مسبب علایم یاد شده هستند، خواهد بود. با توجه به استفاده ی سنتی از این فرمولاسیون و اثرات دارویی ترکیبات آن، این مطالعه با هدف بررسی اثربخشی و ایمنی ترکیب روغن سیاه دانه با عسل در درمان بیماران مبتلا به سوء هاضمه ی عملکردی انجام شد.

علاوه بر مطالعات متعدد پیش بالینی بر روی سیاه دانه، در کارآزمایی های بالینی نیز در گستره ی وسیعی از وضعیت های مرتبط با سلامت نظیر پرفشاری خون (Dehkordi and Kamkhah, 2008; Fallah Huseini et al., 2013)، هایپرلیپیدمی (Sabzghabae et al., 2012)، دیابت شیرین (Bamosa et al., 2010)، نازایی (Kolahdooz et al., 2014)، آسم (Boskabady and Farhadi, 2008)، آلرژی (Nikakhlagh et al., 2011; Yousefi et al., 2013)



۲- مواد و روش ها

روغن سیاه دانه و روغن مینرال از بازار محلی تهران خریداری شد. روغن سیاه دانه محصول شرکت باریج اسانس کاشان بود. در بروشور محصول اشاره شده بود که این روغن با فرایند فشردن سرد تهیه شده است. روغن مینرال محصول شرکت پلیمر رُز کرج و تشکیل شده از آلکان های سبک در محدوده ی C15 تا C40 بود. عسل نیز از بازار محلی تهران خریداری شد و محصول شرکت عسل خمین اصفهان بود. این فرمولاسیون طبق دستورالعمل ساخت سنتی با ترکیب روغن سیاه دانه، عسل و آب با نسبت یک به یک تهیه شد. دارونما با افزودن روغن معدنی به عسل و آب با همان نسبت آماده شد. برای طعم و رنگ دادن به دارونما، بر اساس مطالعات قبلی خود (Kolahdooz et al., 2014) ۰/۱ میلی لیتر از مخلوط حاوی کلروفیل و عصاره ی فلفل قرمز که با نسبت یکسان در روغن حل شده بود، به ۱۰۰ میلی لیتر روغن معدنی اضافه شد.

و آرتریت روماتوئید (Gheita and Kenawy, 2012) ارزیابی هایی صورت گرفته است. اثرات محافظت از دستگاه گوارش و ضد هلیکو باکتر پیلوری آن نیز در مطالعات پیشین اثبات شده است (Al Mofleh et al., 2008; Salem et al., 2010).

عسل نیز در طیف وسیعی از بیماری های گوارشی کاربرد دارد (Boukraâ, 2013). عسل به عنوان عامل ضد باکتریال فعال شناخته شده (Yaghoobi and Kazerouni, 2013)، که اثرات مفیدی را در درمان عفونت هلیکو باکتر پیلوری نشان می دهد (Boyanova et al., 2015; al Somal et al., 1994). مطالعات پیشین اثر آن را بر کاهش التهاب موکوزی به وسیله ی جلوگیری از تولید نیتریک اکساید و پروستاگلاندین E2 و پوشاندن غشای موکوزی نشان داده است (Math et al., 2013).

در منابع طب سنتی ایران نظیر قانون ابن سینا و کامل الصنعه اهوازی، برای علایم دستگاه گوارش فوقانی نظیر درد

۲-۱- تعیین فنول‌های تام

غلظت فنول‌های تام سیاه دانه با روش کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC) اندازه‌گیری شد (Dogan et al., 2010).

۲-۲- تعیین اسیدهای چرب تام

غلظت اسیدهای چرب در روغن سیاه دانه با روش کروماتوگرافی گاز-مایع سنجیده شد (Duchateau et al., 1996).

۲-۳- تعیین ترکیب شیمیایی اسانس روغن سیاه دانه

روغن سیاه دانه (۲۵ میلی لیتر) به مدت ۴ ساعت با آب تقطیر شد. این اسانس تقطیر شده با استفاده از n-هگزان رقیق و به وسیله‌ی GC-MS با سیستم Agilent 6890 آنالیز شد.

۲-۴- طراحی کارآزمایی

این مطالعه به عنوان یک کارآزمایی بالینی دو بازویی تصادفی سازی شده و دو سویه کور کنترل شده با دارونما با میزان تخصیص یک به یک طراحی شد. هیچ تغییری پس از آغاز کارآزمایی در روش‌ها داده نشد.

۲-۵- شرکت کنندگان

یک صد و پنچ بیماری که در فاصله‌ی زمانی ماه‌های مارس تا آگوست ۲۰۱۴ با تشخیص بالینی سوء هاضمه‌ی عملکردی در درمانگاه گوارش دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله حاضر شدند، از نظر معیارهای ورود مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفتند. آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی به منظور رد هر عامل عضوی انجام گرفت. بیماران دارای علل عضوی سوء هاضمه، بیماری زخم دوازده، بیماری التهابی روده یا بیماری ریفلکس معده-مری صرف، از مطالعه خارج شدند. بیماران با سابقه‌ی دریافت داروهای ریشه کن کننده‌ی هلیکو باکتر پیلوری در سه ماه گذشته یا هر گونه عمل جراحی بر روی دستگاه گوارش نیز از مطالعه خارج شدند. سابقه‌ی بالینی هر گونه بیماری زمینه‌ای نظیر بیماری عروق کرونر، دیابت شیرین، آسم، بیماری انسدادی مزمن ریوی، سرطان یا مصرف هر گونه داروی رایجی نظیر کورتیکواستروئیدها، مکمل‌های آهن یا کلسیم یا آنتی بیوتیک‌ها نیز به عنوان معیار خروج لحاظ شدند. پروفایل بیوشیمیایی خون شامل قند خون ناشتا، پروفایل چربی، تست‌های عملکرد کبد و کلیه و شمارش کامل خون قبل از ورود بیماران به مطالعه، به منظور خارج کردن هر گونه بیماری زمینه‌ای تشخیص داده نشده انجام گرفت. در نهایت ۷۰ بیمار تأیید و در گروه‌های مداخله و کنترل قرار گرفتند. این بیماران در هفته‌های دوم، چهارم و هشتم پس از مداخله ویزیت و از نظر پیامدها ارزیابی شدند.

۲-۶- حجم نمونه

حجم نمونه توسط کارشناس آمار با استفاده از ۴۸ درصد اثربخشی فاموتیدین که هر دو گروه دریافت می‌کردند، ۸۵ درصد اثربخشی افزودن داروی مورد آزمایش به فاموتیدین، سطح معناداری یک طرفه ۰/۰۵، توان مطالعه ۰/۸۰ و ۳۰ درصد ریزش احتمالی در نمونه محاسبه گردید و در نهایت حجم نمونه مورد نیاز، ۳۵ نفر در هر گروه تعیین شد.

۲-۷- تصادفی سازی، کورسازی و پنهان سازی تخصیص

هفتاد بیمار تأیید شده، توسط منشی مطب که برای استفاده از یک لیست تصادفی سازی شده آموزش دیده بود، به طور تصادفی در دو گروه موازی (دارو و دارونما) قرار گرفتند. لیست تصادفی سازی شده با استفاده از نرم افزار Excel همان گونه که پیش تر ذکر شد، به کمک یک روش تصادفی سازی بلوکی تهیه گردید (Kim and Shin, 2014). پزشکان، پژوهشگران و کارشناسان آمار نسبت به تخصیص بیماران کور بودند. بیماران نیز به دلیل شکل و اندازه‌ی یکسان ظرف‌های دارو و دارونما و شباهت در رنگ و مزه، نسبت به تخصیص دارو کور بودند.

۲-۸- ملاحظات اخلاقی

پروتکل مطالعه مطابق با بیانیه‌ی هلسینکی (ویرایش ۱۹۸۹)، تأیید شده توسط کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله با کد مرجع 22-340/s بود. این مطالعه به گونه‌ای طراحی شد که هر دو گروه فاموتیدین را به منظور جلوگیری از هر گونه محرومیت از درمان استاندارد دریافت کنند. این کارآزمایی در سایت ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایرانیان ثبت شد (Irct ID:IRCT201505031157N11).

۲-۹- پیامدها

تمام بیماران پیش از مداخله و در طول ۸ هفته‌ی پیگیری، از نظر شدت سوء هاضمه به عنوان پیامد اولیه و کیفیت زندگی و وجود هلیکو باکتر پیلوری به عنوان سنجش پیامد ثانویه ارزیابی شدند. شدت سوء هاضمه از طریق شاخص هنگ کنگ شدت سوء هاضمه ارزیابی گردید (Hu et al., 2002). وجود عفونت هلیکو باکتر پیلوری بر اساس تست اوره آز و کیفیت زندگی بر اساس نمرات دامنه‌های مختلف پرسشنامه‌ی کوتاه ۳۶ سؤال سلامت (SF-36) ارزیابی شد. دامنه‌های مختلف پرسشنامه‌ی SF-36 شامل نمرات سرزندگی، ادراک‌های سلامت عمومی، عملکرد فیزیکی، عملکرد نقش فیزیکی، عملکرد نقش عاطفی، عملکرد نقش اجتماعی، درد بدنی و سلامت ذهنی می‌شود. تعداد شرکت کنندگان دارای هر گونه عوارض جانبی مشاهده

Table 1The phenols content (mg/1000 g) of *N. sativa* oil (HPLC method).

Phenols	mg/1000 g oil
Total polyphenols	825.51
Hydroxytyrosol	0.65
Tyrosol	32.84
Vanillic acid	0.27
Para-coumaric acid	5.93
o-coumaric acid	12.00
Decarboxymethyl oleuropein aglycone	21.12
Tyrosyl acetate	9.09
Ethyl vanillin	5.58

Table 2The fatty acids content (%) of *N. sativa* oil (gas-liquid chromatography method).

Fatty acids	Percentage
Myristic acid	0.2090
Palmitic acid	12.48
Palmitoleic acid	0.2812
Heptadecanoic acid	0.1047
Stearic acid	3.3884
Oleic acid	22.5836
Linoleic acid	58.2370
Arachidic acid	0.2250
Eicosenoic acid	0.3839
Behenic acid	0.0356
Lignoceric acid	0.0414

Table 3Chemical compositions of volatile oil component of *N. sativa* oil.

Compound	Percentage
α -Thujene	13.95
α -Pinene	3.74
2,4,10-Thujaden	0.08
Camphene	0.05
2-Heptenal(z)	0.18
Sabinene	1.52
β -Pinene	3.27
ρ -Cymene	51.62
Limonene	1.95
1,8-Cineole	0.07
γ -Terpinene	0.17
cis-Thujon	0.06
(-)-cis-Sabinol	0.11
4-ol-Terpineol	0.27
Dodecane (n)	0.07
Thymoquinone	14.48
Isobornyl acetate	0.09
Carvacrol	0.96
α -Longipinene	0.28
β -Longipinene	0.82

۳- نتایج

۳-۱- محتوای فنولی و اسیدهای چرب و ترکیبات

شیمیایی اسانس

محتوای فنولی و اسیدهای چرب سیاه دانه در جدول ۱ و ۲ نمایش داده شده اند. روغن سیاه دانه حاوی ۱/۱ درصد اسانس بود. ترکیبات شیمیایی جزء اسانسی روغن سیاه دانه در جدول ۳ آمده است.

۳-۲- خصوصیات زمینه ای (دموگرافیک و بالینی)

مجموعاً ۱۰۳ بیمار از ماه می ۲۰۱۲ تا آگوست ۲۰۱۳ از نظر داشتن معیارها ارزیابی و در نهایت ۷۰ نفر از آن ها به طور تصادفی دارو یا دارونما دریافت نمودند (۳۵ نفر در هر گروه). تمام بیماران مطالعه را تا پایان همراهی نمودند. دو بیمار در گروه روغن سیاه دانه و سه بیمار در گروه دارونما انطباق کامل با پروتکل مطالعه نداشتند (داروهای دیگری برای سوء هاضمه ی خود دریافت می نمودند). با این وجود، داده های پیامد آن ها همراه با داده های گروه های تخصیص یافته آنالیز شد (آنالیز بر اساس تخصیص درمان). نمودار ۱ فلوچارتی است که توصیفات جزئی از جمع آوری بیماران، تصادفی سازی و پیامدها را نشان می دهد. خصوصیات زمینه ای (دموگرافیک و بالینی) بیماران در دو گروه در جدول ۴ نشان داده شده اند. هیچ اختلاف معناداری میان دو بازو در خصوصیات پایه وجود نداشت.

شده یا گزارش شده نیز ثبت و پس از مطالعه بین دو گروه مقایسه شدند.

۲-۱۰- روش های آماری

داده های توصیفی به کمک انحراف معیار در نمونه ی کمی و درصد نمونه ی داده های کیفی ارایه شد. آزمون های t مستقل، t زوجی و کای مجذور برای مقایسه ی آماری خصوصیات اولیه و پیامدها در هر گروه و هم چنین میان گروه دارونما و دارو استفاده شد. آنالیزهای توزیع دو جمله ای، کای مجذور و آنالیزهای یک متغیره و چند متغیره برای ارزیابی اثر متغیرهای مطالعه بر پیامدها به کار گرفته شدند. P value کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

۳-۳- شاخص هنگک کنگک شدت سوء هاضمه

در خصوص شاخص هنگک کنگک شدت سوء هاضمه، یک کاهش معنادار در نمرات دومین، چهارمین و هشتمین هفته ی هر دو گروه در مقایسه با نمرات پایه مشاهده شد (جدول ۵). نمرات میانگین شاخص هنگک کنگک شدت سوء هاضمه به طور معناداری در گروه سیاه دانه نسبت به گروه دارونما در هفته های دوم، چهارم و هشتم پایین تر بود (جدول ۵) ($P \text{ value} < 0.001$). هیچ اختلاف معناداری میان زنان و مردان از نظر نمرات شدت سوء هاضمه وجود نداشت ($P = 0.211$). هم چنین هیچ رابطه ی معناداری میان پیامد نمره ی شدت سوء هاضمه و سن بیماران وجود نداشت ($P = 0.688$).

۳-۴- ریشه کنی هلیکو باکتر پیلوری

هیچ اختلاف معناداری در میزان پایه عفونت هلیکو باکتر پیلوری میان گروه سیاه دانه و دارونما وجود نداشت (به ترتیب ۲۳ در برابر ۲۱ از ۳۵ نفر، $P < 0.621$). میزان عفونت هلیکو باکتر پیلوری به طور معناداری در گروه سیاه دانه نسبت به گروه دارونما پایین تر بود (به ترتیب ۶ در برابر ۲۱ از ۳۵ نفر، $P < 0.001$). پیامد نمرات شدت سوء هاضمه در گروه سیاه دانه به طور معناداری با وجود یا نبود هلیکو باکتر پیلوری مرتبط نبود (به ترتیب $15/16 \pm 4/16$ در برابر $16/31 \pm 8/61$ ، $P = 0.22$).

۳-۵- کیفیت زندگی

به لحاظ کیفیت زندگی، اختلافات معناداری میان نمرات پرسش نامه ی سلامت SF-36 در همه ی حوزه ها در طول هشت هفته ی مداخله وجود داشت (جدول ۶). هیچ اختلاف معناداری در نمرات پایه این حوزه ها وجود نداشت ($P \text{ value}$ از ۰/۳۶ تا ۰/۹۲) (جدول ۷).

۳-۶- عوارض جانبی

هیچ گزارشی از عوارض جانبی جدی در گروه دارو و دارونما وجود نداشت. با این وجود، سه بیمار در گروه دارونما و ۵ بیمار در گروه سیاه دانه عوارض جانبی مختصری از جمله تهوع، باد گلو (در هر دو گروه) و احساس سوزش (گروه سیاه دانه) داشتند. اختلاف میان تعداد این عوارض جانبی بین دو گروه از نظر آماری معنادار نبود ($P = 0.452$).

بحث

این مطالعه نشان داد که ۸ هفته دریافت فرمولاسیون سنتی سیاه دانه در پایه ی عسل، به طور مکمل می تواند کنترل علائم بیماران مبتلا به سوء هاضمه ی عملکردی را بهبود بخشد. این فرمولاسیون هم چنین میزان ریشه کنی هلیکو باکتر پیلوری و کیفیت زندگی

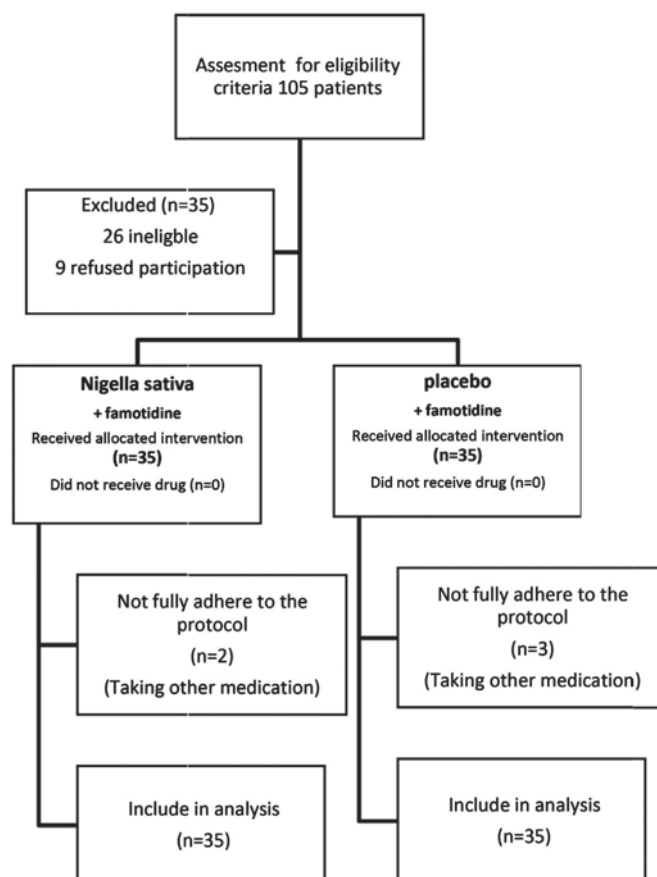


Fig. 1. Flowchart of the study's inclusion, allocation and follow-up.

Table 4Basic characteristics of patients in the *N. sativa* and placebo groups.

Basic characteristics	Groups (Mean $\pm$ SD)		Diff	95% CI		P value
	<i>N. sativa</i>	Placebo		Lower	Upper	
Age	42.31 $\pm$ 13.85	36.31 $\pm$ 13.64	6	-0.558	12.558	0.07 ^a
Sex (female)	18 (51%)	17 (48%)	-4.62			0.057 ^b
Marital status (married)	30 (85%)	24 (68%)	-7.54			0.08 ^b
BMI	26.26 $\pm$ 3.80	24.64 $\pm$ 4.34	1.62	-0.322	3.574	0.10 ^a
<i>H. pylori</i> (positive)	23 (65%)	21 (60%)	-10.51			0.62 ^b

^a Independent sample *t*-test.^b Chi-square test.**Table 5**Hong Kong index of dyspepsia severity in the *N. sativa* and placebo groups before and after 2, 4 and 8 weeks of the intervention.

Functional dyspepsia score	Groups (Mean $\pm$ SD)		Diff	95% CI		P value ^a
	<i>N. sativa</i>	Placebo		Lower	Upper	
Base score	28.08 $\pm$ 8.11	29.74 $\pm$ 8.05	-1.65	-5.51	2.19	0.394
After 2 W	23.40 $\pm$ 7.47	28.02 $\pm$ 7.59	-4.62	-8.22	-1.03	0.012
After 4 W	19.48 $\pm$ 5.19	27.02 $\pm$ 8.35	-7.54	-10.85	-4.22	< 0.001
After 8 W	16.11 $\pm$ 3.71	26.62 $\pm$ 8.46	-10.51	-13.63	-7.39	< 0.001
P-Within groups ^b	< 0.001	0.006				

^a Independent sample *t*-test.^b Paired sample *t*-test (0-8 weeks).**Table 6**Short form (SF-36) health survey scores in the *N. sativa* and placebo groups before and after the intervention.

SF-36 domains		Groups (Mean $\pm$ SD)		P value ^a
		<i>N. sativa</i>	Placebo	
Vitality	Before	47.86 $\pm$ 20.61	50.21 $\pm$ 17.90	0.611
	After	62.49 $\pm$ 19.41	52.35 $\pm$ 16.60	0.022
General health perceptions	Before	53.25 $\pm$ 19.74	52.00 $\pm$ 17.50	0.780
	After	67.43 $\pm$ 18.08	52.14 $\pm$ 17.25	0.001
Physical functioning	Before	76.14 $\pm$ 22.07	75.43 $\pm$ 25.45	0.901
	After	87.71 $\pm$ 17.50	75.86 $\pm$ 23.53	0.020
Physical role functioning	Before	58.93 $\pm$ 25.51	57.32 $\pm$ 23.80	0.786
	After	72.04 $\pm$ 22.44	57.14 $\pm$ 23.34	0.008
Emotional role functioning	Before	57.62 $\pm$ 28.82	53.57 $\pm$ 23.16	0.519
	After	72.62 $\pm$ 22.19	53.57 $\pm$ 21.13	< 0.001
Social role functioning	Before	58.57 $\pm$ 25.32	54.29 $\pm$ 23.86	0.469
	After	75.00 $\pm$ 18.93	55.43 $\pm$ 22.85	< 0.001
Bodily pain	Before	54.14 $\pm$ 24.29	48.93 $\pm$ 23.43	0.364
	After	74.57 $\pm$ 20.61	50.71 $\pm$ 21.47	< 0.001
Mental health	Before	52.29 $\pm$ 19.79	51.86 $\pm$ 16.76	0.922
	After	64.86 $\pm$ 17.97	52.14 $\pm$ 16.68	0.003

^a Independent sample *t*-test.**Table 7**Comparison of side effect complaints of patients between the *N. sativa* and placebo groups during the study.

	Absent		Mild		Moderate		Severe		Very severe	
	Number	Percent	Number	Percent	Number	Percent	Number	Percent	Number	Percent
Placebo	32	91.4%	3	8.6%	0	0%	0	0%	0	0%
<i>N. sativa</i>	30	85.7%	5	14.2%	0	0%	0	0%	0	0%
Total	62		8		0		0		0	

P=0.452, using chi square test.

جوارش سیاه دانه یک فرمولاسیون از سیاه دانه بر مبنای عسل برای درمان سوء مزاج خلطی معده در طب سنتی ایرانی است. کاربرد رایج از این درمان های سنتی (Hashempur et al., 2013; Roozbeh et al., 2015) اهمیت بررسی مجدد آن ها با روش های علمی حاضر نظیر کارآزمایی های بالینی را می رساند.

مهم ترین محدودیت این مطالعه، دوره ی کوتاه پیگیری بیماران دارای سوء هاضمه ی عملکردی به عنوان یک بیماری با دوره ی طبیعی طولانی و مزمن در یک کارآزمایی بالینی است (Bhatia and Grover 2012). حجم نمونه ی کوچک می تواند دیگر محدودیت مطالعه قلمداد شود. با این وجود، این مسایل می تواند به این علت باشد که اولین مطالعه و بررسی مقدماتی بر روی این فرمولاسیون در بیماران مبتلا به سوء هاضمه ی عملکردی است. عدم وجود گروه کنترل برای درمان استاندارد سوء هاضمه ی عملکردی در کنار گروه دارونما باعث شد تا نتوانیم اثرات مشاهده شده را با پروتکل های استاندارد رایج برای سوء هاضمه ی عملکردی مقایسه کنیم. فقدان بررسی بافتی آسیب شناختی بیماران پس از مداخله، نیز درک ما از تغییرات بافتی آسیب شناختی که مرتبط با فواید بالینی مشاهده شده است را محدود می کند. با این وجود، به علت محدودیت اخلاقی برای تکرار آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی در بیماران بدون آسیب عضوی، این مشکل در اولین آندوسکوپی غیر قابل اجتناب به نظر می رسد. نکته ی مهم دیگر این است که آنتاگونیست های گیرنده H₂ نباید به مدت طولانی تجویز شوند، زیرا قطع مصرف آن ها می تواند منجر به بازگشت اثرات ترشح اسید شود (Lerotic et al., 2011).

در مجموع، این مطالعه نشان داد که تجویز فرمولاسیون عسل و سیاه دانه به عنوان درمان مکمل می تواند منجر به بهبود معنادار علائم بیماران مبتلا به سوء هاضمه ی عملکردی که یک درمان استاندارد ضد ترشگی دریافت نموده اند، گردد. هم چنین این فرمولاسیون میزان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری و کیفیت زندگی این بیماران را بهبود بخشید. این نتایج بایستی در مطالعاتی با طول مدت بیشتر و حجم نمونه ی بزرگ تر و مقایسه ی داروی مطالعه شده با درمان های استاندارد، بررسی شوند.



این بیماران را بدون هیچ عارضه ی جانبی قابل توجهی بهبود داد. ساز و کار اثر سیاه دانه و اجزای آن بر دستگاه گوارش در چندین مطالعه بررسی شده است. مشخص شده است که سیاه دانه اثر محافظتی بر دستگاه گوارش در مقابل ریپرفیوژن ایسکمی در مدل حیوانی آسیب مخاطی معده دارد. به نظر می رسد این اثرات مربوط به حفظ وضعیت اکسیداسیون و احیای (redox) موکوزی معده توسط سیاه دانه و اجزای فعال آن باشد (El-Abhar et al., 2003). یک مطالعه ی دیگر که از این مدل حیوانی در زمینه ی آسیب معده بهره برده، نشان داده است که یکی از اجزای سیاه دانه موجب جلوگیری از عملکرد پمپ پروتون، ترشح اسید و اینفیلتراسیون نوتروفیل و در عین حال بهبود ترشح موکوسین و تولید نیتریک اکساید به وسیله ی تیموکینون می شود (Magdy et al., 2012). هم چنین خواص ضد التهابی تیموکینون در بیماری های التهابی روده مدل های حیوانی نشان داده شده است (Lei et al., 2012). از طرف دیگر، افزایش حساسیت به اسید، استرس اکسیداتیو و پاسخ التهابی نقش مهمی در آسیب شناسی سوء هاضمه ی عملکردی دارد (Li et al., 2010; Suzuki et al., 2012; Bolling-Sternevald et al., 2002). بنابراین اثرات دارویی اشاره شده ی سیاه دانه می تواند تا حدودی فواید بالینی مشاهده شده از این فرمولاسیون را در بیماران مبتلا به سوء هاضمه ی عملکردی توجیه نماید. با این وجود، به مطالعات بیشتری جهت روشن تر شدن ساز و کار احتمالی عمل آن نیاز است.

علاوه بر این، عسل ترکیبات فنولی و فلاونوئیدی دارد که نشان داده شده است با جلوگیری از تولید نیتریک اکساید و پروستاگلاندین E₂، باعث کاهش التهاب می شود (Pearce, 2015). عسل هم چنین اثر پوششی بر روی غشای موکوزی دارد، که این اثر می تواند از آن در برابر آسیب های محرک اکسیداتیو، اسید یا دیگر آسیب ها محافظت نماید (Math et al., 2013).

درمان بیماری های گوارشی نقش مهمی در طب سنتی ایرانی ایفا می کند، زیرا باور بر این است که اختلال دستگاه گوارش بر بسیاری از اعضای دیگر نیز اثر می گذارد (Pasalar et al., 2015a, 2015b; Fazljou et al., 2013; Inaloo et al., 2014). طب سنتی ایرانی طیف وسیعی از انتخاب های درمانی و غیر درمانی برای بیماران مبتلا به بیماری های گوارشی ارائه می دهد (Nimrouzi et al., 2014; Nimrouzi and Zarshenas, 2015). درمان های دارویی شامل فرمولاسیون های مفرد و مرکب هستند (Pasalar et al., 2015a, 2015b). عسل پایه ی اغلب فرمولاسیون های ترکیبی دستگاه گوارش در طب سنتی ایرانی است، که جوارش نامیده می شود (Zargaran et al., 2012).



REFERENCES

- Adams, R. P., 2007. Identification of Essential Oil Components by Gas Chromatography/Mass Spectrometry, 4th ed. Allured Publishing Corporation, United States.
- Ahmad, A., Husain, A., Mujeeb, M., Khan, S. A., Najmi, A. K., Siddique, N. A., Da-manhoury, Z. A., Anwar, F., 2013. A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: a miracle herb. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 3, 337-352.
- Ahmadi-Motamayel, F., Hendi, S. S., Alikhani, M. Y., Khamverdi, Z., 2013. Antibacterial activity of honey on cariogenic bacteria. *J. Dent.* 10, 10-15.
- Al Mofleh, I. A., Alhaider, A. A., Mossa, J. S., Al-Sohaibani, M. O., Al-Yahya, M. A., Rafa-tullah, S., Shaik, S. A., 2008. Gastroprotective effect of an aqueous suspension of black cumin *Nigella sativa* on necrotizing agents-induced gastric injury in experimental animals. *Saudi J. Gastroenterol.* 14, 128-134.
- Al Somal, N., Coley, K. E., Molan, P. C., Hancock, B. M., 1994. Susceptibility of *Helicobacter pylori* to the antibacterial activity of manuka honey. *J. R. Soc. Med.* 87, 9-12.
- Bamosa, A. O., Kaatabi, H., Lebdaa, F. M., Elq, A. M., Al-Sultanb, A., 2010. Effect of *Nigella sativa* seeds on the glycemic control of patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 54, 344-354.
- Bhatia, S., Grover, A. S., 2012. Natural history of functional dyspepsia. *J. Assoc. Physicians India* 60 (Suppl.), 16-17.
- Bolling-Sternevald, E., Lauritsen, K., Aalykke, C., Havelund, T., Knudsen, T., Unge, P., Ekstrom, P., Jaup, B., Norrby, A., Stubberod, A., Melen, K., Carlsson, R., Jerndal, P., Junghard, O., Glise, H., 2002. Effect of profound acid suppression in functional dyspepsia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Scand. J. Gastroenterol.* 37, 1395-1402.
- Boskabady, M. H., Farhadi, J., 2008. The possible prophylactic effect of *Nigella sativa* seed aqueous extract on respiratory symptoms and pulmonary function tests on chemical war victims: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Altern. Complement. Med.* 14, 1137-1144.
- Boyanova, L., Ilieva, J., Gergova, G., Vladimirov, B., Nikolov, R., Mitov, I., 2015. Honey and green/black tea consumption may reduce the risk of *Helicobacter pylori* infection. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 85-86.
- Dehkordi, F. R., Kamkhah, A. F., 2008. Antihypertensive effect of *Nigella sativa* seed extract in patients with mild hypertension. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 22, 447-452.
- Dogan, S., Diken, M. E., Dogan, M., 2010. Antioxidant, phenolic and protein contents of some medicinal plants. *IJMPR* 4, 2566-2573.
- Duchateau, G., Oosten, H. J., Vasconcellos, M. A., 1996. Analysis of cis-fatty acid and trans-fatty acid isomers in hydrogenated and refined vegetable oils by capillary gas-liquid chromatography. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 73, 275-282.
- El-Abhar, H. S., Abdallah, D. M., Saleh, S., 2003. Gastroprotective activity of *Nigella sativa* oil and its constituent, thymoquinone, against gastric mucosal injury induced by ischaemia/reperfusion in rats. *J. Ethnopharmacol.* 84, 251-258.
- Fallah Huseini, H., Amini, M., Mohtashami, R., Ghamarchehre, M. E., Sadeqhi, Z., Kianbakht, S., Fallah Huseini, A., 2013. Blood pressure lowering effect of *Nigella sativa* L. seed oil in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytother. Res.* 27, 1849-1853.
- Fazljou, S. M., Togha, M., Ghabili, K., Alizadeh, M., Keshavarz, M., 2013. In commemoration of the thousandth anniversary of the Avicenna's Canon of Medicine: gastric headache, a forgotten clinical entity from the medieval Persia. *Acta Med. Iran.* 51, 279-283.
- Gheita, T. A., Kenawy, S. A., 2012. Effectiveness of *Nigella sativa* oil in the management of rheumatoid arthritis patients: a placebo controlled study. *Phytother. Res.* 26, 1246-1248.
- Hashempur, M. H., Heydari, M., Mosavat, S. H., Heydari, S. T., Shams, M., 2015. Complementary and alternative medicine use in Iranian patients with diabetes mellitus. *J. Integr. Med.* 13, 319-325.
- Heydari, M., Dalfardi, B., Golzari, S. E., Hamdol, S., 2014. Haly Abbas and the early description of obstructive jaundice. *Iran. J. Public Health* 43, 1161-1162.
- Heydari, M., Hashempur, M. H., Zargarani, A., 2013. Medicinal aspects of opium as described in Avicenna's Canon of Medicine. *Acta Med. Hist. Adriat.* 11, 101-112.
- Hu, W. H., Lam, K. F., Wong, Y. H., Lam, C. L., W. M., H. U., Lai, K. C., Wong, B. C., Lam, S. K., 2002. The Hong Kong index of dyspepsia: a validated symptom severity questionnaire for patients with dyspepsia. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 17, 545-551.
- Inaloo, S., Dehghani, S. M., Hashemi, S. M., Heydari, M., Heydari, S. T., 2014. Co-morbidity of headache and functional constipation in children: a cross-sectional survey. *Turk. J. Gastroenterol.* 25, 508-511.
- Kim, J., Shin, W., 2014. How to do random allocation (randomization). *Clin. Orthop. Surg.* 6, 103-109.
- Kolahdooz, M., Nasri, S., Modarres, S. Z., Kianbakht, S., Huseini, H. F., 2014. Effects of *Nigella sativa* L. seed oil on abnormal semen quality in infertile men: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytomedicine* 21, 901-905.
- Lei, X., Liu, M., Yang, Z., Ji, M., Guo, X., Dong, W., 2012.

- Thymoquinone prevents and ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. Dig. Dis. Sci. 57, 2296–2303.
- Lerotić, I., Baršić, N., Stojšavljević, S., Duvnjak, M., 2011. Acid inhibition and the acid rebound effect. Dig. Dis. 29, 482–486.
- Li, X., Chen, H., Lu, H., Li, W., Chen, X., Peng, Y., Ge, Z., 2010. The study on the role of inflammatory cells and mediators in post-infectious functional dyspepsia. Scand. J. Gastroenterol. 45, 573–581.
- Magdy, M. A., Hanan el, A., Nabila el, M., 2012. Thymoquinone: novel gastro-protective mechanisms. Eur. J. Pharmacol. 697, 126–131.
- Math, M. V., Khadkikar, R. M., Kattimani, Y. R., 2013. Honey – a nutrient with medicinal property in reflux. Indian J. Med. Res. 138, 1020–1021.
- Nikakhlagh, S., Rahim, F., Aryani, F. H. N., Syahpoush, A., Brougerdny, M. G., Saki, N., 2011. Herbal treatment of allergic rhinitis: the use of *Nigella sativa*. Am. J. Otolaryngol. 32, 402–407.
- Nimrouzi, M., Sadeghpour, O., Imanieh, M. H., Shams-Ardekani, M. R., Zarshenas, M. M., Salehi, A., Minaei, M. B., 2014. Remedies for children constipation in medieval Persia. J. Evid. Based Complement. Altern. Med. 19, 137–143.
- Nimrouzi, M., Zarshenas, M. M., 2015. Functional constipation in children: non-pharmacological approach. J. Integr. Med. 13, 69–71.
- Pasalar, M., Choopani, R., Mosaddegh, M., Kamalinejad, M., Mohagheghzadeh, A., Fattahi, M. R., Ghanizadeh, A., Bagheri Lankarani, K., 2015a. Efficacy and safety of jollab to treat functional dyspepsia: a randomized placebo-controlled clinical trial. Explore 11, 199–207.
- Pasalar, M., Choopani, R., Mosaddegh, M., Kamalinejad, M., Mohagheghzadeh, A., Fattahi, M. R., Zarshenas, M. M., Jafari, P., Lankarani, K. B., 2015b. Efficacy of jollab in the treatment of depression in dyspeptic patients: a randomized double-blind controlled trial. J. Evid. Based Complement. Altern. Med. 20, 104–108.
- Pearce, C. J., 2015. In: Boukraa, L., (Ed.) (Ibn-Khaldoun University of Tiaret, Algeria), Review of Honey in Traditional and Modern Medicine. CRC Press. Boca Raton, FL, USA. 16.5 x 24 cm. \$139.95. ISBN 978-1439-8401-60. J. Nat. Prod., vol. 78, pp. 967.
- Roosbeh, J., Hashempur, M. H., Heydari, M., 2013. Use of herbal remedies among patients undergoing hemodialysis. Iran. J. Kidney Dis. 7, 492–495.
- Sabzghabae, A. M., Dianatkah, M., Sarrafzadegan, N., Asgary, S., Ghannadi, A., 2012. Clinical evaluation of *Nigella sativa* seeds for the treatment of hyperlipidemia: a randomized, placebo controlled clinical trial. Med. Arch. 66, 198–200.
- Salem, E. M., Yar, T., Bamosa, A. O., Al-Quorain, A., Yasawy, M. I., Alsulaiman, R. M., Randhawa, M. A., 2010. Comparative study of *Nigella Sativa* and triple therapy in eradication of *Helicobacter Pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. Saudi J. Gastroenterol. 16, 207–214.
- Suzuki, H., Nishizawa, T., Tsugawa, H., Mogami, S., Hibi, T., 2012. Roles of oxidative stress in stomach disorders. J. Clin. Biochem. Nutr. 50, 35–39.
- Yaghoobi, R., Kazerouni, A., 2013. Evidence for clinical use of honey in wound healing as an anti-bacterial, anti-inflammatory anti-oxidant and anti-viral agent: a review. Jundishapur J. Nat. Pharm. Prod. 8 (3), 100.
- Yousefi, M., Barikbin, B., Kamalinejad, M., Abolhasani, E., Ebadi, A., Younespour, S., Manouchehrian, M., Hejazi, S., 2013. Comparison of therapeutic effect of topical *Nigella* with Betamethasone and Eucerin in hand eczema. J. Eur. Acad. Der-matol. Venereol.:JEADV 27, 1498–1504.
- Zargar, A., Zarshenas, M. M., Hosseinkhani, A., Mehdizadeh, A., 2012. Jawarish, a Persian traditional gastrointestinal dosage form. Pharm. Hist. 42, 24–25.



انعقاد تفاهم نامه میان مرکز تحقیقات طب سنتی و تاریخ پزشکی با

مرکز تحقیقات مولکولی پوست دانشگاه علوم پزشکی شیراز

در نشست مشترکی با حضور رؤسای مرکز تحقیقات طب سنتی و تاریخ پزشکی و مرکز تحقیقات مولکولی پوست و اعضای هیأت علمی دو مرکز، در مورد همکاری های علمی فی مابین تبادل نظر شد و تفاهم نامه ی این همکاری ها به امضای رؤسای دو مرکز رسید.

تأثیر شربت گل بنفشه بر روی سرفه کودکان مبتلا به آسم: یک کارآزمایی بالینی کنترل شده و تصادفی سازی شده ی دو سویه کور

The Effect of *Viola odorata* Flower Syrup on the Cough of Children with Asthma: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial

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

Mohammad Javad Qasemzadeh, Hosein Sharifi, Mohammad Hamedanian, Mohammad Gharehbeglou, Mojtaba Heydari, Mehdi Sardari, Meisam Akhlaghdoust and Mohammad Bagher Minaei.

ترجمه: شقایق احمدی

چکیده

هدف از این مطالعه، بررسی تأثیر شربت گل بنفشه در تسکین سرفه در کودکان مبتلا به آسم متناوب بود. در یک کارآزمایی بالینی کنترل شده و تصادفی سازی شده ی دو سویه کور که به صورت موازی طراحی شده بود، ۱۸۲ کودک مبتلا به آسم متناوب بین سنین ۲ تا ۱۲ سال به نسبت ۱:۱ به دو گروه جهت دریافت شربت گل بنفشه و یا دارونما به همراه درمان های استاندارد رایج در هر گروه (بتا آگونیست کوتاه اثر) دسته بندی شدند. هر دو گروه بر حسب طول دوره ی لازم برای فرو نشاندن سرفه ارزیابی شدند. هیچ تفاوت معناداری در خصوصیات پایه مشاهده نشد. مدت زمان دستیابی به کاهش ۵۰ درصدی سرفه و توقف ۱۰۰ درصدی آن در گروهی که شربت گل بنفشه مصرف می کردند، در مقایسه با گروهی که دارونما مصرف می نمودند به طور معناداری کمتر بود (به ترتیب $P=0.001$ ، $P<0.001$). هیچ تفاوت معناداری در خصوص اثرات درمانی آن در میان دخترها و پسرها وجود نداشت. یک همبستگی معکوس معنادار میان سن کودکان و میزان تسکین و فرو نشاندن سرفه توسط شربت گل بنفشه وجود داشت. این مطالعه نشان داد که استفاده ی کمکی از شربت گل بنفشه به همراه بتا آگونیست کوتاه اثر می تواند فرو نشاندن سرفه در کودکان مبتلا به آسم متناوب را تسهیل نماید.

واژگان کلیدی: گل بنفشه، کودکان، آسم، داروی گیاهی، طب سنتی ایرانی

یابد^۳. در ایالات متحده، حدود ۹/۶ میلیون کودک (۱۳/۷٪) مبتلا به آسم هستند، که از میان آن ها تقریباً ۱۴٪ پسر و ۱۰٪ دختر می باشند^۱. در ایران، شیوع خس خس سینه در کودکان ۶ تا ۷ ساله و کودکان ۱۳ تا ۱۴ ساله به ترتیب ۶/۷٪ و ۷/۱٪ است^۳. به دلیل مزمن بودن ماهیت آسم، این بیماری دلیلی برای غیبت های متعدد از مدرسه است و رایج ترین تشخیص برای بستری شدن در بیمارستان های کودکان می باشد^۱. آسم از لحاظ شدت به ۴ سطح تقسیم می شود: خفیف متناوب، خفیف مداوم، متوسط مداوم و شدید مداوم. رایج ترین نوع این اختلال در کودکان

شیوع بیماری های آلرژیک در نقاط مختلف دنیا متفاوت است. در این میان، آسم غالب ترین بیماری مزمن بوده و رایج ترین دلیل سرفه در کودکان است، که از طریق گرفتگی دوره ای و برگشت پذیر مجاری تنفسی تشخیص داده می شود و می تواند به طور گسترده ای واگرا باشد. سرفه، خس خس سینه، نفس های کوتاه یا تنفس سریع، و احساس فشار در قفسه ی سینه از علائم آسم در کودکان است^{۱،۲}. بر اساس آمار سازمان بهداشت جهانی، بیش از ۳۰۰ میلیون نفر در سراسر جهان مبتلا به آسم هستند و پیش بینی می شود که طی ۲۰ سال آینده این میزان ۲۰٪ افزایش



دکتر سید حسام الدین نبوی زاده
فوق تخصص آسم و آلرژی کودکان
استاد گروه کودکان
دانشگاه علوم پزشکی شیراز



هم چنین باید به این نکته اشاره کرد که در بیماری آسم قطع سرفه تنها هدف نیست، بلکه جلوگیری از پیشرفت روند بیماری با توجه به پاتوفیزیولوژی آن نیز مهم است. در صورت عدم توجه به این مسئله، در نهایت آسیب غیر قابل جبرانی به راه های هوایی وارد می آید. به این اتفاق remodeling می گویند که جایگزینی کلژن در اثر التهاب مزمن در زیر غشای پایه است، که موجب تنگی دائم راه های هوایی می شود^۱ و تنها راه جلوگیری از آن، مصرف زود هنگام داروهای ضد التهابی می باشد. بنابراین در بررسی داروها تعیین مکانیسم دقیق آن ها بسیار مهم است و برای این کار هم ماده ی مؤثره و هم محل اثر داروها بایستی به دقت تعیین شود. در اکثر مطالعات مشخص می کنند که این ماده ی مؤثره بر روی کدام سلول اثر می کند و یا باعث افزایش و کاهش کدام اینترلوکین می شود و در این مورد است که می توان تعیین کرد که این کاهش سرفه ایجاد شده بر اثر چه مکانیسمی است. آیا ضد التهابی است و یا گشاد کننده ی برنش است و نهایتاً این دارو جزو داروهای نجات بخش و کوتاه اثر استفاده شود و یا داروهای ضد التهاب و طولانی اثر.

این نوع آزمایشات معمولاً بر روی حیوانات آزمایشگاهی شبیه انسان صورت می گیرد تا بتوان پس از مصرف دارو علاوه بر اندازه گیری فاکتورهای خونی، از اتوپسی و پاتولوژی هم کمک گرفت^۲. بنابراین می توان در مطالعات بعدی اثر این داروی گیاهی را که در کاهش سرفه مؤثر تشخیص داده شده است، به طور دقیق تر مورد بررسی قرار داد تا نهایتاً بتوان از این دارو در فارماکوپه به طور علمی تر استفاده نمود.

آسم از جمله بیماری های در حال گسترش است که بار زیادی را بر دوش بیماران و سیستم بهداشتی وارد می کند. با گسترش زندگی ماشینی و عواقب آن از جمله کم تحرکی، آلودگی هوا، مصرف غذاهای کنسروی و زندگی آپارتمان نشینی، افزایش شیوع این بیماری خارج از انتظار نمی باشد^۱. پیشرفت های اخیر در مورد کشف داروهای جدید بر اساس شناخت پاتوفیزیولوژی آسم کمک زیادی به این بیماران کرده است. با این حال، شناسایی روش های جدید از جمله بررسی داروهای گیاهی می تواند راه جدیدی برای درمان این بیماران باشد. در این مطالعه، اثر گل بنفشه معطر بر روی میزان سرفه در بیماران مبتلا به آسم بررسی شده است و بر اساس یک پرسشنامه میزان سرفه قبل و بعد از مصرف دارو مورد بررسی قرار گرفته است، که مؤثر بودن دارو در کاهش سرفه را نشان می دهد.

اگر چه بررسی پرسشنامه ای یکی از روش های معمول در بررسی اثر دارو می باشد، اما تلفیق آن با سایر روش های آزمایشگاهی می تواند در بهبود روش بررسی مؤثر باشد. در بیماران آسمی، اشکال اصلی در راه های هوایی کوچک است و روش اندازه گیری شدت آسم، اندازه گیری FEV1 (Force expiratory volume in one second) می باشد. اندازه گیری FEV1 و سایر حجم های ریوی می تواند روش مناسبی برای اندازه گیری اثربخشی داروهای مورد آزمایش باشد، که این روش به طور روزمره نیز برای ارزیابی شدت بیماری در بیماران مبتلا به آسم در حال انجام است و می توانست در این مطالعه به دقت بررسی کمک نماید^۲.

منابع:

- 1-D'Amato G1, Vitale C2, De Martino A3, Viegi G4 Effects on asthma and respiratory allergy of Climate change and air pollution. Multidiscip Respir Med. 2015 Dec 22;10:39
- 2-Shergis JL1, Wu L2, Zhang AL1, et al Herbal medicine for adults with asthma: a systematic review. J Asthma. 2016 May 12:1-10
- 3-Grigoraş A1, Grigoraş CC, Giuscă SE, et al J Remodeling of basement membrane in patients with asthma. Morphol Embryol. 2016;57(1):115-9
- 4-Kwon BI1, 2, Kim TW1, Shin K1, 3, et al Enhanced Th2 cell differentiation and function in the absence of Nox2. llergy. 2016 Jun 2.

آسم متناوب است (با علایم روزانه ای که کمتر از ۲ بار در هفته بروز پیدا می کند و علایم شبانه ای که کمتر از ۲ بار در ماه بروز می کند و منجر به محدودیت فعالیت نمی شود).^۴

اگرچه سرفه کردن یکی از نشانه های مهم آسم است، اما ممکن است تنها تظاهر از آسم خفیف در کودکان باشد.^{۵،۶} این بیماران دارای سرفه های خشک همراه با مقدار کمی خلط هستند، که معمولاً شب ها افزایش می یابد.^۵ تشخیص بالینی آسم بر اساس الگوها و علایم بالینی همراه با آن از جمله سابقه ی سرفه همراه با خس خس سینه، سابقه ی خانوادگی آسم، آگزما، یا ورم آلرژیک غشای مخاطی بینی صورت می گیرد و پاسخ به درمان با داروهای گشادکننده ی برونش به خصوص در کودکان کوچک تر که از اسپیرومتری استفاده می کنند، امکان پذیر نیست و این عوامل به شدت در تشخیص آسم سودمند هستند. تکرار خس خس های دوره ای به ویژه به دنبال عفونت های ویروسی مجاری تنفسی، تشخیص آسم را تأیید می کند.^۶

انواع مختلف داروها از جمله آنتی هیستامین ها (دیفن هیدرامین، پرومتازین، سیتیزین)، ضد احتقان ها (سودوافدرین)، خلط آورها و موکولیتیک ها (اکسپکتورانت گایافنزین و برم هگزین)، داروهای گشادکننده ی برونش (سالبوتامول) و داروهای مخدر و غیر مخدر مانند کدئین و دکسترومتورفان که بر روی مرکز سرفه اثر می گذارند، برای درمان علایم سرفه مورد استفاده قرار گرفته اند.^{۵،۶} از زمان های قدیم چندین نوع گیاه دارویی برای درمان آسم مورد استفاده قرار گرفته اند.

بنفشه گیاهی با حدود ۴۰۰ گونه است که برای درمان مشکلات

تنفسی استفاده می شود. این گیاه (که از لحاظ علمی به عنوان *Viola odorata* شناخته می شود) در مناطق کوهستانی رشد می کند و به عنوان خانواده ی بنفشه ی آبی با گل های معطر بنفش تیره شناخته می شود. از تمام بخش های گیاه می توان در مقاصد پزشکی استفاده کرد.^۷ بنفشه ی معطر بومی آسیا، شمال آفریقا، و اروپا است و به خانواده ی بنفشه یعنی ویولاسه تعلق دارد. این گیاه شامل ترکیبات مختلفی مانند آلکالوئیدها، گلیکوزیدها، ساپونین ها، تانن ها، متیل سالیسیلات ها، موسیلاژ، ویتامین سی، کومارین و فلاونوئیدها می باشد.^۷ بنفشه دارای عوامل خلط آوری است که در کاهش التهاب ریوی و ورم غشاء موکوسی مشارکت می کند. خاصیت ضد سرفه ی آن به دلیل راحت کردن وضعیت تنفس برای بیماران مبتلا به آسم مناسب است. در برخی از افراد، بنفشه برای گلودرد، ناراحتی گلو و قفسه ی سینه، ناراحتی تنفسی، برونشیت حاد، سیاه سرفه و ذات الریه مؤثر است.^۸ عصاره ی آبی آن شامل ترکیبی از اسانس های مختلف، متیل استرها، سالیسیلیک اسید، فلاونوئیدها، آنتوسیانین ها، ساپونین ها و کومارین است که باعث تأثیرات مفید و قوی ضد التهابی و ضد باکتریایی می شود. مهم ترین مواد فعال بنفشه، پتیدهای گیاهی می باشد که در برگیرنده ی سیکلوویولاسین هستند.^{۹،۱۰} این گیاه دارای تأثیرات ضد افزایش فشار خون بوده، باعث کاهش وزن و مانع جذب و سنتز چربی ها می گردد. بر اساس مطالعات متعدد، این گیاه هم چنین دارای خواص آنتی اکسیدانی، ضد قارچی و ضد باکتریایی می باشد.^{۷،۱۱،۱۲} شربت گل بنفشه هم چنین توسط حکیمان قدیمی ایرانی از جمله



منظور تحلیل معناداری تفاوت ها میان گروه های کارآزمایی، انجام گردید و $P < 0.05$ معنادار در نظر گرفته شد. پروتکل مطالعه مطابق با بیانیه ی هلسینکی (بازبینی ۱۹۸۹) بود و توسط کمیته ی اخلاق پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی ایران (ID Number: 10264713-Q) به تصویب رسید. این مطالعه هم چنین در مرکز ثبت کارآزمایی های بالینی امریکا (AEARCTR) با کد شناسه AEARCTR-0000580 به ثبت رسید.

نتایج

در این مطالعه، در مجموع ۲۸۹ بیمار از لحاظ معیارهای ورود ارزیابی شدند و در نهایت ۱۸۲ بیمار از آگوست ۲۰۱۳ تا فوریه ی ۲۰۱۴ به طور تصادفی داروی کارآزمایی یا دارونما را دریافت کردند. در هر گروه، ۹۱ بیمار مطالعه را به پایان رساندند. نمودار ۱ جزئیات ثبت نام بیماران، تصادفی سازی و نتایج را نشان می دهد. پنج بیمار در گروه شربت بنفشه و ۳ بیمار در گروه دارونما از پروتکل مطالعه تبعیت نکردند (همه ی آن ها داروهای آسم یا سرفه ی دیگری مصرف می کردند). با این وجود، تمام این بیماران با توجه به پروتکل تحلیل به قصد درمان، در تحلیل

ابن سینا (۹۸۰-۱۰۳۷ پس از میلاد) و علی ابن عباس اهوازی (۹۹۴-۹۳۰ پس از میلاد) برای کنترل سرفه و آسم پیشنهاد شده بود. با در نظر گرفتن کاربرد شربت گل بنفشه در درمان آسم و سرفه، اثربخشی آن در فرو نشاندن سرفه در کودکان ۲ تا ۱۲ ساله ی مبتلا به آسم متناوب بررسی گردید.

مواد و روش ها

این کارآزمایی کنترل شده و تصادفی سازی شده ی دو سویه کور بر روی کودکان (۱۲-۲ ساله) مبتلا به آسم متناوب مراجعه کننده به درمانگاه های بیماران سرپایی شهر قم از ماه اکتبر تا دسامبر ۲۰۱۴ صورت گرفت. کودکان ۲ تا ۱۲ سال که در آن ها آسم متناوب تشخیص داده شده بود، در مطالعه ثبت نام شدند. کودکانی که به درمان هایی غیر از بتا آگونیست کوتاه اثر نیاز داشتند، یا یکی از اعضای خانواده ی آن ها سیگاری بود و یا از سایر بیماری های مزمن رنج می بردند، از مطالعه خارج شدند (نمودار ۱). اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل سن، جنسیت، محل زندگی و سطح تحصیلات والدین آن ها ثبت گردید. والدین کودکان فرم های رضایت آگاهانه برای انجام مطالعه و آزمایش های مربوطه را پیش از ثبت نام در مطالعه تکمیل و امضا نمودند. شرکت کنندگان (۱۸۲ کودک)

به صورت تصادفی سازی بلوکی با نسبت ۱:۱ در دو گروه توزیع شدند. شرکت کنندگان، والدین آن ها و کسانی که نتایج را ارزیابی می کردند، در تعیین گروه نقشی نداشتند. کودکان در هر دو گروه، شربت گل بنفشه یا دارونما را به همراه درمان استاندارد رایج برای آسم متناوب (اسپری سالبوتامول به عنوان بتا آگونیست کوتاه اثر به صورت ۲ پاف، ۴ بار در روز) دریافت می کردند. هر دو نوع شربت بنفشه و دارونما به مدت ۵ روز با دوز ۲/۵ سی سی یا ۵ سی سی ۳ مرتبه در روز به ترتیب برای کودکان ۲ تا ۵ سال و ۵ ساله و بیشتر به کار گرفته شد. دوا زده گرم گل خشک بنفشه در هر ۱۰۰ سی سی شربت بنفشه استفاده شد.

پس از ۵ روز از زمان مداخله، از والدین بیماران در مورد مدت زمان لازم برای کاهش ۵۰ درصدی سرفه و فرو نشاندن ۱۰۰ درصدی آن سؤال شد.

داده ها از طریق SPSS نسخه ی ۱۷ آنالیز شدند. در این مطالعه، فراوانی، میانگین و انحراف معیار گروه ها محاسبه شد. به علاوه، آزمون t مستقل، من ویتنی، همبستگی اسپیرمن و کای مجذور به

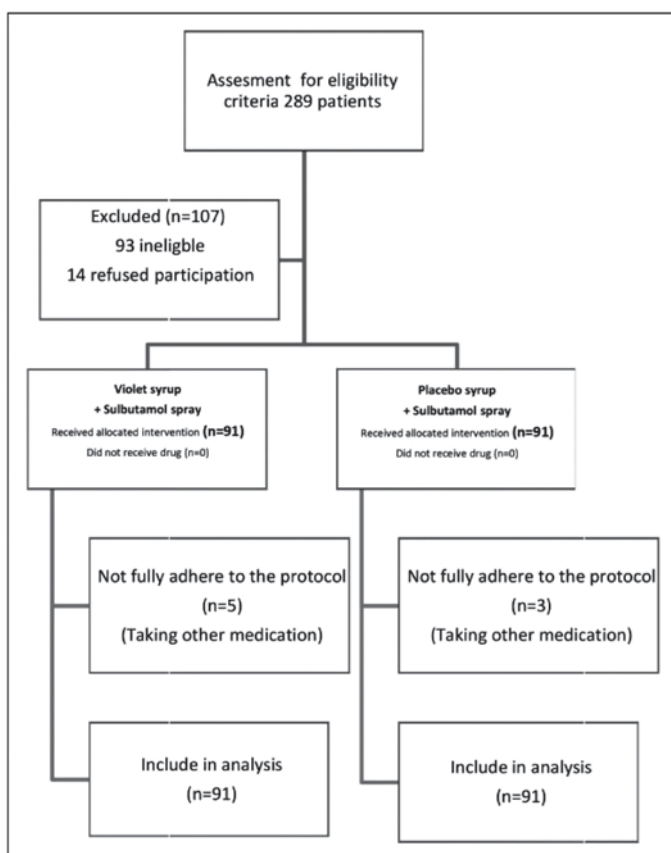


Figure 1. Flowchart of study inclusion, allocation, and follow-up.

Table 1. Basic Demographic Characteristics of Participants Included in the Trial.

	Total	Viola Flower	Placebo	P Value
Age (years)	3.2 ± 2.1	3.2 ± 1.9	3.3 ± 2.2	.914
Sex				
Female	75 (41.2%)	34 (37.4%)	41 (45.1%)	.292
Male	107 (58.8%)	57 (62.6%)	50 (54.9%)	
Place of living				
Urban	13 (7.1%)	6 (6.6%)	7 (7.7%)	.773
City	169 (92.9%)	85 (93.4%)	84 (92.3%)	

Table 2. Duration Lasting to Yield More Than 50% and 100% Cough Suppression in the Violet Syrup and Placebo Group.

Outcome Measures	Violet Syrup	Placebo	P Value
>50% cough reduction			.001
1-3 days	55 (60.4%)	33 (36.2%)	
4-5 days	23 (25.3%)	30 (33.0%)	
Not achieved in 5 days	13 (14.3%)	28 (30.8%)	
100% cough suppression			<.001
1-3 days	30 (33.0%)	12 (13.2%)	
4-5 days	27 (29.7%)	17 (18.7%)	
Not achieved in 5 days	34 (37.3%)	62 (68.1%)	

تنفس تشخیص داده می شود. بر اساس آمار سازمان بهداشت جهانی، بیش از ۳۰۰ میلیون نفر در سراسر جهان دچار آسم هستند و پیش بینی می شود که این میزان طی ۲۰ سال آینده ۲۰٪ افزایش یابد.^۳ سرفه یک علامت رایج از آسم در کودکان است، که باعث ناراحتی و نگرانی در بیماران و خانواده ی آن ها می شود. علائم سرفه عمدتاً به واسطه ی عفونت ویروسی حاد (بی خطر یا خود محدود شونده) سیستم تنفسی فوقانی می باشند.^{۱۵} داروهای رایج بدون نسخه برای سرفه ی حاد در کودکان و بزرگسالان شامل داروهای خلط آور و داروهای ضدسرفه هستند که به طور گسترده ای تجویز می شوند.^{۱۶}

گل بنفشه به طور سنتی در اشکال مختلف برای درمان شرایط طبی متفاوت استفاده می شده است. در طب سنتی ایرانی، به عنوان گیاهی با طبیعت سرد و تر شناخته می شده و برای بیماری هایی با طبیعت گرم و خشک مانند تب، تشنگی بیش از حد و خارش ناشی از اوره به کار می رفته است.^{۱۷،۱۸} هم چنین در طب سنتی ایرانی به طور گسترده ای برای بیماری های ریوی مانند سرفه، ذات الریه و برسام توصیه شده است.^{۱۷} گل بنفشه برای کودکان با ۳ نشانه ی مختلف تشنج ناشی از تب، بیرون زدگی مقعد و سرفه نیز توصیه می شده است. حداکثر دوز مصرفی مجاز در طب سنتی ایرانی حدود ۲۰ گرم (تقریباً ۲۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) گل خشک در هر دوز بوده است (در این مطالعه، در هر دوز ۳۰ میلی گرم استفاده شد). حالت تهوع و استفراغ به عنوان رایج ترین

نهایی در نظر گرفته شدند.

توزیع بیماران در هر دو گروه شربت بنفشه و دارونما از نظر جنسیت ($P=0.292$)، سن ($P=0.914$)، محل زندگی ($P=0.773$) و میزان تحصیلات والدین ($P=0.144$)، 0.25 دارای تفاوت معناداری نبود (جدول ۱).

مدت زمان لازم برای کاهش ۵۰ درصدی سرفه و فرو نشاندن ۱۰۰ درصدی آن در گروه شربت بنفشه در مقایسه با گروه دارونما به طور معناداری کمتر بود (به ترتیب $P=0.001$ و $P<0.00$ ، جدول ۲). هیچ تفاوت معناداری از نظر پاسخ درمانی میان پسرها و دخترها وجود نداشت ($P=0.337$). در گروه شربت بنفشه، یک همبستگی معکوس معنادار میان سن کودکان و میزان تسکین و فرو نشاندن سرفه وجود داشت (به ترتیب $P=0.013$ و $r=-0.259$ و $P=0.33$ و $r=-0.223$). شصت کودک در گروه گل بنفشه و ۵۳ کودک در گروه دارونما در تست ریوی پیش از مداخله دارای خس خس سینه بودند. تعداد کودکانی که در تست ریوی پس از مداخله خس خس سینه داشتند، در گروه شربت بنفشه به طور معناداری کمتر از گروه دارونما بود (به ترتیب ۴ در مقابل ۲۵، $P<0.001$).

بحث

آسم یک بیماری مزمن مجرای تنفسی است و به طور کلاسیک به واسطه ی علایمی مانند سرفه، خس خس سینه و کوتاه شدن

برگ خشک پیچک به عنوان جزء فعال اصلی پرداختند. در پایان درمان، نتایج نشان دهنده ی کاهش علائم تنفسی از جمله سرفه و خلط در ۶۲ بیمار بود. در مطالعه ی Schmidt و همکاران^{۲۷}، مصرف پیچک باعث آرام کردن یا فرو نشانیدن سرفه در ۹۴/۲٪ کودکان شد. جستجو در مورد تأثیر برگ خشک پیچک در درمان انسداد مزمن مسیر هوایی در کودکان مبتلا به آسم نشان می دهد که این شربت بیشتر از دارونما باعث کاهش مقاومت مسیر هوایی می شود و عملکرد تنفسی کودکانی که از آسم برونشیتی رنج می برند را بهبود



عوارض جانبی مصرف بیش از حد مجاز آن در طب سنتی ایرانی در نظر گرفته شده است.^{۱۷} هیچ عارضه ی جانبی گزارش شده ای در مطالعات مبتنی بر شواهد برای گل بنفشه وجود ندارد.^{۱۹،۲۰} در این مطالعه هیچ عارضه ی جانبی که بتوان آن را مرتبط با مصرف دوز پایین گیاه دانست، گزارش نشد. در مطالعات علمی اخیر مشخص شده است که گل بنفشه در مدل های حیوانی دارای تأثیرات ضد درد، مسکن، ضد افزایش چربی، ضد افزایش فشار خون و محافظت از بافت ریه می باشد.^{۷،۲۱-۲۳} هم چنین از آن در درمان بی خوابی مزمن در یک مطالعه ی انسانی کنترل نشده استفاده شده است، که تأثیرات

می بخشد.^{۲۸} بازمینی های بالینی نشان داد که عصاره ی برگ های پیچک همانند بنفشه حاوی ساپونین است و موکولتیک، ضد اسپاسم، گشاد کننده ی برونش و ضد باکتری می باشد، که عمدتاً به واسطه ی محتوای ساپونین های تری ترپنوئید آن است.^{۲۹،۳۰} در سال ۲۰۰۷، بیش از ۸۰٪ درصد از خلط آورهای گیاهی که در آلمان تجویز می شدند، حاوی عصاره ی پیچک بودند و بالغ بر حدود ۲ میلیون نسخه در سراسر کشور بود و حجم فروش از ۱۳ میلیون یورو تجاوز می کرد.^{۳۱} مطالعات نشان داده اند که سیکلو تاید هایی که از گل بنفشه ایرانی استخراج می شوند، دارای اثر ضد باکتریایی بر روی باکتری های گرم منفی و هم چنین تأثیرات خوب ضد میکروبی هستند.^{۳۲} در مطالعه ی Lee و همکاران^{۳۳}، تأثیرات ضد التهابی و ضد آسم بنفشه بر روی التهاب مجاری تنفسی موش های دارای آلرژی آزمایش شده است. نتایج نشان دادند که بنفشه به میزان قابل ملاحظه ای سطح سرمی IgE تام و سیتو کین هایی مانند IL-3 و IL-4 را کاهش می دهد. بنفشه هم چنین به طور مؤثری حساسیت بیش از حد مسیرهای هوایی، ائوزینوفیلیا و ترشح بیش از حد موکوس را کاهش داد. این بررسی، استفاده از این گیاه در درمان آسم را پیشنهاد می دهد.^{۳۳} عوارض جانبی، طعم بد، هزینه های بالا، مصرف نگهدارنده ها و عوامل طعم دهنده در ترکیبات شیمیایی مصنوعی باعث

مشتی را نشان داده است.^{۳۴} در کتب گیاه درمانی، اثر ضد سرفه ای آن در کودکان مبتلا به آسم به عنوان کاربرد اثبات نشده ذکر شده است. بر اساس کتاب راهنمای ایمنی محصولات گیاهی امریکا، هیچ مطالعه ی انسانی یا حیوانی نشان دهنده ی تداخل دارویی یا مکمل گل بنفشه نبوده است.^{۱۹} اگرچه اطلاعات در مورد تعاملات گیاه-دارو برای رد هر نوع اثر متقابل میان گل بنفشه و بتا آگونیست ها کافی نمی باشد، اما به نظر می رسد احتمال وجود چنین اثر متقابلی آن هم با دوزی همانند آن چه در این مطالعه برای فرم استنشاقی بتا آگونیست ها به کار رفته است، پایین است.

در این مطالعه، بالاترین میزان کاهش سرفه در هر دو گروه پس از ۱ تا ۳ روز مشاهده شد. از لحاظ آماری این میزان در هر دو گروه معنادار بود ($P=0.001$). اگرچه هیچ مطالعه ای بر روی تأثیرات بنفشه انجام نشده است، اما آثار شربت پیچک بر روی سرفه که دارای ویژگی های مشابهی با گل بنفشه است، آزمایش شده است. هرک و همکاران^{۲۵}، در مطالعه ای در خصوص بررسی اثر پیچک بر روی علائم بالینی ۱۳۵۰ بیمار با برونشیت مزمن نشان دادند که استفاده از این دارو می تواند سرفه را در ۹۲/۲٪ بیماران متوقف سازد. علاوه بر این، Buechi و همکاران^{۲۶} به مطالعه ی تأثیر یک ترکیب عصاره ای گیاهی شامل عصاره ی

مطالعاتی با حجم نمونه ی بزرگ تر و با سایر دوزهای مصرفی از این دارو به منظور تأیید نتایج این مطالعه و انتخاب بهترین دوز صورت گیرد.

نتیجه گیری

این مطالعه نشان داد که شربت بنفشه (به عنوان کمک رسان بتا آگونیسست کوتاه اثر) در کاهش و فرو نشاندن آسم متناوب که باعث ایجاد سرفه در کودکان ۲ تا ۱۲ سال می شود، به طور قابل توجهی مؤثرتر از دارونما است.

افزایش علاقه به سمت استفاده از گیاهان می شود.^{۳۴} علاوه بر این، داروهای ضد سرفه مانند دکسترو متورفان، کدئین و دیفن هیدرامین با عوارضی چون گیجی، خواب آلودگی، نفس تنگی، تندی ضربان و حتی مرگ همراه هستند. با توجه به این موضوع، سازمان غذا و داروی امریکا نسبت به تجویز این گیاهان برای کودکان زیر ۲ سال هشدار داده است و آکادمی پزشکی اطفال امریکا کاربرد آن را تأیید نکرده است.^{۳۵-۳۷} با در نظر گرفتن اثرات مثبت مشاهده شده از شربت بنفشه بر روی سرفه، می توان آن را به عنوان یک درمان طبیعی بالقوه برای فرو نشاندن سرفه در کودکان مبتلا به آسم متناوب توصیه نمود. پیشنهاد می شود که



REFERENCES

1. Forno E, Celedón JC. Predicting asthma exacerbations in children. *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18:63-69.
2. Heidarzadeh-Arani M, Hajirezaei M, Ahmadi A. Prevalence of abnormal birth weight among the asthmatic children (5-15 years) referred to Kashan asthma and allergy clinic during 2007-2008. *Feyz*. 2013;17:300-304.
3. Ghaffari J, Aarabi M. The prevalence of pediatric asthma in the Islamic Republic of Iran: a review and meta-analysis. *J Pediatr Rev*. 2013;1(1):2-11.
4. Ahanchian H, Jafari SA, Behmanesh H, et al. Evaluation the clinical effects of short-course montelukast on asthma symptoms due to viral upper respiratory tract infection in children with intermittent asthma. *J North Khorasan Univ Med Sci*. 2013;5(1):24.
5. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax*. 2008;63(suppl 4):iv1-121.
6. Zapletal A, Chalupova J. Forced expiratory parameters in healthy preschool children (3-6 years of age). *Pediatr Pulmonol*. 2003;35:200-207.
7. Siddiqi HS, Mehmood MH, Rehman NU, Gilani AH. Studies on the antihypertensive and antidiabetic activities of *Viola odorata* leaves extract. *Lipids Health Dis*. 2012;11:6.
8. Muhammad N, Saeed M, Qayum M, Zia-ul-Haq M, Khan H. Antimicrobial screening of *Viola betonicifolia*. *Middle East J Sci Res*. 2013;15:55-60.
9. Svangaard E, Burman R, Gunasekera S, Lovborg H, Gullbo J, Gollransson U. Mechanism of action of cytotoxic cyclotides: cycloviolacin O2 disrupts lipid membranes. *J Nat Prod*. 2007;70:643-647.
10. Karioti A, Furlan C, Vincieri FF, Bilia AR. Analysis of the constituents and quality control of *Viola odorata* aqueous preparations by HPLC-DAD and HPLC-ESI-MS. *Anal Bioanal Chem*. 2011;399:1715-1723.
11. Amin Gh, Salehi MH, Yasa N, et al. Screening of Iranian plants
12. Ebrahimzadeh MA, Nabavi SM, Nabavi SF, Bahramian F, Bekhradnia AR. Antioxidant and free radical scavenging activity of *H. officinalis* L. var. *angustifolius*, *V. odorata*, *B. hyrcana* and *C. speciosum*. *Pak J Pharm Sci*. 2010;23(1):29-34.
13. Heydari M, Dalfardi B, Golzari SEJ, Mosavat SH. Haly Abbas and the early description of obstructive jaundice. *Iran J Public Health*. 2014;43:1161-1162.
14. Heydari M, Hashempur MH, Zargarani A. Medicinal aspects of opium as described in Avicenna's Canon of Medicine. *Acta Medico-Historica Adriatica*. 2013;11:101-112.
15. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults: background. *Ann Intern Med*. 2001;134:490-494.
16. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD001831.
17. Aghili MH. *Makhzan al-Adviyah (The Store of Drugs)* [In Persian]. 2nd ed. Tehran, Iran: Sabzarang; 2011.
18. Roozbeh J, Hashempur MH, Heydari M. Use of herbal remedies among patients undergoing hemodialysis. *Iran J Kidney Dis*. 2013;7:492-495.
19. Gardner Z, McGuffin M. American Herbal Products Association's Botanical Safety Handbook. 2nd ed. Boca

- Raton, FL: CRC Press; 2013.
20. Thomson Healthcare. PDR for Herbal Medicines. 3rd ed. Montvale, NJ: Thomson Healthcare; 2007.
21. Koochek MH, Pipelzadeh MH, Mardani H. The effectiveness of *Viola odorata* in the prevention and treatment of formalin-induced lung damage in the rat. *J Herbs Spices Med Plants*. 2003;10:95–103.
22. Kannappan N, Diwan A, Saini P, Singh S, Antil V, Kumar P. Evaluation of the analgesic activity of *Viola odorata* aerial parts in rats. *J Nat Pharm*. 2011;2(1):24.
23. Monadi A, Rezaie A. Evaluation of sedative and pre-anesthetic effects of *Viola odorata* Linn. extract compared with diazepam in rats. *Bull Environ Pharmacol Life Sci*. 2013;2(7):125–131.
24. Feyzabadi Z, Jafari F, Kamali SH, et al. Efficacy of *Viola odorata* in treatment of chronic insomnia. *Iran Red Crescent Med J*. 2014; 16:e17511.
25. Hecker M, Runkel F, Voelp A. Treatment of chronic bronchitis with ivy leaf special extract—multicenter post-marketing surveillance study in 1,350 patients. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2002;9(2):77–84.
26. Bu"echi S, Vo"gelin R, von Eiff MM, Ramos M, Melzer J. Open trial to assess aspects of safety and efficacy of a combined herbal cough syrup with ivy and thyme. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2005;12:328–332.
27. Schmidt M, Thomsen M, Schmidt U. Suitability of ivy extract for the treatment of paediatric cough. *Phytother Res*. 2012;26:1942–1947.
28. Hofmann D, Hecker M, Vo"lp A. Efficacy of dry extract of ivy leaves in children with bronchial asthma—a review of randomized controlled trials. *Phytomedicine*. 2003;10:213–220.
29. Sieben A, Prenner L, Sorkalla T, et al. Alpha-hederin, but not hederacoside C and hederagenin from *Hedera helix*, affects the binding behavior, dynamics, and regulation of beta 2-adrenergic receptors. *Biochemistry*. 2009;48:3477–3482.
30. Bedir E, Kirmizipekmez H, Sticher O, Calis I. Triterpene saponins from the fruits of *Hedera helix*. *Phytochemistry*. 2000;53:905–909.
31. Guo R, Pittler MH, Ernst E. Herbal medicines for the treatment of COPD: a systematic review. *Eur Respir J*. 2006;28:330–338.
32. Zarrabi M, Dalirfardouei R, Sepehrizade Z, Kermanshahi RK. Comparison of the antimicrobial effects of semipurified cyclotides from Iranian *Viola odorata* against some of plant and human pathogenic bacteria. *J Appl Microbiol*. 2013;115:367–375.
33. Lee MY, Yuk JE, Kwon OK, et al. Anti-inflammatory and antiasthmatic effects of *Viola mandshurica* W. Becker (VM) ethanolic (EtOH) extract on airway inflammation in a mouse model of allergic asthma. *J Ethnopharmacol*. 2010;127:159–164.
34. Elahi H, Jahandideh H, Salimi M, Abdolmohammadi M. Effect of the extract of dried *Hedera helix* leaves on respiratory tract mucociliary system. *Razi J Med Sci*. 2011;18(85):1–6.
35. Vernacchio L, Kelly JP, Kaufman DW, Mitchell AA. Cough and cold medication use by US children, 1999–2006: results from the slone survey. *Pediatrics*. 2008;122:e323–e329.
36. Isbister GK, Prior F, Kilham HA. Restricting cough and cold medicines in children. *J Paediatr Child Health*. 2012;48:91–98.
37. Use of codeine—and dextromethorphan—containing cough remedies in children. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. *Pediatrics*. 1997;99:918–920.



بازدید اساتید و دانشجویان کارشناسی ارشد و دکترای گروه بیوشیمی از مرکز تحقیقات طب سنتی و تاریخ پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

در این بازدید، در خصوص جایگاه طب سنتی جهانی و ملی و سابقه ی فعالیت های مرکز تحقیقات طب سنتی و تاریخ پزشکی، هم چنین ضرورت و اهمیت تحقیقات علوم پایه در طب سنتی بحث و تبادل نظر شد و اساتید و دانشجویان بیوشیمی ضمن ارایه ی نظرات و پیشنهادات خود، در خصوص طراحی و اجرای پروژه های تحقیقاتی مشترک با مرکز تحقیقات طب سنتی و تاریخ پزشکی اعلام آمادگی نمودند.



اصول طراحی برنامه‌های آموزشی در طب سنتی



Principles in Designing Traditional Medicine Education Programs

Pacific Health Dialog Journal(2003)
Charlie Changli Xue, Chun Guang Li.

ترجمه: دکتر سید حمید کمالی، دکتر زهرا قربانی فر

چکیده

استفاده از طب سنتی (TRM) در منطقه غربی اقیانوس آرام در حال افزایش است. خدمات طب سنتی توسط متخصصین طب سنتی و پزشکان ارایه می‌شود. با این حال، استانداردهای ثابت آموزش در طب سنتی برای متخصصین طب سنتی یا پرسنل پزشکی هنوز مشخص نشده است. مدل‌های بسیاری برای توسعه ی برنامه‌های آموزشی در طب سنتی وجود دارد، مانند مدل خالص طب سنتی و مدل ادغام یافته در پزشکی. اصول کلی طراحی برنامه ی آموزش پزشکی برای توسعه ی برنامه‌ها در طب سنتی قابل اجرا هستند. علاوه بر این، هشت اصل ویژه وجود دارد که نیاز است در زمان طراحی و توسعه ی برنامه‌ها در طب سنتی به منظور حفظ تمامیت اصول نظری طب سنتی ضمن اطمینان از سلامت عمومی در نظر گرفته شود.

مقدمه

مهارت لازم در گیرندگان خدمات و پزشکان وجود ندارد، انجام شده است. بنابراین، لازم است به منظور به حداکثر رساندن پتانسیل درمانی و حصول اطمینان از ایمنی عمومی، تعدادی از اصول در زمانی که یک برنامه آموزشی در طب سنتی در حال شکل گیری و توسعه است در نظر گرفته شود. لازم است این اصول، مانند شناخت بافت اجتماعی و فرهنگی هر روش طب سنتی و ترکیب مفاهیم بنیادی آن در روش‌های تشخیصی و هم چنین تدابیر درمان، تعدیل و تطبیق شوند. هم‌زمان، گنجاندن دانش علوم پزشکی پایه و بالینی غربی به برنامه آموزشی به منظور حصول اطمینان از تبحر فارغ التحصیلان در این حوزه‌ها بسیار مهم است به طوری که بتوان به تشخیص به موقع، درمان مناسب و برقراری ارتباط مؤثر با دیگر متخصصان سلامت اطمینان کرد^۱. به منظور اطمینان استفاده مناسب از طب سنتی، بررسی دقیق

استفاده از طب سنتی در منطقه غربی اقیانوس آرام افزایش یافته است و خدمات طب سنتی توسط متخصصین طب سنتی و پزشکان ارایه می‌شود. تکنیک‌های خاصی مانند طب سوزنی و طب گیاهی به طور گسترده‌ای توسط بسیاری از پزشکان در سراسر منطقه در تجویزهای روزانه استفاده شده است. با این حال، استانداردهای ثابت آموزش در طب سنتی برای متخصصین در طب سنتی یا پرسنل پزشکی هنوز مشخص نشده است. این مسأله عمدتاً ناشی از پیچیدگی طب سنتی است، این که انواع زیادی از طب سنتی و چارچوب‌های نظری متعددی که از زمینه‌های مختلف اجتماعی و فرهنگی گسترش یافته‌اند، وجود دارد. با روند جهانی شدن، بسیاری از انواع طب سنتی مانند طب گیاهی چینی و طب سوزنی در سراسر جهان در مواردی که دانش و



دکتر میترا امینی
متخصص پزشکی اجتماعی
استاد گروه آموزش پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی شیراز



کشور ما و استفاده از مدل‌های بازنگری در آموزش پزشکی در کشور، استفاده از سیستم ادغام یافته‌ی آموزش طب سنتی و هم چنین توجه بیشتر به تلفیق با آموزش بالینی بایستی مدنظر قرار گیرد. توجه به استانداردهای آموزش بالینی و اخلاق پزشکی در این برنامه بسیار حایز اهمیت است. البته همان طور که در این مقاله ذکر شده^۱، این حرکت بایستی آرام آرام و با فرهنگ سازی صورت گیرد، تا درک بهتری از اثربخشی کلینیک‌های طب سنتی ایجاد شده و اطمینان از ایمنی عمومی حاصل گردد. بهتر است ورود آموزه‌های طب سنتی علاوه بر رشته‌های داروسازی و پزشکی، در برنامه‌ی درسی سایر رشته‌ها نیز مدنظر قرار گیرد. به عنوان مثال، این برنامه‌ها حتی می‌تواند در برنامه‌های آموزشی بهورزان به عنوان اولین سطح برخورد با بیمار تأثیر به سزایی بر ترویج سبک زندگی سالم و پیشگیری از بیماری‌ها داشته باشد. استفاده‌ی عاقلانه از آن‌ها می‌تواند برخی از چالش‌های امروز سلامت مردم را برطرف نماید. با توجه به سند چشم‌انداز ۲۰ ساله‌ی کشور و اهداف متعالی تولید علم، تربیت نیروهای پیراپزشکی در این خصوص می‌تواند سبب کاهش هزینه‌های درمانی و ارائه‌ی خدمات پزشکی منعطف آسان و کم هزینه شود. در یک جمع بندی، طراحی کاریکولوم‌های ادغام یافته در رشته‌های علوم پزشکی توصیه می‌گردد. البته استفاده از پزشکی مبتنی بر شواهد در زمان ترویج طب سنتی لازم و ضروری می‌باشد.

برنامه‌های آموزشی طب سنتی در حال حاضر در برنامه‌های آموزشی دانشکده‌های پزشکی دنیا گنجانده شده‌اند. به طور مثال، در برنامه‌ی آموزشی دانشکده‌ی پزشکی ادینبورگ در ابتدا یک نیازسنجی انجام شد. نتایج نیازسنجی نشان داد که نیاز به گنجانیدن این مباحث در برنامه‌ی آموزشی دانشجویان پزشکی وجود دارد. لیکن بایستی توجه دقیقی به کارایی و روش‌های اثبات شده نمود. در مقاله‌ای که در مجله‌ی امریکایی آموزش داروسازی چاپ گردیده^۱، تلفیق طب سنتی و مکمل (CAM) در برنامه‌ی آموزشی دانشکده‌ی داروسازی مورد تأیید قرار گرفته است. در این مقاله بیان شده است که در حال حاضر در صد زیادی از جمعیت دنیا در حال استفاده از طب مکمل و جایگزین هستند و به همین دلیل، پزشکان ارایه‌دهنده‌ی مراقبت‌های اولیه و هم چنین داروسازان بایستی در کاریکولوم آموزشی خود این موضوع را آموزش دیده باشند و ذکر شده که در حال حاضر دانش طب سنتی به ویژه در گروه داروسازان پایین است. نویسنده در این مقاله به پایین بودن دانش داروسازان در کشورهای استرالیا و امریکا در این خصوص اشاره کرده و لزوم قرار دادن این موضوع در کاریکولوم داروسازی را ضروری می‌داند^۱.

مقاله‌ی حاضر، موضوع طراحی برنامه‌های آموزشی طب سنتی را مورد بحث و بررسی قرار داده و بیان کرده که بر اساس وضعیت کشورها، مدل ارایه‌ی برنامه‌های آموزشی می‌تواند به صورت ادغام یافته یا جدا باشد. در حال حاضر با توجه به مدل

منابع:

1. Trialongo E and Wallis M. Integrating Complementary and Alternative Medicine Education into the pharmacy curriculum. American Journal of Pharmaceutical Education 2008; 72 (u)Article 74.

زیر بحث خواهد کرد:

- ۱- طب سنتی چیست؟
- ۲- چه نقشی ایفا می‌کند؟
- ۳- قابلیت‌های مورد نیاز برای متخصصین طب سنتی چیست؟
- ۴- اصول طراحی برنامه‌های آموزش طب سنتی چیست؟
- ۵- نتایج

متون گذشته به منظور جمع‌آوری اطلاعات مرتبط و مفید برای طراحی پژوهش علمی دقیق‌تر، مانند کارآزمایی‌های بالینی و ارزیابی ایمنی مورد نیاز است. بنابراین، مفهوم پزشکی مبتنی بر شواهد و هماهنگ سازی/ ادغام باید مطابقت داده شود^۲. توجه به این نکته مهم است که این روش ممکن است در برخی کشورها/ مناطق با توجه به محدودیت منابع انسانی، فیزیکی و مهارت‌های موجود امکان پذیر نباشد. این مقاله در مورد مسایل

طب سنتی چیست؟

طب سنتی یک حرفه پزشکی باستانی است که مراقبت های بهداشتی اولیه را به عموم مردم قبل از توسعه و استفاده از طب مدرن ارایه کرده است.^۳ روش های زیادی از طب سنتی وجود دارد که توسعه داده شده و تحت شالوده فلسفی منحصر به فرد خود و ویژگی های فرهنگی مورد استفاده قرار گرفته اند. این روش های طب سنتی در عمل از آغاز تمدن بشری وجود داشته اند. تاریخچه و رویکردهای درمانی آن ها متفاوت است. در نتیجه، این یک چالش بزرگ برای ارایه ی یک تعریف مختصر از طب سنتی شده است.

در کارگاه منطقه ای سازمانی جهانی بهداشت که در مورد توسعه ی سیاست ملی در طب سنتی در اکتبر ۱۹۹۹ در پکن برگزار شد، به یک اجماع برای تعریف طب سنتی با عنوان "مجموع کل دانش، مهارت ها و اقدامات در مراقبت بهداشتی جامع، که توسط جامعه برای نقش آن در حفظ سلامت و درمان بیماری به رسمیت شناخته شده و پذیرفته شده است. طب سنتی بر پایه ی نظریه، باورها و تجربه هایی است که بومی فرهنگ های مختلف هستند، و از نسلی به نسل دیگر منتقل شده و توسعه یافته است" رسیده شد.

این تعریف حاوی جنبه های کلیدی طب سنتی است که عبارتند از:

- طب سنتی یک سیستم مراقبت بهداشتی جامع تحت اصول نظری و مهارت های منحصر به فرد آن است.
- طب سنتی به عنوان روش های حفظ سلامت و درمان بیماری شناخته شده و پذیرفته شده است.
- طب سنتی از لحاظ فرهنگی اختصاصی است.
- طب سنتی همچنان به توسعه و حضور از طریق اقدامات بالینی ادامه می دهد.

از آن جایی که این چهار جنبه مشخصاً از طب مدرن متفاوت هستند، ارزش بررسی را دارند.

در مرحله ی اول، کل گرایی یک ویژگی مشترک در روش های مختلف طب سنتی است.^{۳،۵} این مفهوم در برخی از انواع طب سنتی مانند طب سنتی چینی از زمان آغاز آن از چند هزار سال پیش وجود داشته است.^{۳،۵} کل گرایی بر ارتباط متقابل میان سیستم های مختلف درون بدن انسان و هم چنین ارتباط نزدیک بین انسان و محیط زیست تأکید دارد. در طب سنتی، مفهوم کل گرایی از طریق فهم تمام جنبه های تئوری و عملی، از جمله شناخت فیزیولوژی انسان، اتیولوژی، پاتولوژی، تشخیص بالینی، درمان و پیش آگهی درک می شود. با این برداشت، کل گرایی طب سنتی را در مقایسه با طب مدرن که در سطح مولکولی تمرکز دارد منحصر به فرد می سازد.

در مرحله ی دوم، شناخت و پذیرش روش های منحصر به فرد طب سنتی توسط جوامع مربوطه به آشنایی فرهنگی آن ها اختصاص دارد.^۳ با این حال، هنگامی که روش های طب سنتی در خارج از جوامع و زمینه های فرهنگی خود تجربه می شوند، لازم است مسایل زیادی مدنظر قرار گیرند.

این که فقدان دانش و مهارت های پیش فرض ممکن است به فاکتورهای وخیم در ایمنی و اثربخشی بالینی طب سنتی تبدیل شوند. به عنوان مثال، هنگام استفاده ی بالینی از داروی گیاهی چینی گیاه Fuzi (قونیطون)، لازم است که برای بیش از دو ساعت بیش تر از گیاهان دیگر با هدف کاهش سمیت قلبی آن جوشانده شود. بنابراین، اگر این کار انجام نشود، ممکن است منجر به عوارض جانبی جدی مانند ایست قلبی شود. از سوی دیگر، اگر همه ی گیاهان برای بیش از دو ساعت جوشانده شوند، برخی از مواد تشکیل دهنده ی فعال گیاه با توجه به درجه حرارت بالا و زمان طولانی فرآیند، تخریب خواهند شد و منجر به ناکارآمدی آن می شود. بنابراین، چگونگی انتقال این دانش پیش فرض به عملکرد بالینی در یک جامعه ی گسترده تر برای حصول اطمینان از استفاده ی بی خطر و مؤثر از طب سنتی حیاتی است.

سوم این که، مسأله ی ویژگی های فرهنگی تأثیر قابل توجهی در اثربخشی و ایمنی آن دارد. این که به عنوان بخشی از میراث



استفاده‌ی بیش از ۴۰ درصد آمریکایی‌ها و بیش از ۵۰ درصد استرالیایی‌ها از طب سنتی نشان می‌دهد که کاستی‌هایی در طب مدرن وجود دارد و روشن است که بسیاری از جنبه‌های مراقبت بهداشتی وجود دارد که به روش‌های دیگر مانند طب سنتی برای پاسخگویی به این نیازها احتیاج دارد.

بنابراین، بهداشت و درمان مبتنی بر شواهد در طب مدرن و طب سنتی کلید موفقیت در مراقبت‌های بهداشتی در قرن ۲۱ است. با توجه به این ارتباط، بخش‌های ذیل نشان خواهند داد که برای اطمینان از چنین عملکردی برنامه‌های آموزشی چگونه باید تکامل و تحول یابند. هماهنگی همکاری موجود طب سنتی و طب غربی، در نهایت شواهد مبتنی بر اقدام بالینی برای بیماران را تولید می‌کند، که همزمان موجب به حداکثر رساندن سود به بیمار و کاهش عوارض می‌شود.

طب سنتی چه نقشی ایفا می‌کند؟

متخصصین طب سنتی نقش‌های متفاوتی در کشورها و مناطق مختلف ایفا می‌کنند. در بسیاری از کشورها و مناطق از جمله سرزمین اصلی چین، ویتنام و کره، طب سنتی دوش به دوش پزشکی غربی در محیط مطب و بیمارستان استفاده می‌شود. در سایر کشورها و مناطق از جمله هنگ کنگ، استرالیا و آمریکا، طب سنتی به میزان بالایی در مطب‌های خصوصی بدون هیچ

فرهنگی، طب سنتی به پذیرفته شدن و اعتقاد بر مؤثر بودن توسط افراد جامعه آن گرایش دارد، که ممکن است به عوامل کلیدی که به اثربخشی بسیاری از شرایط کمک می‌کنند، تبدیل شود. با این حال، زمانی که آن‌ها در جوامع با زمینه‌های مختلف فرهنگی مورد استفاده قرار می‌گیرند، نتایج ممکن است متفاوت باشد و یا به طور قابل توجهی کمتر از اثراتشان در جامعه‌ی اصلی آن‌ها باشد.

در نهایت، تداوم توسعه و حضور به واسطه‌ی مطالعه‌ی بالینی ممکن است به اثبات علمی‌تر در درون خود آن جامعه نیاز نداشته باشد. با این حال، زمانی که در بازار جهانی رایج می‌شود، لازم است با انتظارات موجود مواجهه شود، که مدرک جمع‌آوری شده تحت همان پارامترهای طب غربی است. به طور خلاصه، تعریف فعلی از طب سنتی ویژگی‌های منحصر به فرد طب سنتی را مشخص می‌کند. هم چنین، کاستی‌های طب سنتی را نیز برجسته می‌کند. علاوه بر این، هنگامی که طب سنتی همزمان با طب غربی به کار گرفته می‌شود، این نقطه ضعف‌ها آشکار تر می‌شود.^{۷،۳۶}

با این حال، این بدان معنا نیست که نقش طب سنتی کاهش یافته است. در مقابل، محبوبیت طب سنتی به سرعت در طول چند دهه‌ی گذشته با وجود جهش‌های فراوان و پیشرفت‌های ایجاد شده در پزشکی مدرن افزایش یافته است. واقعیت این است که

Table 1: Technical Capabilities

Dimension of capability: Technical Capability	Underpinning abilities and skills	Enabling knowledge
Ability to understand the principles of Chinese medicine and its diagnosis and treatment for diseases	Skill in taking a case history according to both Chinese medicine and western medicine principles	Understanding of evidence-based medical paradigm and its applicability to Chinese medicine
Ability to formulate a herbal prescription based on an understanding of the components, indications and contraindications, individual patients' conditions, and to prepare and dispense a Chinese herbal prescription	Skill in performing the diagnostic techniques Skills in interpreting Chinese herbal prescriptions Skills in synthesizing information from Chinese diagnostic and western diagnostic assessments	Knowledge of philosophies, principles of Chinese medicine including theoretical framework, etiology, pathogenesis, including knowledge of 'Classic Literature' of Chinese medicine. Knowledge of actions of Chinese herbs and western medications in terms of Chinese medicine and western medical science Knowledge of chemistry and of plant science of Chinese herbs, and knowledge of methods and standards for identifying, processing Chinese herbs
Ability to diagnose and differentiate diseases/ disorders according to both western and Chinese medicine principles and techniques	Clinical decision making skills with respect to determining when to treat and when to refer Skills of First aid.	Understanding of the multi-dimensional nature of wellness and illness (physical, emotional, social and spiritual) and the factors affecting the patient including familial, social and physical environments and their impact in terms of their illness and healing
Ability to formulate a treatment plan including time-lines, and review and monitor the health of the patient	Skills to identify Chinese herbs accurately and differentiate them from similar herbs Skill in preparing and processing of herbs	Knowledge of common diseases of internal medicine, dermatology, pediatrics, gynecology, traumatology and ENT/ophthalmology including etiology, pathology, differential diagnoses (syndromes), treatment principles and representative formulae for treatment of disease according to different Chinese medicine theories, as well as knowledge of their standard western diagnosis and treatments. Knowledge of the limitations of Chinese herbal medicine.

Table 2: Communication Capabilities

Dimension of capability: Communication	Underpinning abilities and skills	Enabling knowledge
Ability to communicate effectively with patients, other health professionals, regulatory bodies, herbal suppliers and the general public	Skills in communicating with patients, practitioners, regulatory bodies, and herbal suppliers Skills in interpreting and critique written and verbal works Ability to discuss disease and treatment in terms of Chinese medicine understanding and western medicine with other health professionals including dispensers, GPs Presentation skills for different audiences (contexts)	Knowledge in professional and ethical behavior that respects the patient and the rights of the patient Understanding of communication in a cross-cultural context Understanding of the factors affecting communications Knowledge of formats for written and verbal communication in clinical/ professional / academic contexts e.g, <u>Chinese Medicine Registration Board</u>

Table 3: Responsible and Sustainable Practice Capabilities

Dimension of capability: Responsible and Sustainable Practice	Underpinning abilities and skills	Enabling knowledge
Ability to practise within regulatory/ ethical/ safety frameworks Ability to identify key business issues and draw on appropriate professional resources Ability to continue to learn	Skills in implementing appropriate record keeping, financial management, and identifying source relevant business support/advice Risk management skills with respect to safety of premises, practice, patient and self/other employees Skills in reporting adverse events according to formal reporting systems	Knowledge of regulatory and legal frameworks (including regulatory Acts), particularly those related to patient privacy, and possession, use and dispensing of therapeutic goods. Understanding of the responsibility of providing appropriate information and advice and the responsibility to facilitate referral if necessary, and protocol for referring to medical practitioners in the event of an adverse event Knowledge of workplace/ occupational health and safety requirements, regulations and practices Knowledge of key components of small business including ethical and legal responsibilities

Table 4: Research and Information Management Capabilities

Dimension of capability: Research and Information Management	Underpinning abilities and skills	Enabling knowledge
Ability to remain informed about advances in knowledge and apply it in clinical practice where appropriate Ability to critically review research publications relevant to Chinese medicine Ability to plan the steps involved in research into Chinese herbal medicine within an ethical framework, and to conduct a research project	Skills in literature research and critical review Skills in interpreting bio-statistics and research methodology Skills in conduct quality clinical trials in evaluation of safety, quality, and efficacy of Chinese herbal medicines Skills to human and animal ethics approval procedures for research projects Skills for publication (including public government, peer reviewed journals, etc)	Knowledge of key resources of information on Chinese medicine, western medicine and evidence-based medicine Understanding difference in research methodologies, including biostatistics. Knowledge of ethical issues and frameworks for research, including the ethical requirements for using animals, the rights of patients participating in clinical trials and responsibilities of researchers to patients. Understanding issues such as potential conflicts of interest or pecuniary interests with respect to research Knowledge of requirements of research funding sources and grant application

مدل بایستی اقتباس شود، باید بر اساس نیازهای جامعه و نقشی که در نظام سلامت ایفا می‌کند، انجام شود. در برخی از کشورها مانند چین و ویتنام، ممکن است تعدادی از مدل‌های توأم موجود با توجه به نیازهای جوامع مختلف وجود داشته باشد. به عنوان مثال، در ویتنام، مناطق شهری دسترسی بهتری به طب غربی دارند و امکانات بهتری برای مدل ادغام یافته‌ی آموزش طب سنتی دارند. با این حال، در اکثر مناطق روستایی، مراقبت‌های اولیه‌ی بهداشتی هنوز یک مدل خالص طب سنتی است. اصول کلی طراحی برنامه‌های آموزش پزشکی^۸، در توسعه‌ی برنامه‌های طب سنتی قابل اجرا هستند. با این حال، اصول خاصی وجود دارد که بایستی در زمان شروع طراحی و توسعه‌ی برنامه‌های طب سنتی در نظر گرفته شوند.

طب سنتی در انزو نیست

مدل‌های بسیاری از مراقبت‌های بهداشتی وجود دارند که به طور همزمان مورد تجربه و استفاده قرار می‌گیرند. لازم است متخصصین طب سنتی و طب غربی با انواع دیگری از مراقبت‌های بهداشتی آشنا شوند. علاوه بر این، از آن‌ها انتظار می‌رود در یک زبان مشترک، بسیار شبیه طب مدرن غربی ارتباط برقرار نمایند، چراکه طب غربی درک دقیق‌تر و صحیح‌تری در عوامل سبب‌شناسی، آسیب‌شناسی، تشخیص و پیش‌آگهی را فراهم می‌کند. بنابراین، متخصصین طب سنتی به دانش کافی، مهارت و نگرش مناسب نسبت به طب مدرن به منظور ارائه‌ی تشخیص به موقع و درمان مناسب برای جلوگیری از هرگونه تأخیر غیر ضروری در مراقبت از بیمار نیاز دارند. با این حال، مسئله این است که طب غربی تا چه اندازه کافی است و خواهد توانست دانش و عملکرد طب سنتی را تضعیف نماید.

تقابلی یا با تقابل کم با سایر مراقبت‌های بهداشتی حرفه‌ای به کار گرفته می‌شود. با این وجود، بیماران به جستجوی روش‌های مختلفی از مراقبت‌های بهداشتی که به طور همزمان استفاده‌ی ایمن و مؤثر طب سنتی و طب غربی را افزایش می‌دهد، تمایل دارند.

بنابراین، متخصصین طب سنتی بایستی علاوه بر مهارت و اطلاع از مبانی رشته‌ی خود، دانش کافی در علوم پزشکی غربی و مهارت‌های بالینی نیز داشته باشند.

چه قابلیت‌هایی برای اطمینان از عملکرد ایمن و مؤثر طب سنتی مورد نیاز است؟

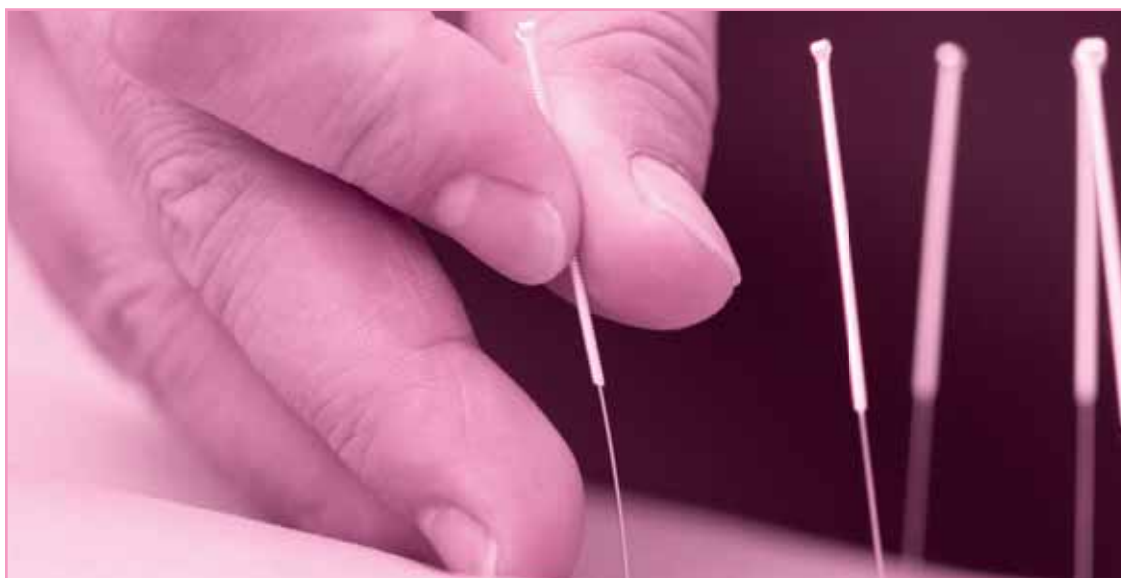
از آن جایی که طب سنتی در یک سیستم مراقبت بهداشتی چند رشته‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرد، انتظار می‌رود متخصصین طب سنتی قابلیت‌های زیر را داشته باشند که عبارتند از:

- توانایی‌های فنی
- قابلیت‌های ارتباطی
- مهارت پایدار و معتبر
- مدیریت پژوهش و اطلاعات

این چهار دسته بندی گسترده از قابلیت‌ها توسط مهارت‌های مفصل و دقیقی حمایت می‌شوند، توانایی‌هایی که نیاز دارند بر اساس قابلیت دانشی که مهارت‌ها و توانایی‌ها را پشتیبانی می‌کند، توسعه پیدا کنند. جدول ۱ تا ۴ نمونه‌ای است از قابلیت‌های داروهای گیاهی چینی که در سال ۲۰۰۳ توسط RMIT رونق یافته‌اند.

اصول طراحی برنامه‌های آموزش طب سنتی

مدل‌های زیادی وجود دارند که می‌توانند برای پیشرفت برنامه‌های آموزشی در طب سنتی اتخاذ شوند، مانند مدل طب سنتی صرف و مدل ادغام یافته. با این حال، تصمیم‌گیری در مورد این که کدام



ویژگی‌های منحصر به فرد و یکپارچگی چارچوب نظری طب سنتی بایستی حفظ شود

این واقعیت که طب سنتی تداوم دارد و نقش معناداری در سیستم مراقبت بهداشتی ایفا می‌کند، نشان‌دهنده‌ی ارزش وجود آن است. بنابراین، بسیار مهم است که قدرت و اثر بالقوه‌ی درک و تجربه شده توسط جامعه حفظ شود. این موضوع با اطمینان از عملکرد طب سنتی که از طریق زیر بنای منحصر به فرد نظری آن آموزش داده شده، محقق خواهد شد. گرایشی برای برداشت تکنیک‌های خاص و یا مواد دارویی از اصول نظری آن‌ها و انطباق آن‌ها با سیستم‌های دیگر پزشکی، بدون درک روشنی بر اثربخشی آنان از منظر پزشکی غربی وجود دارد.

به عنوان مثال، طب سوزنی یکی از شایع‌ترین روش‌های مورد استفاده در طب سنتی است، که مهارت‌های آن بر مبنای تئوری‌هایی که شامل نصف النهارها، نقاط طب سوزنی و روش‌های سوزن زدن است، به عنوان بخشی از نظریه‌ی طب سنتی چینی تعلیم داده می‌شود. در خود طب چینی، انتخاب و استفاده از نقاط طب سوزنی و روش سوزن زدن را توضیح می‌دهد. با این حال، زمانی که توسط پزشکان غیر آموزش دیده طب چینی انجام می‌شود، به این مفهوم است که آموزش‌های این تکنیک نادیده گرفته شده و رها شده است. از این رو، اثر درمانی بالقوه ممکن است به دلیل این واقعیت که مکانیسم طب سوزنی در طب غربی هنوز به روشنی مشخص نشده است، به خطر بیافند. وضعیت طب گیاهی ممکن است کمی متفاوت باشد. برای مثال، فادرین از ماهوانگ پالایش یافته است و ساختار شیمیایی آن به وضوح شناخته شده و در نتیجه مکانیسم‌های عمل آن به خوبی درک شده است. بنابراین، می‌توان آن را به طور مؤثر بدون آموزش خاص در طب چینی استفاده نمود.

تعادل میان غرب و طب سنتی بایستی با دقت در نظر گرفته شود

بایستی مشخص گردد که آیا متخصصین طب سنتی مسئول تصمیم‌گیری‌های بالینی در هر دو درمان طب غربی و چینی هستند (مانند کسانی که در چین هستند)، یا بیماران را به سایر پزشکان مراقبت‌های بهداشتی ارجاع دهند. در مورد اول، آموزش طب غربی از جمله علوم پایه، تشخیص بالینی، تشخیص‌های افتراقی و فارماکولوژی و هم چنین درمان‌های پزشکی غربی در سطح بالاتری خواهد بود. در مقابل، در مورد مدل دوم، ملزومات طب غربی برای آن‌چه که متخصص طب سنتی نیاز دارد کمتر خواهد بود، چرا که هیچ درمانی نسخه نمی‌شود و مورد پایش قرار نمی‌گیرد.

تکمیل‌کننده‌های میان طب غرب و طب سنتی بایستی تشویق شوند

اساس طب سنتی مهارت بالینی است و بنابراین عملی، قابل اجرا، جامع و بر حسب بیماران، اختصاصی می‌باشد. با این حال، شرح مفصلی از این نظریه وجود ندارد و فرایند دقیقی از تشخیص بالینی یعنی شناسایی محل، سبب شناسی و پاتولوژی، و درک مکانیسم اقدامات وجود ندارد. بنابراین، آموزش دو سیستم بایستی به موازات هم باشد، به طوری که دانش آموزان بتوانند تکمیل‌کننده‌های میان غرب و طب سنتی را درک کنند.

آموزش بالینی بایستی متناسب باشد

طب سنتی به سمت مفاهیم انتزاعی و عدم تفسیر نظری دقیق تمایل دارد. با این حال، درک این مفاهیم به شدت بر مشاهدات بالینی و عملی متکی است. بنابراین، آموزش طب سنتی بایستی بر اهمیت آموزش بالینی تأکید داشته باشد. علاوه بر این، با توجه به عدم شرح مفصلی از تشخیص، درمان‌ها به تمرکز بر علائم و نشانه‌های بالینی شایع به جای بیماری‌های اشخاص متمایل هستند. هم پوشانی رویکرد بالینی عمومی موجب می‌شود ارزیابی مداخله دشوار شود. این چارچوب پیچیده نیازمند یک فرایند طولانی مدت در آموزش بالینی است تا به دانش آموزان اجازه دهد هر دو سیستم غربی و طب سنتی را به صورت همزمان فراگیرند.

تفکر انتقادی و مهارت‌های پژوهشی بایستی گنجانده شوند

بسیاری از مفاهیم کلیدی طب سنتی توسط مشاهدات بالینی طولانی مدت خلاصه شده و به میزان قابل توجهی از مفاهیم طب غربی متفاوت هستند. اگر چه آن‌ها مفاهیم اساسی برای هدایت عملکرد طب سنتی هستند، اما ارزش این مفاهیم نیاز به روایی‌سازی را ایجاب می‌کند. بنابراین، تفکر انتقادی و مهارت‌های پژوهشی برای پرورش رویکرد علمی‌تر و عملکرد مبتنی بر شواهد طب سنتی حیاتی هستند. از نقطه نظر بالینی، بسیار مهم است که توسعه‌ی طب سنتی پذیرای مفاهیم طب مبتنی بر شواهد (EBM) باشد. بر اساس طب مبتنی بر شواهد، درک مکانیسم‌های دقیق اقدامات به چیز دیگری غیر از این که آیا مداخله بر اساس ارزیابی و تفاسیر نتایج معتبر مؤثر و بی‌خطر است، نیازی ندارد.

به منظور افزایش نتایج یادگیری و بهره‌وری در یادگیری، آموزش و یادگیری طب سنتی بایستی منطبق با پیشرفت‌های اخیر فناوری‌های آموزشی و طراحی خلاقانه‌ی برنامه‌ی درسی باشد

با توجه به سابقه‌ی طولانی مدت طب سنتی، روش‌های تدریس

آغاز می‌شود، مراحل بیش تری طول می‌کشد تا اطمینان حاصل شود که داده‌های به دست آمده از آزمایش‌های حیوانی در افراد بشر قابل اجرا هستند. علاوه بر این، بررسی موشکافانه از متون گذشته نیز ممکن است به شناسایی حوزه‌های اولویت پژوهش در طب سنتی کمک نماید تا اطمینان حاصل شود که منابع محدود برای مناسب‌ترین حوزه‌های پژوهش اختصاص داده شده‌اند.

نتیجه‌گیری

با توجه به تغییرات در سیستم بهداشت و درمان و انتظارات متخصصین طب سنتی، بایستی برنامه‌های آموزشی در طب سنتی به مسایلی از جمله اطمینان از ایمنی عمومی و درک بهتر در مورد کیفیت و اثربخشی تکنیک‌های طب سنتی و داروهای گیاهی بپردازند. این مسأله از طریق روش گام به گام و جلو رونده ناشی از نقش‌های طب سنتی که در کشورها و مناطق مختلف به طور قابل توجهی متفاوت می‌باشد، به دست خواهد آمد. بر اساس قابلیت‌های مورد نیاز برای انجام طب سنتی ایمن و مؤثر در یک محیط مراقبت‌های بهداشتی چند رشته‌ای، برای طراحی برنامه‌ی طب سنتی برای جامعه‌ی غربی نظیر استرالیا، یک مدل یکپارچه با تأکید بر طب مبتنی بر شواهد توصیه می‌گردد.

گرایش به تدریس بالینی یک به یک یا تعامل چهره به چهره دارند. علاوه بر این، طول مدت آموزش به عنوان عامل مهم ارزیابی کیفیت برنامه دیده می‌شود. تأکید کمی بر روی تطبیق فناوری آموزشی و طراحی خلاقانه برنامه‌ی درسی و هم چنین مدیریت کیفیت وجود دارد. در مقابل روند کلی در آموزش طب غربی که طول دوره‌ها در حال کوتاه شدن هستند، ورود به تحصیلات تکمیلی محبوبیت بیشتری پیدا کرده، پیامدهای یادگیری اختصاصی‌تر هستند و مدیریت کیفیت سخت‌گیرانه‌تر است. اکثر مؤسسات آموزش طب سنتی هنوز هم از طول دوره به عنوان شاخص‌های عمده‌ی کیفیت برنامه و قابلیت‌های فارغ التحصیلان استفاده می‌کنند.

یادگیری از روش‌های گذشته پایه‌ی موفقیت آینده

اگر چه طب سنتی سطح بالایی از شواهد علمی از اثربخشی، ایمنی و هم چنین درک مکانیسم‌های عمل ندارد، اما بسیار مهم است که بدانیم پیشینه‌ی آن از جمله بیش تر دست نوشته‌ها بر اساس مشاهده‌ی انسان بوده است. این موضوع به طور مشخصی متمایز از طب غربی است که در آن مشاهدات اولیه بر اساس مطالعات حیوانی است. زمانی که تبدیل آن به آزمایشات انسانی

REFERENCES

1. Xue CCL & Li CG. Program Approval Document for Master of Applied Science (Chinese Herbal Medicine). RMIT University. March 2003. Melbourne, Australia.
2. WHO WPRO. Traditional and western medicine: harmonisation of the two approaches. November 1999. Beijing, China.
3. World Health Organization Western Pacific Regional Office. Regional Workshop on Development of National Policy on Traditional Medicine. October 1999. Beijing, China.
4. National Academic Standards Committee for Traditional Chinese Medicine (NASC). Australian Guidelines for Traditional Chinese Medicine Education. 2001
5. Chinese Medicine Registration Board of Victoria. Guidelines for the approval of courses of study in Chinese medicine as a qualification for registration. 2002. Melbourne. Australia.
6. WHO. WHO Traditional Medicine Strategy 2002–2005. 2002. Geneva. Switzerland.
7. WHO WPRO. Regional Strategy for Traditional Medicine in the Western Pacific. 2002. Manila, Philippines.
8. World Health Organization Western Pacific Regional Office. WHO Guidelines for quality assurance of basic medical education in the western pacific region. July 2001. Manila, Philippines.

مقایسه ی اثربخشی و ایمنی زعفران و فلوکستین در بهبود افسردگی خفیف تا متوسط در بیماران پس از عمل PCI: یک کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده و دو سویه کور

A randomized, double-blind, clinical trial comparing the efficacy and safety of *Crocus sativus* L. with fluoxetine for improving mild to moderate depression in post percutaneous coronary Intervention patients

Journal of Affective Disorders(2014).

Nazila Shahmansouri, Mehdi Farokhnia, Seyed-Hesammeddin Abbasi, Seyed Ebrahim Kassaian, Ahmad-Ali Noorbala Tafti, Amirhossein Gougol, Habibeh Yekehtaz, Saeedeh Forghani, Mehran Mahmoodian, Sepideh Saroukhani, Akram Arjmandi-Beglar, Shahin Akhondzadeh

ترجمه: شقایق احمدی

چکیده

هدف: همبستگی معناداری میان بیماری های عروق کرونر و افسردگی وجود دارد. هدف از این کارآزمایی، مقایسه ی اثربخشی و ایمنی زعفران با فلوکستین در بهبود علائم افسردگی در بیمارانی بود که از افسردگی پس از مداخله ی عروق کرونر از طریق پوست (PCI) رنج می بردند.

روش ها: در این مطالعه ی تصادفی سازی شده و دو سویه کور موازی، ۴۰ بیمار با تشخیص افسردگی خفیف تا متوسط که در شش ماه گذشته تحت PCI قرار گرفته بودند، به طور تصادفی برای دریافت شش هفته ای فلوکستین (۴۰ میلی گرم در روز) یا کپسول زعفران (۳۰ میلی گرم در روز) انتخاب شدند. شرکت کنندگان با استفاده از مقیاس افسردگی همیلتون (HDRS) در هفته های ۳ و ۶ مورد ارزیابی قرار گرفتند و عوارض ناخواسته به طور نظام مند ثبت گردید.

نتایج: در پایان مطالعه هیچ تفاوت معناداری میان دو گروه در کاهش نمرات مقیاس افسردگی همیلتون وجود نداشت ($P=0.62$). نرخ بهبودی و پاسخ نیز تفاوت معناداری نداشتند (به ترتیب $P=1.00$ و $P=0.67$). در طول کارآزمایی تفاوت معناداری میان دو گروه در مورد فراوانی عوارض ناخواسته وجود نداشت.

محدودیت ها: حجم نسبتاً کوچک نمونه و دوره ی کوتاه مشاهده، عمده ترین محدودیت های این مطالعه بودند.

نتیجه گیری: درمان کوتاه مدت با کپسول های زعفران در بیماران با سابقه ی قبلی PCI که از افسردگی رنج می بردند، اثربخشی ضد افسردگی مشابهی را در مقایسه با فلوکستین نشان داد.

واژگان کلیدی: افسردگی، مداخله ی عروق کرونر، زعفران، *Crocus sativus* L، کارآزمایی بالینی

۱- مقدمه

کیفیت زندگی بیماران با اختلالات قلبی-عروقی، اثرات پیش آگهی ضعیف آن نیز موجب ایجاد نگرانی هایی جدی در این بیماران می شود.^{۴۹} با توجه به پیش بینی جریان بیماری، خطر مرگ و میر در افراد مبتلا به بیماری های عروق کرونر و افسردگی در درازمدت دو برابر است.^{۱۰} به علاوه، افسردگی منجر به بازگشت کندتر به زندگی طبیعی، پابندی کمتر در

همبستگی معناداری میان بیماری عروق کرونر (CAD) و افسردگی وجود دارد. پنجاه درصد از افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر، طی دوره ی بیماری خود برخی علائم افسردگی را تجربه می کنند و به ۲۰٪ از آن ها می توان تشخیص اختلال افسردگی شدید (MDD) را نسبت داد.^{۱۶} و رای تأثیر منفی افسردگی بر



دکتر سید علی دستغیب
متخصص اعصاب و روان
استادیار گروه روان پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی شیراز



و کاهش قابل توجه میل و عملکرد جنسی که گاهی باعث محدودیت مصرف این داروها می شود.^۴

در سال های اخیر نیز طب سنتی و مکمل گام هایی در جهت درمان افسردگی برداشته است. به عنوان مثال، نشان داده شده که مصرف زعفران و اسطوخودوس باعث کاهش علائم افسردگی می شود.^۵ اما برای این که این روش های درمانی بتوانند جایگزین درمان های استاندارد شوند، راه درازی در پیش است.

در مطالعه‌ی پیش رو اثربخشی گیاه زعفران در مقایسه با داروی فلوکستین بر روی علائم افسردگی بیماران پس از عمل PCI سنجیده شده است، که حاوی نتایج مثبت و امیدوار کننده ای بوده است، از جمله این که علاوه بر کاهش قابل توجه افسردگی بیماران، از برخی عوارض ناخوشایند مهار کننده های بازجذب سروتونین از جمله اختلال در عملکرد جنسی مصون هستند.

اما این مطالعه با محدودیت های جدی نیز مواجه است؛ از جمله حجم کم نمونه و زمان کوتاه ارزیابی، به طوری که شروع اثر داروی فلوکستین بعد از چهار الی شش هفته است و یک مطالعه‌ی شش هفته ای نمی تواند اثرات آن را به صورت کامل نشان دهد. لذا نتایج بایستی با احتیاط تفسیر شوند و نمی توان آن ها را مبنای کار بالینی قرار داد.

پیشنهاد می گردد که مطالعات بعدی با تعداد نمونه‌ی بیشتر، زمان طولانی تر و با داروهایی مانند سرترالین و سیتالوپرام که حداقل تداخلات دارویی و شروع اثر سریع تری دارند، انجام شود. در ضمن بایستی مانند هر داروی دیگر، داروهای طب سنتی نیز از نظر اثرات قلبی عروقی و تداخلات دارویی مورد بررسی دقیق قرار گیرند.

افسردگی مازور یکی از شایع ترین اختلالات روان پزشکی است، که معمولاً یک سیر مزمن همراه با عود و بهبود مکرر را طی می کند. سن شروع آن بین ۲۵ تا ۳۵ سالگی است و به دلیل شدت افت عملکرد و شروع در سنین جوانی، خسارات فردی و اجتماعی زیادی را به دنبال دارد.^۱

یکی از اثرات شناخته شده‌ی افسردگی، افزایش شانس ابتلا به اختلالات عروق کرونر قلب است. از طرف دیگر، ابتلا به بیماری قلبی با افزایش احتمال بروز افسردگی همراه است یا به عبارت دیگر، این دو اختلال باعث تشدید علائم و افزایش شانس بروز یکدیگر می شوند. مطالعات گوناگون، افسردگی را به ویژه اگر همراه با اضطراب باشد، یک عامل خطر برای افزایش مرگ و میر و ناخوشی در بیماران قلبی دانسته اند.

مطالعاتی که در طی ده سال پس از عمل PCI در بیماران قلبی انجام شده، نشان داده است که وجود افسردگی با افزایش ۷۷ درصدی خطر مرگ و میر همراه بوده است.^{۲،۳}

با این اوصاف، در لزوم درمان افسردگی بیماران قلبی هیچ شکی وجود ندارد و دارو درمانی یکی از بهترین روش های درمان افسردگی است. در میان داروهای رایج ضد افسردگی، گروه سه حلقه ای ها (TCA) با افزایش مرگ و میر در بیماران قلبی همراه هستند و به ندرت استفاده می شوند، اما گروه مهار کننده های باز جذب سروتونین (SSRIs) به علت اثر مثبت در کاهش علائم افسردگی، عوارض جانبی خفیف و بهبود پیش آگهی بیماران قلبی، انتخاب اول درمان هستند.

اما درمان با گروه مهار کننده های باز جذب سروتونین هم خالی از اشکال نیست، از جمله تداخل درمانی با داروهای ضد پلاکت و افزایش شانس خونریزی به ویژه خونریزی های گوارشی، تداخل با متابولیسیم داروهای قلبی (افزایش سطح سرمی بتابلو کر ها با فلووکسامین، تداخل در فعال سازی کلوپیدو گریل با مصرف فلوکستین و فلووکسامین و...)

منابع:

1. Kolouri, S., Firoozabadi, A., Salehi, A., Zarshenas, M. M., Dastgheib, S. A., Heydari, M., & Rezaeizadeh, H. (2016). Nepeta menthoides Boiss. & Buhse freeze-dried aqueous extract versus sertraline in the treatment of major depression: A double blind randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 26, 164–170.
2. van Geuns, R. J., Daemen, J., & van Domburg, R. T. (2015). Can anxiety and depression, separately or in combination predict subjective health status 10 years post-PCI? *International journal of cardiology*, 186, 57–59.
3. van Dijk, M. R., Utens, E. M., Dulfer, K., Al-Qezweny, M. N., van Geuns, R. J., Daemen, J., & van Domburg, R. T. (2015). Depression and anxiety symptoms as predictors of mortality in PCI patients at 10 years of follow-up. *European journal of preventive cardiology*, 2047487315571889.
4. Andrade, C. (2012). Drug interactions in the treatment of depression in patients with ischemic heart disease. *The Journal of clinical psychiatry*, 73(12), 1–478.
5. Hausenblas, H. A., Saha, D., Dubyak, P. J., & Anton, S. D. (2013). Saffron (*Crocus sativus* L.) and major depressive disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of integrative medicine*, 11(6), 377–383.

می باشند^{۸،۲۹،۴۶}. فرض بر این است که مهار کننده های باز جذب سروتونین داروهای نسبتاً بی خطری برای سیستم قلبی-عروقی هستند، اما حتی این دسته از داروهای ضد افسردگی ممکن است منجر به برخی عوارض جانبی قلبی-عروقی از جمله کاهش ضربان قلب، افت فشار خون، تغییرات اندک در نوار قلب و خونریزی شوند^{۸،۱۵}. موضوع نگران کننده ی دیگر، تعاملات دارویی میان مهار کننده های باز جذب سروتونین و برخی داروهای رایج مورد استفاده ی قلبی مانند کلوییدوگرل و آسپیرین می باشد^۹. وجود چنین حقایقی در کنار دیگر عوارض جانبی مهار کننده های باز جذب از جمله حالت تهوع، اختلال عملکرد جنسی، افزایش وزن و اختلالات خواب، موجب شده تا متخصصین قلب تمایلی به افزودن داروهای ضد افسردگی به ترکیب رژیم دارویی بیماران قلبی نداشته باشند.

اثربخشی قابل قبول و ایمنی مطلوب تر باعث می شود که ترکیبات گیاهی ماهیت جدید و امیدبخشی در بهبود افسردگی بیماران مبتلا به بیماری های قلبی-عروقی پیدا کنند^{۵۵}. زعفران، کلالة ی خشک شده ی گیاه *Crocus sativus* L. است و به عنوان گران ترین ادویه ی جهان شناخته می شود. به طور سنتی، این گیاه دارویی برای درمان طیف وسیعی از بیماری ها به کار می رفته و تأثیرات درمانی آن بر روی اختلالات متفاوتی در مطالعات حیوانی و انسانی بیشماری به اثبات رسیده است^{۲۱،۴۳،۴۸}. در سال های اخیر نیز به طرز جالبی هر دو ویژگی ضد افسردگی و محافظت از قلب زعفران توجهات بیشتری را به خود جلب نموده است. هم چنین اثبات شده است که عناصر تشکیل دهنده ی زعفران (به ویژه کروستین) از طریق خواص ضد اکسیدانی، پاکسازی رادیکال ها و کاهش چربی و فشار خون، باعث بهبود سلامت قلبی-عروقی می شوند^{۲۲،۳۳،۳۴،۴۴،۴۵}. هم چنین نشان داده شده است که زعفران باعث کاهش تصلب شرایین^{۲۰}، آسیب های قلبی^{۴۲}، سمیت قلبی^{۱۸} و بهبود مقاومت به انسولین^{۴۶} می گردد. زعفران و مواد تشکیل دهنده ی آن جدا از تأثیرات مطلوب بر روی سیستم قلبی-عروقی، به عنوان تعدیل کننده های نیرومند فرآیندهای پیچیده ی ذهنی مانند حافظه و خلق شناخته شده اند. برخی شواهد از خواص زعفران در افزایش حافظه در

شرایط بالینی و پیش بالینی حمایت می کنند^{۵۶،۳۷،۳۹،۵۴}. به طور مشابه، در مدل های تجربی نشان داده شده است که مواد تشکیل دهنده ی زعفران دارای فعالیت ضد افسردگی می باشند^{۵۴}. به طور جالب توجهی، پنچ کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده به طور جداگانه نشان داده اند که عصاره ی هیدروالکلی و کلالة زعفران می تواند باعث بهبود علائم افسردگی

جهت تجدید توان قلبی و شیوع بالاتر عود آنژین قلبی می شود^{۳۱،۵۱}. جای تعجب نیست که چنین رابطه ای میان افسردگی و انواع مختلف بیماری های عروق کرونر از جمله انواع آنژین ناپایدار^{۲۷،۲۸}، آنژین پایدار مزمن^{۲۳} و حمله ی قلبی (MI) تأیید شده است^{۱۷}. در میان تدابیر بهبود بیماری عروق کرونر، PCI یکی از پرکاربردترین گزینه های اشاره شده برای اکثر بیماران است و دارای تحمل پذیری خوبی می باشد. جالب این که، بیمارانی که تحت عمل PCI قرار می گیرند، ممکن است در مقایسه با سایر درمان ها بیشتر علائم افسردگی را تجربه کنند^{۳۸}. با مرور تدابیر انجام شده در جهت درمان افسردگی در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر، با تناقض هایی مواجه می شویم. اگرچه برخی مطالعات از فواید استفاده از داروهای ضد افسردگی در بیماران با سابقه ی بیماری عروق کرونر و افسردگی ماژور حمایت می کنند، اما کارآزمایی های اخیر برای چنین داروهایی فواید طولانی مدتی را در کاهش نرخ مرگ و میر بیماران اثبات نمی کنند^{۱۴،۵۲}. با این وجود، ارزش داروهای ضد افسردگی در بهبود کیفیت کلی زندگی بیماران را نباید به طور کامل نادیده گرفت. علاوه بر ناموفق بودن در بهبود مرگ و میر کلی، موارد قابل توجه دیگری در خصوص عوارض جانبی داروهای ضد افسردگی در این گروه پرخطر از بیماران وجود دارد. عوارض ناخواسته تهدید کننده و جدی قلبی مانند نوسان فشار خون و بی نظمی در ضربان قلب، در موارد استفاده از داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای (TCA) که به طور قابل ملاحظه ای کاربرد آن ها در افراد با بیماری عروق کرونر را محدود می سازد، گزارش شده است^{۴۱}. در حالی که برخی تحقیقات حاکی از تأثیرات سودمند مهار کننده های بازجذب نوراپی نفرین (SNRIs) می باشد، بر اساس بازبینی های اخیر، مهار کننده های باز جذب سروتونین به لحاظ اثربخشی و ایمنی جزو اطمینان بخش ترین داروهای ضد افسردگی در افراد مبتلا به بیماری های قلبی-عروقی



چنین گروهی از بیماران بود، از لحاظ اخلاقی نمی توانستیم افراد با افسردگی شدید را ثبت نام کنیم. تنها بیمارانی در نظر گرفته شدند که از علائم عمده‌ی افسردگی رنج می بردند و مجبور به دنبال درمان بودند.

معیارهای خروج از مطالعه

بیمارانی که در یک مصاحبه‌ی تشخیصی ساختارمند بر اساس محورهای I و II راهنمای تشخیصی و آماری DSM، دارای هر نوع دیگری از اختلالات روان پزشکی بودند و آن هایی که هر نوع دیگری از داروهای روان درمانی را دریافت می کردند، از مطالعه خارج شدند. بیماران با ریسک بالای خودکشی (با میزان ≥ 2 بر اساس مقیاس افسردگی همیلتون) به یک روان پزشک ارجاع داده شدند و در مطالعه ثبت نام نشدند. هم چنین در صورتی که بیماران پیش از ورود به مطالعه از مواد سایکوتروپ یا طب جایگزین استفاده کرده بودند، یا این که به مدت 4 هفته روان درمانی یا 8 هفته شوک درمانی (ECT) دریافت کرده بودند، از مطالعه خارج شدند. سایر معیارهای خروج شامل وابستگی یا سوء استفاده از مواد (به جز نیکوتین) در مدت 3 ماه، بیماری جدی یا تهدید کننده‌ی زندگی، اختلال غدد تیروئید، عملکرد غیر عادی کبدی یا کلیوی، حساسیت بیش از اندازه به فلوکستین یا ترکیبات گیاهی، بارداری، شیردهی و پیشگیری از بارداری به صورت خوراکی بود. زنان در سنین فرزند دار در صورتی که مایل به باردار شدن بودند، کنار گذاشته شدند.

علاوه بر بررسی کامل فیزیکی که توسط متخصص قلب انجام گرفت، تست های آزمایشگاهی شامل شمارش سلول های خونی، الکترولیز سرم، گلوکز خون ناشتا، میزان چربی، نیتروژن اوره‌ی خون، کراتینین و آزمایش ادرار پیش از ثبت نام انجام شد. نوار قلب و تست اکو اولیه نیز از تمام شرکت کنندگان گرفته شد.

۲-۳- موقعیت مطالعه

این کارآزمایی بالینی از مارس ۲۰۱۲ تا می ۲۰۱۳ در کلینیک روان پزشکی مرکز قلب تهران، یکی از بزرگ ترین مراکز قلب در منطقه که وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران است، انجام شد. پس از ویزیت و معاینه‌ی اولیه، بیماران در دو نوبت در هفته های ۳ و ۶ ارزیابی شدند. هیچ محدودیت نژادی یا منطقه‌ای برای شرکت کنندگان وجود نداشت، زیرا بیماران از مناطق مختلف کشور به این بیمارستان ارجاع داده می شوند.

۲-۴- مداخله

شرکت کنندگان واجد شرایط به طور مساوی و تصادفی به دو گروه جهت دریافت فلوکستین (کپسول ۲۰ میلی گرم، شرکت

در بیماران مبتلا به افسردگی ماژور شود. در مطالعات بالینی، بیماران تحت درمان با زعفران در مقایسه با آن هایی که دارونما دریافت می کردند، به طور قابل توجهی بهبود بیشتری در علائم افسردگی تجربه کرده اند^{۳۵}. حتی جالب آن است که نشان داده شده که مصرف کوتاه مدت فرآورده های زعفران به اندازه‌ی برخی از داروهای ضد افسردگی رایج از جمله فلوکستین^{۳۶} و ایمنی پرامین^۴ کارآمد می باشد. این نتایج به ویژه با توجه به تحمل پذیری بیشتر و بی خطر بودن مطلوب تر زعفران، بیشتر مورد توجه قرار می گیرند^{۳۳}. با در نظر گرفتن نگرانی های خاص در درمان افسردگی در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر، به ویژه آن هایی که تحت عمل PCI قرار گرفته اند، فرض را بر این قرار دادیم که مصرف زعفران به منظور تسکین علائم ناتوان کننده‌ی افسردگی، برای این بیماران مفید خواهد بود. بنابراین یک کارآزمایی بالینی دو سویه کور و تصادفی سازی شده به منظور مقایسه‌ی اثربخشی و ایمنی کپسول های زعفران در مقابل داروی ضد افسردگی رایج فلوکستین در بیمارانی که پس از PCI از اختلال افسردگی ماژور رنج می بردند، انجام دادیم.

۲- مواد و روش ها

۲-۱- طرح کارآزمایی

این یک کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده و دو سویه کور ۶ هفته‌ای بود که با گروه هایی موازی بر روی بیمارانی که از اختلال افسردگی ماژور رنج می بردند و قبلاً تحت عمل PCI قرار گرفته بودند، انجام شد. پروتکل کارآزمایی توسط هیئت بازبینی سازمانی (IRB) دانشگاه علوم پزشکی تهران به تصویب رسید و مطابق با بیانیه‌ی هلسینکی و تجدید نظرهای بعدی آن انجام گرفت. پیش از ورود افراد واجد شرایط به مطالعه، فرم رضایت آگاهانه از آن ها اخذ شد. بیماران از حق خود مبنی بر این که می توانند در هر زمانی بدون هیچ تأثیر منفی بر روی ارتباطشان با پزشکان از پروژه صرف نظر کنند، آگاه شدند. این کارآزمایی در مرکز ثبت کارآزمایی های بالینی ایرانیان به ثبت رسید (IRCT201202281556N36).

۲-۲- شرکت کنندگان

معیارهای ورود به مطالعه

تمام بیماران سرپایی مذکر و مؤنث ۲۰ تا ۶۵ سال، در صورتی که سابقه‌ی PCI در ۶ ماه گذشته داشتند و طبق چهارمین راهنمای تشخیصی و آماری اختلالات روانی (DSM IV-TR) دارای اختلال افسردگی ماژور بودند، برای شرکت در این مطالعه واجد شرایط شناخته شدند. ما معیارهای ورود به مطالعه را به افسردگی خفیف تا متوسط و امتیاز ۲۲-۱۴ مقیاس افسردگی همیلتون^{۱۹} محدود کردیم. از آن جا که این نخستین کارآزمایی زعفران در

و کروسین با خواندن مستقیم جذب به ترتیب ۳۳۰ و ۴۴۰ نانو متر بیان می شوند. عصاره ی آماده شده به وسیله ی این دو جزء استاندارد شده بود. هر کپسول شامل ۰/۱۳-۰/۱۵ میلی گرم سافرانال و ۱/۶۵-۱/۷۵ میلی گرم کروسین بود.

۲-۵- نتایج

مقیاس ارزیابی اثربخشی در این مطالعه، مقیاس افسردگی همیلتون بود. هر بیمار در ابتدا و در هفته های ۳ و ۶ بر اساس مقیاس افسردگی همیلتون که یک پرسشنامه ی ۱۷ موردی برای سنجش شدت علائم افسردگی (با مقیاس ۵ یا ۳ امتیازی) بود، مورد ارزیابی قرار گرفت^{۱۹}. این مقیاس در برخی از کارآزمایی های ایرانی به کار رفته است^{۲۴}. تمام بیماران توسط ارزیاب یکسان (یک روان پزشک اختلالات روان تنی) ارزیابی شدند. فرد ارزیابی کننده دارای تجربه ی کافی در اجرای مقیاس افسردگی همیلتون بود و دستورالعمل های استاندارد را رعایت می کرد. سنجش پیامد اولیه با توجه به مقایسه ی اثربخشی میان دو گروه از آغاز تا پایان مطالعه، نشان دهنده ی کاهش میانگین امتیازات مقیاس افسردگی همیلتون بود. تفاوت میان دو گروه در میزان فراوانی عوارض جانبی، میزان پاسخ کامل و نسبی (به ترتیب ۵۰٪ و ۲۵٪ $\geq$ کاهش در امتیاز مقیاس افسردگی همیلتون)، و میزان بهبودی بیماری (۷ $\geq$ امتیاز مقیاس افسردگی همیلتون) به

عیدی) یا زعفران (کپسول سافرومود حاوی ۱۵ میلی گرم عصاره ی زعفران، شرکت ایمپیران) به مدت شش هفته تقسیم شدند. بیماران برای هفته ی اول یک روز در میان یک کپسول و به دنبال آن در هفته ی دوم روزانه یک کپسول و در طول مدت پس از آن روزانه دو کپسول دریافت می کردند. از این رو، حداکثر دوز فلوکستین و زعفران به ترتیب ۴۰ میلی گرم و ۳۰ میلی گرم در روز تعیین شد. بیماران اجازه ی مصرف هیچ نوع داروی ضد افسردگی یا رفتار درمانی دیگری را در مدت انجام کارآزمایی نداشتند. پایبندی به درمان، از طریق چک کردن بیمار و مراقب او همراه با شمارش قرص در هر ملاقات ارزیابی می شد. کپسول های زعفران استفاده شده در این مطالعه به این شکل آماده شده بودند: ۱۲۰ گرم کلالة ی خشک و آسیاب شده ی زعفران با ۱۸۰۰ میلی لیتر اتانول ۸۰٪ از طریق فرآیند پرکولاسیون در سه مرحله عصاره گیری شد، سپس عصاره ی اتانولی از طریق تبخیر در دمای ۴۰-۳۵ درجه سانتی گراد خشک شد. هر کپسول محتوی عصاره ی خشک زعفران (۱۵۰ میلی گرم)، لاکتوز (به عنوان پر کننده)، منیزیم استئارات (به عنوان روان کننده) و نشاسته ی گلیکولات (به عنوان متلاشی ساز) بود. مهم ترین ترکیبات زعفران، کروسین، پیکروکروسین، و سافرانال می باشد. نمونه های دارویی توسط مقادیر سافرانال و کروسین از طریق یک روش طیف سنجی ارزیابی می شوند. مقادیر سافرانال

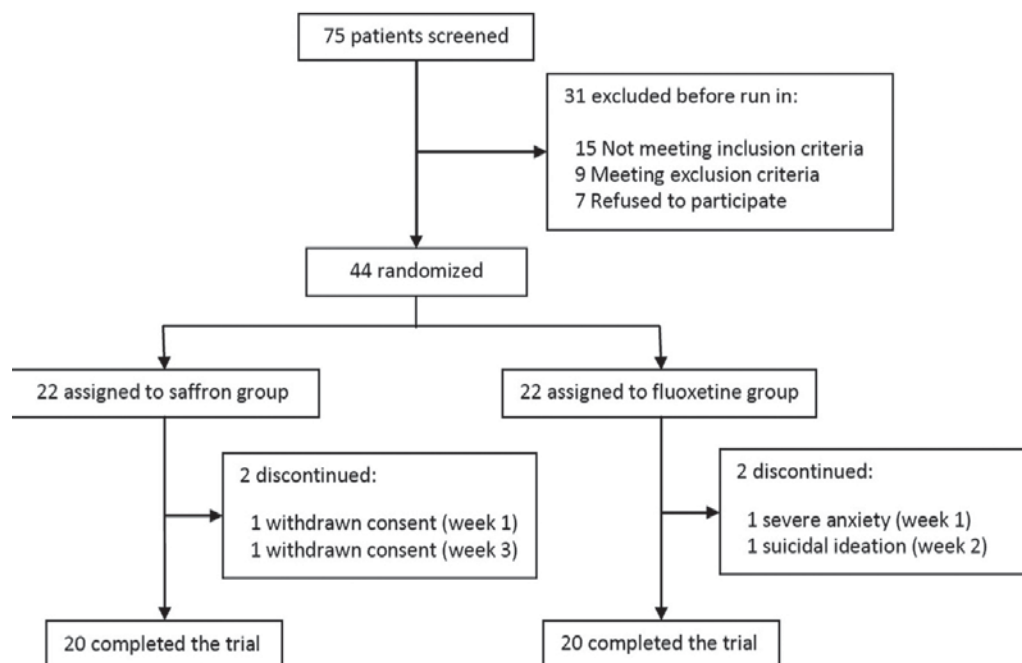


Fig. 1. Flow diagram of the trial.

Table 1
Baseline data of the patients in both study groups.

Variable	Saffron group	Fluoxetine group
Age, years, mean (SD)	52.05 (8.92)	53.10 (8.47)
Gender (n)		
Female	11	14
Male	9	6
Marital status (n)		
Married	20	17
Divorced	-	1
Widow	-	2
Level of education (n)		
Illiterate	1	2
Primary School	10	12
High school diploma	4	3
University degree	5	3
Smoking (n)		
Former	2	6
Current	6	4
Angiography (n)		
1-Vessel disease	7	10
2-Vessel disease	8	3
3-Vessel disease	5	7
Gensini score, mean (SD)	45.65 (33.22)	56.60 (35.62)
Baseline EF, mean (SD)	50.71 (7.81)	46.33 (12.02)
Baseline HDRS score	17.00 (1.77)	16.80 (1.79)

EF: Ejection fraction; HDRS: Hamilton depression rating scale.

Table 2
Clinical characteristics of the patients in both study groups.

Variable	Saffron group	Fluoxetine group
Past medical history (n)		
Hyperlipidemia	17	14
Hypertension	16	10
Diabetes mellitus	6	8
Myocardial Infarction	5	2
Chronic heart failure	3	2
Valvular heart disease	2	2
Chronic lung disease	1	2
Cerebrovascular disease	1	-
History of interventions (n)		
More than one PCI	8	3
CABG	1	1
CPR	2	-
Presentation before PCI (n)		
Stable angina	3	8
Unstable angina	9	5
NSTEMI	4	-
STEMI	4	7
Baseline lab data, mean (SD)		
FBS (mg/dl)	117.06 (57.90)	110.30 (50.59)
Total cholesterol (mg/dl)	167.05 (52.95)	155.80 (42.55)
LDL cholesterol (mg/dl)	105.89 (47.66)	95.30 (36.76)
HDL cholesterol (mg/dl)	36.16 (6.07)	35.95 (8.46)
Triglycerides (mg/dl)	180.63 (98.85)	173.20 (118.422)
Creatinine (mg/dl)	0.82 (0.16)	0.93 (0.24)
Hemoglobin (g/dl)	15.59 (5.67)	14.05 (1.95)
Hematocrit (%)	41.41 (7.99)	41.66 (5.10)

PCI: Percutaneous coronary intervention; CABG: Coronary artery bypass graft; CPR: Cardiopulmonary resuscitation; NSTEMI: Non ST elevation myocardial infarction; STEMI: ST elevation myocardial infarction; FBS: Fasting blood sugar; LDL: Low density lipoprotein; HDL: High density lipoprotein.

۸-۲- کورسازی

کپسول‌های زعفران و فلوکستین از لحاظ پوشش، شکل، اندازه، ساخت، رنگ و بو کاملاً یکسان بودند. کپسول‌های سافرومود و فلوکستین هر دو در جعبه‌های یکسانی که با کد بیماران برجسب گذاری شده بودند، بسته بندی شدند. کپسول‌های سافرومود در ظاهر مشابه کپسول‌های فلوکستین بودند. هم چنین اسانس زعفران به کپسول‌های فلوکستین اضافه شد تا آن‌ها نیز از لحاظ بو مشابه کپسول‌های زعفران باشند. این اسانس، یک ماده‌ی معطر بدون تأثیرات درمانی بود. داروهای این مطالعه توسط یک داروساز به بیماران ارایه شد. بیماران و مراقبان آن‌ها، مسئول کلینیکی که آن‌ها را ارجاع داده بود، تیم تحقیقاتی که شرکت کنندگان را ارزیابی می‌کردند و برای آن‌ها درمان تجویز کرده بودند، و متخصصین آمار همگی نسبت به موارد تخصیص در گروه‌های درمان بی‌اطلاع بودند. پس از تکمیل مطالعه، شرکت کنندگان و محققان پرسشنامه‌ای را که هدف از آن ارزیابی تأثیرگذاری روند کورسازی بود، تکمیل کردند.

۹-۲- حجم نمونه و روش‌های آماری

با فرض تفاوت معنادار بالینی ۳/۵ در مقیاس افسردگی همیتون، انحراف معیار ۳/۵، توان مطالعه ۸۰٪ و سطح معناداری دو طرفه ۵٪، حداقل حجم نمونه معادل ۳۲ نفر محاسبه شد. با احتساب ۲۰٪ ریزش احتمالی، مجموع حجم نمونه ۴۰ نفر در نظر گرفته شد. برای تحلیل داده‌ها از SPSS نسخه ۲۰ استفاده شد. تغییرات میانگین نمرات مقیاس افسردگی همیتون از پایه تا هر نقطه‌ای از زمان مطالعه در میان دو گروه، با استفاده از آزمون t مستقل

عنوان سنجش‌های پیامد ثانویه در نظر گرفته شدند.

۶-۲- ایمنی

بیماران آموزش دیده بودند تا سریعاً هر گونه شکایت یا علائم غیرمنتظره در طول مطالعه را به تیم تحقیقاتی اطلاع دهند. معاینه‌ی کامل فیزیکی صورت گرفت و علائم حیاتی در جلسه‌ی معاینه‌ی پزشکی اولیه و ویزیت‌های بعد از آن ثبت گردید. یک هفته پس از شروع درمان، عوارض ناخواسته احتمالی از طریق تماس تلفنی بررسی شدند و در هر ملاقات از طریق یک پرسشنامه‌ی آزاد (open-ended) شامل یک چک لیست ۲۵ موردی از عوارض ناخواسته ثبت می‌شد. در صورت مواجه شدن با هر نوع عوارض ناخواسته در هر زمانی، یک متخصص قلب مسئول تصمیم‌گیری در خصوص ادامه‌ی درمان، کاهش دوز یا قطع داروها بود. ارزیابی‌های رفتار و چک لیست عوارض ناخواسته توسط ارزیاب‌های مستقل انجام می‌شدند.

۷-۲- تصادفی سازی

بیماران به طور تصادفی و مساوی به روش بلوک‌های متغیر چهار تایی به نسبت ۱:۱ به دو گروه (فلوکستین و سافرومود) تقسیم شدند. شخص دیگری که درگیر این پروژه‌ی تحقیقاتی نبود، به کمک نرم افزار Excel کدهای تصادفی سازی را تولید کرد. موارد تخصیص یافته در نامه‌های شماره گذاری شده به صورت متوالی، مهر شده و غیر شفاف نگهداری شدند و به صورت متوالی تنها پس از آن که جزییات شرکت کنندگان بر روی نامه‌ها نوشته شده بود، باز می‌شدند. اشخاص دیگری به صورت جداگانه مسئول ارزیابی و تخصیص تصادفی بیماران بودند.

بالینی مهم شرکت کنندگان از جمله سابقه ی پزشکی قبلی آن ها و تست های آزمایشگاهی ابتدایی در جدول ۲ خلاصه شده اند. در ابتدای مطالعه تفاوت معناداری در نمرات مقیاس افسردگی همیلتون میان دو گروه وجود نداشت (MD (95%CI)=0.20 (-0.94 to 1.34), t (38)=0.35, P=0.72).

۳-۲- پیامدها

کاهش نمرات مقیاس افسردگی همیلتون نسبت به ابتدای مطالعه، تفاوت معناداری در هفته ی سوم ($P=0.45$) و پایان مطالعه ($P=0.62$) میان دو گروه از خود نشان نداد. بیماران تحت

مشخص گردید. اندازه اثر دی کوهن، با میانگین تغییر اندازه گیری های پایه تا هر نقطه ای از زمان مطالعه تقسیم بر انحراف معیار تجمیعی (pooled SD) تعیین شد. تأثیر تعامل زمان × درمان از طریق مدل خطی عمومی اندازه گیری های مکرر با در نظر گرفتن گروه درمان (فلوکستین در مقابل زعفران) به عنوان عامل بین فردی و نمرات مقیاس افسردگی همیلتون در هر نقطه ای از زمان به عنوان متغیرهای درون فردی (زمان) سنجیده شد. مقادیر پاسخ و بهبودی میان دو گروه کارآزمایی با استفاده از آزمون کای مجذور مقایسه شدند. متغیرهای دسته بندی شده بر اساس تعداد (%) و متغیرهای پیوسته به عنوان میانگین (انحراف معیار)

Table 3
Comparison of Hamilton depression rating scale (HDRS) score changes between the two study groups.

HDRS score change	Saffron group [mean (SD)]	Fluoxetine group [mean (SD)]	Mean difference (95% CI)	t (38)	P value	Cohen's d (r)
Decline from baseline to week 3	8.10 (5.51)	9.25 (4.08)	1.15 (-1.95 to 4.25)	0.74	0.45	0.23 (0.11)
Decline from baseline to week 6	11.65 (4.39)	12.30 (3.94)	0.65 (-2.02 to 3.32)	0.49	0.62	0.16 (0.08)

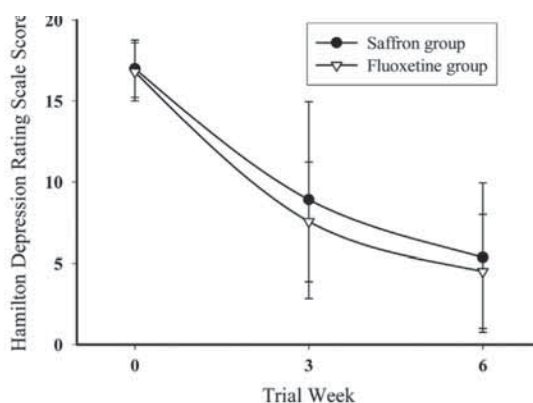


Fig. 2. Comparison of Hamilton depression rating scale (HDRS) scores [mean (SEM)] over time between the two study groups.

درمان با فلوکستین بهبودی جزئی بیشتری نسبت به گروه سافرومود تجربه کردند (۷۲/۹۲) (۲۱/۱۷ درصد) در مقابل ۶۹/۰۴ (۲۶/۶۱ درصد) کاهش در نمرات مقیاس افسردگی همیلتون از ابتدای مطالعه نسبت به هفته ی ششم، اما این تفاوت از لحاظ آماری معنادار نبود (جدول ۳). آنالیز اندازه گیری مکرر تأثیر معناداری را برای تعامل زمان × درمان در مقیاس افسردگی همیلتون آشکار نکرد ($F(2,76)=0.35, P=0.70$)، که این نشان دهنده ی این است که هر دو گروه در طول زمان این مطالعه رفتار مشابهی داشته اند (نمودار ۲). میزان بهبودی در دو گروه دقیقاً یکسان بود و ۱۴ بیمار (۷۰٪) در هر گروه در پایان این کارآزمایی به $HDRS \leq 7$ دست یافتند ($P=1.00$). هفتاد بیمار (۸۵٪) در گروه سافرومود پاسخ کامل (بیش از ۵۰٪

توصیف شدند. میانگین های تفاوت به عنوان میانگین تفاوت، با فاصله اطمینان ۹۵٪ گزارش شدند. $P < 0.05$ در تحلیل آماری معنادار در نظر گرفته شد.

۳- نتایج

۳-۱- شرکت کنندگان

هفتاد و پنج بیمار جهت بررسی معیارهای ورود به مطالعه معاینه شدند و نهایتاً چهل و چهار بیمار به صورت تصادفی در دو گروه دسته بندی شدند. چهار بیمار پیش از اولین پیگیری حذف شدند و مجموعاً چهل نفر (دارونما=۲۰، سافرومود=۲۰) کارآزمایی را به اتمام رساندند (نمودار ۱). هیچ تفاوت معناداری میان داده های دموگرافیک بیماران در دو گروه وجود نداشت (جدول ۱). ویژگی های

۴- بحث

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که مصرف کوتاه مدت زعفران می‌تواند به اندازه‌ی فلوکستین در بهبود علائم افسردگی بیماران با سابقه‌ی PCI که از افسردگی مازور رنج می‌برند، سودمند باشد. در حالی که داده‌های دموگرافیک پایه از لحاظ آماری تفاوتی نداشتند، اما هیچ تفاوت معناداری از لحاظ کاهش نمرات مقیاس افسردگی هملتون، میزان بهبودی و پاسخ به درمان میان دو گروه یافت نشد. اگرچه اثربخشی طولانی مدت زعفران بایستی بیشتر مورد مطالعه قرار گیرد، اما این پیامدها به ویژه با در نظر گرفتن این که مهارکننده‌های بازجذب سروتونین در رده‌ی نخست داروهای ضد افسردگی در افراد مبتلا به بیماری

کاهش در نمرات مقیاس افسردگی هملتون) در مقایسه با ۱۶ بیمار (۸۰٪) در گروه فلوکستین تجربه کردند و تفاوت میان دو گروه در این مورد معنادار نبود ($\chi^2(1)=0.17, P=0.67$). مقادیر پاسخ میان دو گروه نیز تفاوت معناداری نداشت و از کل ۴۰ بیماری که کارآزمایی را به اتمام رساندند، تنها ۲ بیمار تحت درمان سافرومود در هفته‌ی ششم کاهش بیش از ۲۵٪ را در مقیاس افسردگی هملتون از خود نشان ندادند ($\chi^2(1)=2.10, P=0.14$). در اکثر موارد (بیش از نصف)، بیماران و محققان در مورد گروه کارآزمایی تخصیص داده شده مطمئن نبودند. در سایر موارد، هیچ تفاوت معناداری میان مقادیر حدس‌های درمانی زعفران یا فلوکستین وجود نداشت.

Table 4

Frequency of reported adverse events between the two study groups.

Side effect	Saffron group	Fluoxetine group	P value
Daytime drowsiness (n)	0	1	1.00
Morning drowsiness (n)	1	1	1.00
Constipation (n)	1	3	0.60
Nervousness (n)	0	1	1.00
Decreased appetite (n)	4	2	0.66
Dry mouth (n)	1	4	0.34

عروق کرونر هستند، به طور خاصی امیدبخش می‌باشند. این یافته‌ها مطابق با گزارش‌های پیشین در مورد اثربخشی زعفران در مقایسه با برخی عوامل مهارکننده‌های بازجذب و سه حلقه‌ای (فلوکستین و ایمین پرامین) در درمان افسردگی خفیف تا متوسط هستند^{۳۴،۳۶}. با این وجود، این مطالعه برای نخستین بار سعی بر بررسی ویژگی‌های ضد افسردگی زعفران در یک زیرگروه خاص از بیماران با افسردگی پس از PCI داشت. هم چنین اشاره شده است که زعفران تأثیرات ضد افسردگی خود را از طریق تعدیل سیستم‌های پیام‌رسان عصبی مختلف مغز که شامل سروتونین، دوپامین، گلو تامات و نوراپینفرین می‌باشد، اعمال می‌کند^{۱۱،۱۳}. با این وجود، تحقیقات اولیه‌ی بیشتری در جهت مشخص شدن ساز و کار دقیق عملکرد آن در بهبود علائم افسردگی لازم است. چالش‌های اساسی در خصوص تأثیر متقابل بیماری عروق کرونر و افسردگی وجود دارد. از نقطه نظر تشخیصی، وجود افسردگی عموماً در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر نادیده گرفته شده است. شاید این ضعف تا حدودی به واسطه‌ی بیمارانی باشد که علائم افسردگی خود را گزارش نمی‌دهند و آن علائم را به شرایط عمومی پزشکی خود نسبت می‌دهند^{۲۷}. به لحاظ دارو درمانی، با موضوعات مهم متعددی در انتخاب بهترین داروی ضد افسردگی در افراد مبتلا به بیماری عروق

۳-۳- عوارض جانبی و واکنش‌های ناخواسته

هیچ گونه عوارض ناخواسته جدی یا مرگ در این مطالعه گزارش نشد. دو بیمار (در گروه فلوکستین) از مطالعه خارج شدند و برنامه‌ی درمان آن‌ها به دلیل اضطراب شدید و افکار خودکشی تغییر کرد. در بیمارانی که کارآزمایی را به اتمام رساندند، در مجموع شش مورد عوارض جانبی بر اساس چک لیست گزارش شده بود. تمام عوارض جانبی خفیف بوده و به طور خود به خود بدون هیچ مداخله‌ای رفع شدند. هیچ تفاوت معناداری از لحاظ فراوانی عوارض ناخواسته میان دو گروه شناسایی نشد (جدول ۴).



عمومی در عملکردهای بالینی شناخته شده است.^{۳۳،۳۴} بر اساس اطلاعات به دست آمده، تا کنون هیچ گونه عوارض ناخواسته ای در کارآزمایی های بالینی انجام شده ی استاندارد در زمینه ی بررسی اثربخشی زعفران در اختلالات مختلف مشاهده نشده

کرونیتر مواجه هستیم. مطالعات بالینی موفق به نشان دادن هیچ نوع کاهش قابل توجهی در میزان مرگ و میر افراد با بیماری عروق کرونر پس از درمان با عوامل ضد افسردگی نشده اند و این حقیقت برای گروه های گوناگون داروهای ضد افسردگی



است.^{۵۳} دوز کشنده (LD50) زعفران برابر با ۲۰ گرم/کیلوگرم برآورد شده است، که بسیار بالاتر از مصارف روزانه یا دوزهای درمانی آن است. اختلال در عملکرد جنسی یکی از مهم ترین عوارض جانبی فلوکستین و به تبع آن قطع مصرف دارو توسط بخش عمده ای از بیماران است. زعفران هیچ گونه تأثیر زیان آوری بر عملکرد جنسی ندارد و نتیج حاکی از آن است که حتی اختلال جنسی حاصل از فلوکستین را بهبود می بخشد.^{۲۶،۳۲} با این وجود، نیاز به مطالعات طولانی مدت با جامعه ی آماری بزرگ تر، به منظور مقایسه ی قطعی میان اثرات این گونه داروها بر کیفیت عوامل زندگی وجود دارد. علاوه بر ایمنی اثبات شده ی آن در سیستم قلبی-عروقی، زعفران دارای ویژگی های حفاظت عروقی سودمندی است که بر قابلیت آن در درمان افسردگی افرادی که بیماری عروق کرونر دارند، می افزاید.^{۲۵} با در نظر گرفتن نقش اساسی استرس اکسیداتیو و التهاب در بهبود بیماری های عروق کرونر، ویژگی های آنتی اکسیدانی و ضد التهابی زعفران به خوبی بررسی شده و در مطالعات متعددی به اثبات رسیده است.^{۲۴،۳۴،۴۴} هم چنین اثبات شده است که زعفران شاخص های بیوشیمی و هیستوپاتولوژی در آسیب های میوکاردیال ناشی از ایزوپروتونول در موش ها را بهبود داده است.^{۱۸،۲۴،۴۲} در کنار اثرات ضد افسردگی زعفران، اثرات مفید آن در بهبود پروفایل لیپید^{۴۵،۴۶}، کاهش فشار خون^{۲۲} و جلوگیری از تصلب شرایین^{۲۰،۵۶} از دیگر فواید این عنصر در افراد با بیماری عروق کرونر است.

تفاوتی ندارد.^{۱۲،۵۰} اجماع عمومی حاکی از آن است که مهار کننده های باز جذب سروتونین به عنوان قابل قبول ترین عامل در میان تمام دیگر عوامل برای بهبود علائم افسردگی افراد با بیماری عروق کرونر می باشد.^{۱۲،۴۷} با این وجود، این محبوبیت نباید توجه ما را نسبت به عوارض جانبی بالقوه ی آن ها به ویژه در این گروه بیماران منحرف کند. ناتوانی جنسی، حالت تهوع، خواب آلودگی و اضطراب بارزترین تأثیرات نامطلوب مصرف مهار کننده های باز جذب سروتونین از دیدگاه بیماران می باشد. عوارض ناخواسته ی آن ها بر سیستم قلبی-عروقی شامل کاهش ضربان قلب، تغییرات نوار قلب، اختلالات خونریزی و تغییرات فشارخون می شود.^{۴۰} هنگامی که مهار کننده های باز جذب سروتونین به همراه آسپیرین یا کلوپیدوگرل مصرف شوند، خطر خونریزی غیر طبیعی افزایش می یابد و اثربخشی کلوپیدوگرل را کاهش می دهد.^۹ از لحاظ ایمنی، هیچ تفاوت معناداری میان دو گروه مورد مطالعه در خصوص میزان فراوانی عوارض ناخواسته مشاهده نشد. اگرچه از این مطالعه ی کوتاه مدت نمی توان به طور کامل چنین تفسیری کرد، اما بر اساس شواهد موجود کنونی زعفران عوارض ناخواسته ی کمتری را در مقایسه با فلوکستین در مصرف طولانی مدت از خود نشان خواهد داد. اگرچه تعداد اندکی از عوارض ناخواسته نظیر حالت تهوع، استفراغ، اسهال، گیجی، خونریزی و سقط جنین پس از استفاده از دوز بالای زعفران گزارش شده است، این عنصر به عنوان داروی ایمن

۴-۱- محدودیت‌ها

اگرچه این مطالعه ارزیابی قابل قبولی در خصوص اثربخشی زعفران در درمان افسردگی پس از PCI داشته است، اما دارای محدودیت‌هایی بود. حجم نمونه پایین و دوره‌ی کوتاه معاینه و مشاهده، اصلی‌ترین محدودیت‌های این مطالعه بودند و نتایج آن نیازمند تأیید در کارآزمایی‌های بزرگ‌تر و گسترده‌تر می‌باشد. این مسأله به ویژه به دلیل میزان بالای پاسخ به دارونما در مطالعات پیرامون افسردگی خصوصاً آن‌هایی که کوتاه مدت بوده‌اند، مهم می‌باشد. بنابراین، نتایج این مطالعه بایستی با احتیاط به عنوان نتایج دلگرم‌کننده‌ی مقدماتی تفسیر شوند و در مطالعات بیشتری مورد تحقیق و بررسی قرار گیرند. ما تنها بیماران با مشکلات عروق کرونر را که سابقه‌ی PCI داشتند، وارد مطالعه کردیم. بنابراین، به روشنی مشخص نمی‌باشد که آیا بیمارانی که به دلیل اختلالات دیگر عروق کرونر از افسردگی رنج می‌برند هم می‌توانند از درمان با زعفران بهره‌مند شوند یا

خیر. این کارآزمایی برای مقایسه‌ی کامل عوارض و واکنش‌های ناخواسته میان این دو درمان کوتاه بوده و بررسی آن نیازمند حجم نمونه‌ی بزرگ‌تر می‌باشد. علاوه بر این، ما ابزار خاصی را برای ارزیابی و مقایسه‌ی تأثیر زعفران و فلوکستین بر پارامترهای قلبی-عروقی به کار نبردیم، که این مورد بسیار مهم است و نیازمند تحقیقات و بررسی‌های بیشتری می‌باشد.

نتیجه‌گیری

درمان کوتاه مدت با کپسول‌های زعفران به اندازه‌ی فلوکستین در بهبود علایم افسردگی در بیماران با سابقه‌ی PCI که از افسردگی شدید رنج می‌بردند، مؤثر بود. با این وجود، اثربخشی و ایمنی زعفران در دراز مدت همانند انتخاب دوز آن نیازمند تحقیقات بیشتر می‌باشد.





REFERENCES

1. Ahmad, A. S., Ansari, M. A., Ahmad, M., Saleem, S., Yousuf, S., Hoda, M. N., Islam, F., 2005. Neuroprotection by crocetin in a hemi-parkinsonian rat model. *Pharma-col. Biochem. Behav.* 81, 805-813.
2. Akhondzadeh, S., Kashani, L., Fotouhi, A., Jarvand, I. S., Mobaseri, M., Moin, M., Khani, M., Jamshidi, A. H., Baghalian, K., Taghizadeh, M., 2003. Comparison of *Lavandula angustifolia* Mill. Tincture and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized trial. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 27, 123-127.
3. Akhondzadeh Basti, A., Moshiri, E., Noorbala, A. A., Jamshidi, A. H., Abbasi, S. H., Akhondzadeh, S., 2007. Comparison of petal of *Crocus sativus* L. and fluoxetine in the treatment of depressed outpatients: a pilot double-blind randomized trial. *Prog. Neuro psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 31, 439-442.
4. Akhondzadeh, S., Fallah-Pour, H., Afkham, K., Jamshidi, A. H., Khalighi-Cigaroudi, F., 2004. Comparison of *Crocus sativus* L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a pilot double-blind randomized trial [ISRCTN45683816]. *BMC Complement. Altern. Med.* 4, 12.
5. Akhondzadeh, S., Sabet, M. S., Harirchian, M. H., Togha, M., Cheraghmakani, H., Razeghi, S., Hejazi, S., Yousefi, M. H., Alimardani, R., Jamshidi, A., Zare, F., Moradi, A., 2010a. Saffron in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a 16-week, randomized and placebo-controlled trial. *J. Clin. Pharm. Ther.* 35, 581-588.
6. Akhondzadeh, S., Shafiee Sabet, M., Harirchian, M. H., Togha, M., Cheraghmakani, H., Razeghi, S., Hejazi, S. S., Yousefi, M. H., Alimardani, R., Jamshidi, A., Rezaadeh, S. A., Yousefi, A., Zare, F., Moradi, A., Vossoughi, A., 2010b. A 22-week, multi center, randomized, double-blind controlled trial of *Crocus sativus* in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Psychopharmacology (Berl)* 207, 637-643.
7. Akhondzadeh, S., Tahmacebi-Pour, N., Noorbala, A. A., Amini, H., Fallah-Pour, H., Jamshidi, A. H., Khani, M., 2005. *Crocus sativus* L. in the treatment of mild to Moderate depression: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytother. Res.* 19, 148-151.
8. Alvarez Jr., W., Pickworth, K. K., 2003. Safety of antidepressant drugs in the patient with cardiac disease: a review of the literature. *Pharmacotherapy* 23, 754-771.
9. Andrade, C., 2012. Drug interactions in the treatment of depression in patients with ischemic heart disease. *J. Clin. Psychiatry* 73, e1475-e1477.
10. Barefoot, J. C., Helms, M. J., Mark, D. B., Blumenthal, J. A., Califf, R. M., Haney, T. L., O'Connor, C. M., Siegler, I. C., Williams, R. B., 1996. Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 78, 613-617.
11. Bathaie, S. Z., Mousavi, S. Z., 2010. New applications and mechanisms of action of saffron and its important ingredients. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 50, 761-786.
12. Baumeister, H., Hutter, N., Bengel, J., 2011. Psychological and pharmacological Interventions for depression in patients with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* (CD008012).
13. Berger, F., Hensel, A., Nieber, K., 2011. Saffron extract and trans-crocetin inhibit glutamatergic synaptic transmission in rat cortical brain slices. *Neuro science* 180, 238-247.
14. Berkman, L. F., Blumenthal, J., Burg, M., Carney, R. M., Catellier, D., Cowan, M. J., Czajkowski, S. M., DeBusk, R., Hosking, J., Jaffe, A., Kaufmann, P. G., Mitchell, P., Norman, J., Powell, L. H., Raczyński, J. M., Schneiderman, N., 2003. Effects of Treating depression and low perceived social support on clinical events after Myocardial infarction: the enhancing recovery in coronary heart disease patients (ENRICH) randomized trial. *JAMA* 289, 3106-3116.
15. Bigger, J. T., Glassman, A. H., 2010. The American Heart Association science advisory on depression and coronary heart disease: an exploration of the issues raised. *Cleve Clin. J. Med.* 77 (Suppl. 3), S12-S19.
16. Carney, R. M., Freedland, K. E., 2008. Depression in patients with coronary heart disease. *Am. J. Med.* 121, S20-S27.
17. Fielding, R., 1991. Depression and acute myocardial infarction: are view and Reinterpretation. *Soc. Sci. Med.* 32, 1017-1028.
18. Goyal, S. N., Arora, S., Sharma, A. K., Joshi, S., Ray, R., Bhatia, J., Kumari, S., Arya, D. S., 2010. Preventive effect of crocin of *Crocus sativus* on hemodynamic, biochemical, histopathological and ultra structural alterations in isoproterenol-induced cardio toxicity in rats. *Phytomedicine* 17, 227-232.
19. Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56-62.
20. He, S. Y., Qian, Z. Y., Tang, F. T., Wen, N., Xu, G. L., Sheng, L., 2005. Effect of crocin on Experimental atherosclerosis in quails and its mechanisms. *Life Sci.* 77, 907-921.
21. Hosseinzadeh, H., Nassiri-Asl, M., 2013. Avicenna's (Ibn Sina) the Canon of medicine and saffron (*Crocus sativus*): a review. *Phytother. Res.* 27, 475-483.
22. Imenshahidi, M., Hosseinzadeh, H., Javadpour, Y., 2010. Hypotensive effect of Aqueous saffron extract (*Crocus sativus* L.) and its constituents, safranal and crocin, in normotensive and hypertensive rats. *Phytother. Res.* 24, 990-994.
23. Jespersen, L., Abildstrom, S. Z., Hvelplund, A., Prescott, E., 2013. Persistent angina: highly prevalent and associated with long-term anxiety, depression, low physical functioning, and quality of life in stable angina pectoris. *Clin. Res. Cardiol.* 102, 571-581.
24. Joukar, S., Najafipour, H., Khaksari, M., Sepehri,

- G., Shahrokhi, N., Dabiri, S., Gholamhoseinian, A., Hasanzadeh, S., 2010. The effect of saffron consumption on biochemical and histopathological heart indices of rats with myocardial infarction. *Cardiovasc. Toxicol.* 10, 66–71.
25. Kamalipour, M., Akhondzadeh, S., 2011. Cardiovascular effects of saffron: an evidence-based review. *J. Tehran Heart Cent.* 6, 59–61.
26. Kashani, L., Raisi, F., Saroukhani, S., Sohrabi, H., Modabbernia, A., Nasehi, A.A., Jamshidi, A., Ashrafi, M., Mansouri, P., Ghaeli, P., Akhondzadeh, S., 2013. Saffron for treatment of fluoxetine-induced sexual dysfunction in women: randomized double-blind placebo-controlled study. *Hum. Psychopharmacol.* 28, 54–60.
27. Lesperance, F., Frasur-Smith, N., 2000. Depression in patients with cardiac disease: a practical review. *J. Psychosom. Res.* 48, 379–391.
28. Lesperance, F., Frasur-Smith, N., Juneau, M., Theroux, P., 2000. Depression and 1-year prognosis in unstable angina. *Arch. Intern. Med.* 160, 1354–1360.
29. Mavrides, N., Nemeroff, C., 2013. Treatment of depression in cardiovascular disease. *Depress Anxiety* 30, 328–341.
30. Mehdizadeh, R., Parizadeh, M.R., Khoeei, A.R., Mehri, S., Hosseinzadeh, H., 2013. Cardioprotective effect of saffron extract and safranin in isoproterenol-induced myocardial infarction in wistar rats. *Iran. J. Basic Med. Sci.* 16, 56–63.
31. Meijer, A., Conradi, H.J., Bos, E.H., Thombs, B.D., van Melle, J.P., de Jonge, P., 2011. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *Gen. Hosp. Psychiatry* 33, 203–216.
32. Modabbernia, A., Sohrabi, H., Nasehi, A.A., Raisi, F., Saroukhani, S., Jamshidi, A., Tabrizi, M., Ashrafi, M., Akhondzadeh, S., 2012. Effect of saffron on fluoxetine-induced sexual impairment in men: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Psychopharmacol. (Berl)* 223, 381–388.
33. Modaghegh, M.H., Shahabian, M., Esmaeili, H.A., Rajbai, O., Hosseinzadeh, H., 2008. Safety evaluation of saffron (*Crocus sativus*) tablets in healthy volunteers. *Phytomedicine* 15, 1032–1037.
34. Montoro, P., Maldini, M., Luciani, L., Tuberoso, C.I., Congiu, F., Pizza, C., 2012. Radical scavenging activity and LC-MS metabolic profiling of petals, stamens, and flowers of *Crocus sativus* L. *J. Food Sci.* 77, C893–C900.
35. Moshiri, E., Basti, A.A., Noorbala, A.A., Jamshidi, A.H., Hesameddin Abbasi, S., Akhondzadeh, S., 2006. *Crocus sativus* L. (petal) in the treatment of mild-to-moderate depression: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytomedicine* 13, 607–611.
36. Noorbala, A.A., Akhondzadeh, S., Tahmacebi-Pour, N., Jamshidi, A.H., 2005. Hydro-alcoholic extract of *Crocus sativus* L. versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized pilot trial. *J. Ethnopharmacol.* 97, 281–284.
37. Papandreou, M.A., Tsachaki, M., Efthimiopoulou, S., Cordopatis, P., Lamari, F.N., Margarity, M., 2011. Memory enhancing effects of saffron in aged mice are Correlated with antioxidant protection. *Behav. Brain Res.* 219, 197–204.
38. Park, M.W., Kim, J.H., Her, S.H., Cho, J.S., Choi, M.S., Gweon, T.G., Ju, I.N., Baek, J.Y., Seung, K.B., Go, H., 2012. Effects of percutaneous coronary intervention on depressive symptoms in chronic stable angina patients. *Psychiatry Invest.* 9, 252–256.
39. Pitsikalis, N., Zisopoulou, S., Tarantilis, P.A., Kanakis, C.D., Polissiou, M.G., Sakellaris, N., 2007. Effects of the active constituents of *Crocus sativus* L., crocins on recognition and spatial rats' memory. *Behav. Brain Res.* 183, 141–146.
40. Pizzi, C., Rutjes, A.W., Costa, G.M., Fontana, F., Mezzetti, A., Manzoli, L., 2011. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. *Am. J. Cardiol.* 107, 972–979.
41. Roos, J.C., 1983. Cardiac effects of antidepressant drugs. A comparison of the tricyclic antidepressants and fluvoxamine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 15 (Suppl. 3), 439S–445S.
42. Sachdeva, J., Tanwar, V., Golechha, M., Siddiqui, K.M., Nag, T.C., Ray, R., Kumari, S., Arya, D.S., 2012. *Crocus sativus* L. (saffron) attenuates isoproterenol-induced myocardial injury via preserving cardiac functions and strengthening antioxidant defense system. *Exp. Toxicol. Pathol.* 64, 557–564.
43. Schmidt, M., Betti, G., Hensel, A., 2007. Saffron in phytotherapy: pharmacology and clinical uses. *Wien. Med. Wochenschr.* 157, 315–319.
44. Serrano-Diaz, J., Sanchez, A.M., Maggi, L., Martinez-Tome, M., Garcia-Diz, L., Murcia, M.A., Alonso, G.L., 2012. Increasing the applications of *Crocus sativus* flowers as natural antioxidants. *J. Food Sci.* 77, C1162–C1168.
45. Sheng, L., Qian, Z., Zheng, S., Xi, L., 2006. Mechanism of hypolipidemic effect of crocin in rats: crocin inhibits pancreatic lipase. *Eur. J. Pharmacol.* 543, 116–122.
46. Shirali, S., Zahra Bathaie, S., Nakhjavani, M., 2013. Effect of crocin on the insulin resistance and lipid profile of streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytother. Res.* 27, 1042–1047.
47. Somberg, T.C., Arora, R.R., 2008. Depression and heart disease: the therapeutic implications. *Cardiology* 111, 75–81.
48. Srivastava, R., Ahmed, H., Dixit, R.K., Dharamveer, Saraf, S.A., 2010. *Crocus sativus* L.: a comprehensive review. *Pharmacogn. Rev.* 4, 200–208.
49. Stafford, L., Berk, M., Reddy, P., Jackson, H.J., 2007. Comorbid depression and health-related quality of life in patients with coronary artery disease. *J. Psychosom. Res.* 62, 401–410.
50. Summers, K.M., Martin, K.E., Watson, K., 2010. Impact and clinical management of depression in patients with coronary artery disease. *Pharmacotherapy* 30, 304–322.
51. Swardfager, W., Herrmann, N., Marzolini, S., Saleem, M., Farber, S.B., Kiss, A., Oh, P.I., Lancot, K.L., 2011. Major depressive disorder predicts completion, adherence, and outcomes in cardiac rehabilitation: a prospective cohort study of 195 patients with coronary artery disease. *J. Clin. Psychiatry* 72, 1181–1188.
52. Taylor, C.B., Youngblood, M.E., Catellier, D., Veith, R.C., Carney, R.M., Burg, M.M., Kaufmann, P.G., Shuster, J., Mellman, T., Blumenthal, J.A., Krishnan, R., Jaffe, A.S., 2005. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 792–798.
53. Ulbricht, C., Conquer, J., Costa, D., Hollands, W., Iannuzzi, C., Isaac, R., Jordan, J.K., Ledesma, N., Ostroff, C., Serrano, J.M., Shaffer, M.D., Varghese, M., 2011. An evidence based systematic review of saffron (*Crocus sativus*) by the natural standard research collaboration. *J. Diet. Suppl.* 8, 58–114.
54. Wang, Y., Han, T., Zhu, Y., Zheng, C.J., Ming, Q.L., Rahman, K., Qin, L.P., 2010. Antidepressant properties of bioactive fractions from the extract of *Crocus sativus* L. *J. Nat. Med.* 64, 24–30.
55. Yeh, G.Y., Davis, R.B., Phillips, R.S., 2006. Use of complementary therapies in patients with cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 98, 673–680.
56. Zheng, S., Qian, Z., Tang, F., Sheng, L., 2005. Suppression of vascular cell adhesion molecule-1 expression by crocetin contributes to attenuation of atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits. *Biochem. Pharmacol.* 70, 1192–1199.

"تاریخ روشنگر مسیر آینده است": شهر سوخته و نخستین چشم مصنوعی شناخته شده

"History is the Light on the Path to (the) Future": The Burnt City, and the First Known Artificial Eye

Journal of Optometry History(2007)
J Jay M. Enoch, O.D., Ph.D

ترجمه: فرانک عالم بی زر

شهر سوخته (نام اصلی آن چه بود؟)

در گوشه ی نسبتاً ناشناخته ای از ایران، در نزدیکی مرز افغانستان، حدود ۵۶ کیلومتری شهر زابل و با فاصله ی نسبتاً کمی از شمال مرز ایران و پاکستان، ویرانه هایی از یک تمدن باستانی بزرگ و نه چندان شناخته شده وجود دارد. این تمدن یکی از بزرگ ترین شهرها در آغاز عصر شهرنشینی بوده است، که امروزه با عنوان شهر سوخته شناخته شده است (در تصویر شماره ۱ این مکان توسط نویسنده با نقطه ی سیاه نشان داده شده است). در گذر زمان، شکل نوشتاری عربی/ایرانی این نام "شهر سوخته" به شکل های مختلفی همانند Shahr-i Sokhteh تغییر یافته است. در گزارش های مختلف نام لاتین آن با عنوان Shahr-i (یا Shahr-e)، و Sokhteh (یا Soukhteh، Sookhteh)، Sukhteh یا Sokhta آمده است. ظاهراً این منطقه به عنوان "تمدن منطقه ی رود هیرمند" نیز معروف است^{۱۲،۱۳}. کشف جالب و جدیدی که در بقایای این منطقه به چشم می خورد، اولین چشم مصنوعی شناخته شده ای است که در واقع موضوع این مقاله است.

این منطقه حدوداً از سال ۱۹۱۵ هنگامی که برای اولین بار توسط سر اورل اشتاین باستان شناس بریتانیایی مورد مطالعه قرار گرفت، تحت مطالعه ی باستان شناسان بوده است. شهر سوخته در کویر سیستان نزدیک به رودخانه ی هلمند یا هیرمند است که سرچشمه ی آن در افغانستان می باشد. نویسنده در تعدادی از اسناد ایرانی با شکل دومی از املا ی این کلمه برای نام رودخانه برخورد

کرده است. خرابه های شهر سوخته در فاصله ی ۴۰۰ مایلی از خلیج عمان در جنوب به سمت داخل کشور قرار گرفته است. این جامعه ظاهراً یکی از مراکز اصلی تمدن در حدود ۵۲۰۰ سال پیش (۳۲۰۰ سال پیش از میلاد) بوده و ۱۱۰۰ سال (تا حدود ۲۱۰۰ سال پیش از میلاد) به طول انجامیده است و یک مسیر بزرگ فرهنگی میان شرق و غرب آسیا بوده است. این شهر حداقل سه بار سوزانده شده و در نهایت متروکه شده و به همین دلیل با عنوان "شهر سوخته"^{۱۲،۱۳} نام گذاری شده است. نویسنده هیچ منبعی در اشاره به نام اصلی این شهر نیافته است. تعدادی از گزارش های این مرکز باستانی توسط روزنامه نگار توانا، خانم نسترن ظفر اردلان نوشته شده است که یکی از آن ها شامل عبارت "تاریخ روشنگر مسیر آینده است" می باشد. این عبارت از عنوان یکی از مقاله های نویسنده در اینترنت گرفته شده^{۱۲}، اما روشن نیست که آیا به نقل از این فرد، یا از سازمانی که این مقاله را گزارش کرده یعنی دایره مطالعات ایران باستان، بیان شده است^{۱۳}. این عبارت به سادگی می تواند جامعه ی تاریخ چشم پزشکی را نشان دهد.

تصاویر ارزشمندی در مقاله ی نسترن ظفر اردلان وجود دارد^{۱۲}. تصویر شماره ۲، محل خرابه ها را از طریق یک عکس هوایی نشان می دهد، تصویر شماره ۳، مناطق مسکونی شهری، مناطق صنعتی و یک قبرستان عظیم حاوی حدود ۴۰۰۰۰ قبر را نشان می دهد، و تصویر شماره ۴، مرکز کشف و تا حدی بازسازی شده ی این شهر باستانی را نشان می دهد. با کمال تعجب، هیچ



دکتر مصطفی ندیم
دکترای تخصصی تاریخ ایران
دانشیار گروه تاریخ
دانشگاه شیراز



نوشته است عراق مدرن (بین النهرین) یا پاکستان مدرن مثل کویت، در حالی که در آن زمان در پاکستان تمدن های قدیمی و شکوفای "هارپا" و "موهنجو دارو" وجود داشته و بایستی از این نام ها استفاده شود.

در جایی دیگر از مقاله آمده است که این جامعه (شهر سوخته) پیشرفت زیادی کرده بوده که حتی متالورژی می کردند. شهر سوخته مربوط به دوره ی مفرغ است^۳ و از آن جا که مفرغ نیز خود آلیاژ است، استفاده از این واژه چندان ایراد ندارد. اما در هر صورت، متالورژی مخصوص دوره ای است که از آهن استفاده می شده است و تمدن شهر سوخته مربوط به پیش از دوره ی آهن می باشد.

هم چنین در قسمتی دیگر آمده است که به نظر می رسد این زن فالگیر، پیش گو یا غیب گو بوده است، در حالی که به احتمال قریب به یقین این زن از خانواده ی بزرگان و اشراف بوده است. نویسنده جادوگری زن را برخاسته از نگاه مرموز و فرا طبیعی او می داند که این گفته شعار گونه است.

در رابطه با نژاد این زن، آمده است که به احتمال زیاد نژادی آفریقایی داشته یا این که از عربستان آمده است و برای آن دلایلی آورده شده که نامعقول به نظر می رسد. بر اساس آخرین تحقیقات مردم شناسی زیستی یا جسمانی، مردم آن روزگار در این منطقه دارای این شکل ظاهری بوده اند و نویسنده متأسفانه با امروز مقایسه کرده است. واقعیت آن است که شهر سوخته در نزدیکی شهر زابل قرار دارد و مردمان زابلی امروز به نسبت کوتاه قد و لاغر اندام هستند و اشتباه نویسنده برخاسته از مقایسه با امروز است.

موضوع مربوط به ارتباط آینه با چشم نیز که در انتهای مقاله آمده، حدسی جذاب و شیرین، اما بدون پایه ی علمی و مستند می باشد.

در ابتدای این مقاله آمده است که این شهر حداقل سه بار سوزانده شده و در نهایت متروک شده است و به همین دلیل با عنوان شهر سوخته نام گذاری شده است. اما بر اساس آخرین تحقیقات باستان شناسی، در این شهر آتش سوزی بزرگ و خاصی که منجر به نابودی شهر شده باشد، صورت نگرفته است. بلکه دلیل این نام گذاری یا وجه تسمیه آن است که مسیر رودخانه ای که از کنار این شهر می گذشته تغییر کرده است یا به گفته ی گروهی از باستان شناسان خشک گردیده و مردم شهر دچار بی آبی شده اند و بر اثر بی آبی به مناطق و نواحی دیگر کوچ کرده اند. هنوز هم در منطقه، مردم زمانی که بسیار تشنه هستند از اصطلاح سوخته استفاده می کنند. در این شهر آثار سوختگی شدید یافت شده است، اما نه این سوختگی و آتش سوزی دلیل نابودی این شهر بوده است و نه این که نام آن به دلیل سوخته شدن قسمتی از شهر بوده است^۱.

یکی از بهترین منابع موجود، تحقیقات جناب آقای دکتر سجادی استاد باستان شناسی دانشگاه سیستان و بلوچستان است که خود مدت ها در سایت باستان شناسی شهر سوخته به حفاری مشغول بوده اند. حاصل تحقیقات ایشان، کتاب با ارزش "باستان شناسی و تاریخ بلوچستان" است و منبع اصلی در نقد و بررسی این مقاله از این کتاب می باشد.

در قسمتی دیگر از این مقاله آمده است که "با کمال تعجب هیچ دیوار یا ساختار دفاعی در این شهر یافت نشده است". اما در توضیح باید گفت که ساختار بنایی این شهر خشتی بوده و در نتیجه پر واضح است که در طی چند هزار سال دیواری باقی نمی ماند و هیچ جای تعجبی ندارد^۲.

از تجارت مردمان این شهر با دیگر مناطق نیز مطالبی آورده شده است. در نوشتن یک مقاله ی تاریخی یا باستان شناسی بایستی حتماً از نام های قدیمی استفاده شود. به عنوان مثال، نویسنده

منابع:

- ۱- سید سجادی، سید منصور (۱۳۷۴)، باستان شناسی و تاریخ بلوچستان. تهران: سازمان میراث فرهنگی کشور، صفحه ی ۲۳۷.
- ۲- همان منبع، صفحه ی ۲۰۸.
- ۳- همان منبع، صفحه ی ۱۹۷.



figure 1

و سایر ابزار سنگی حاصل شده است. در این دوره، نقاشان، سفالگران، جواهر سازان، چوپانان، کشاورزان، بافندگان، نجاران، و صنعتگران دیگر نیز بوده‌اند. قدیمی ترین بازی تخته نرد شناخته شده با تاس (ساخته شده به صورت محلی و یا وارد شده از هند)، همراه با پارچه‌های با کیفیت و سفال با شکل‌های هنری به صورت انیمیشن (ظاهراً برای اولین بار) در آن جا بوده است.^{۱۵} این مکان هم چنین منبع اولیه ی زیره به شمار می‌رود.^{۱۲،۱۳} قطعاتی ظریف از جواهرات (برخی با ضخامت کمتر از یک میلی متر)، ساخته شده از سنگ لاجورد (به دست آمده از افغانستان) و سنگ‌های زینتی به همراه آثاری از طلا، نقره و غیره نیز یافت شده است. ظاهراً، هزاران مهره لاجوردی (به پایان رسیده و ناتمام) برای بازارهای بین النهرین و مصر تولید می‌شده است.^{۱۲،۱۳} سنگ‌های لاجوردی از فاصله ی قابل توجهی در افغانستان به شهر سوخته و شاید به شمال ایران نیز وارد شده بود. گفته شده که در این

دیوار یا ساختار دفاعی در این شهر سوخته نسبتاً بزرگ یافت نشده است. این شهر بزرگ به وضوح یک مرکز شهری توسعه یافته با تمدن منحصر به فرد در زمان خود بوده است. هم چنین یک منبع اصلی برای تولید و تجارت در ایران بزرگ از جمله ایلام باستان بوده است.^{۱۸-۲۱} ظاهراً تجارت گسترده ای هم با مناطق عراق مدرن (بین النهرین)، کویت، بحرین، عمان، جزایر خلیج فارس و هم چنین مصر به سمت غرب، شرق و شمال شرق آسیای مرکزی و بخشی از پاکستان مدرن مثل کویته داشته است. هم چنین شواهدی از وجود جاده های قدیمی و غیره وجود دارد. ظاهراً این منطقه "نقطه ی برخورد تمدن‌های بزرگ بین النهرین، هند و چین" بوده است.^{۱۶}

در این جامعه، پیشرفت هایی در توسعه ی سفال‌های تولیدی و مجسمه های رسی، منسوجات، آثار طلا و جواهر، منبت کاری، مهر و موم، متالورژی، مته های ساخته شده با سنگ چخماق

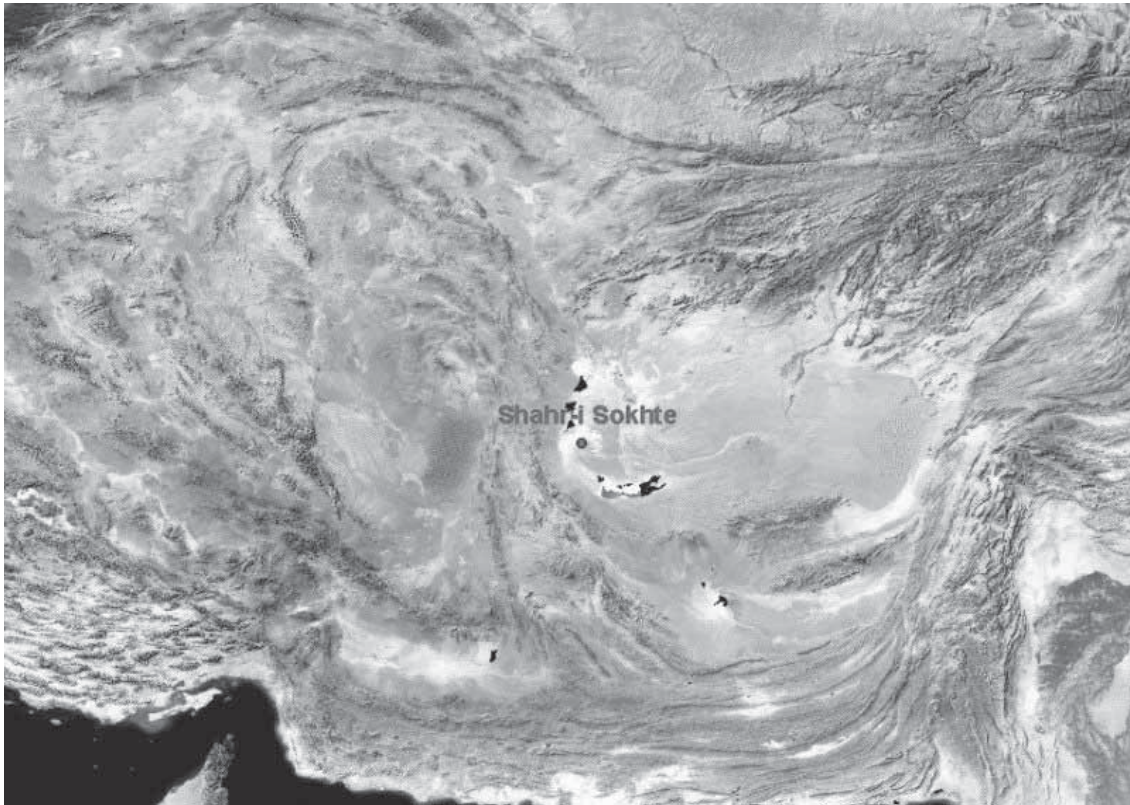


figure 2

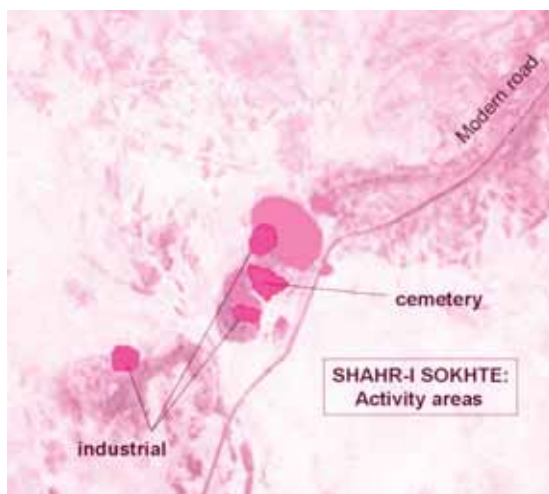


figure 3

قرار می‌دادند و احتمالاً با هدفی مشابه برای مردگان استفاده شده است.^{۱۲،۱۳} این که پس از متروکه شدن این شهر باستانی چه اتفاقی برای مردم آن افتاده، یا در ابتدا از کجا به این شهر آمده‌اند، اطلاعات قطعی در دست نیست. ظاهراً رودخانه ی هیرمند/ هلمند در این منطقه در حال خشک شدن بوده و جریان آن به طور قابل توجهی تغییر کرده بوده و احتمالاً به همین دلیل منطقه کم کم غیر قابل سکونت شده است.

شهر حدود ۷۰ روستای "فعال در کشاورزی و تولید آثاری از خاک رس" در منطقه ی رودخانه ی هلمند / هیرمند وجود داشته است.^{۱۲،۱۳} بر اساس جمجمه‌ی به دست آمده از یک دختر ۱۳ ساله‌ی مبتلا به هیدروسفالی، ادعا شده است که عمل جراحی مغز، پیش از توسعه‌ی آن در مصر، در این مکان انجام می شده است.^{۱۲،۱۳} در واقع می‌توان استدلال کرد که این مکان یک شهر/ مرکز مهم در زمان خود بوده و در یک مقاله نیز از آن به عنوان پایتخت منطقه ای یک هزاره نام برده شده است.^{۱۷}

با حفاری تعدادی از قبرها در منطقه‌ی عظیمی از گورستان شهر سوخته و مشاهده ی محتویات آن‌ها، اطلاعات بسیاری به دست آمده است. به عنوان مثال، متوسط عمر نسبتاً کوتاه بوده، مردان بین ۲۶ تا ۵۳ سالگی و زنان بین ۲۶ تا ۴۶ سالگی در گذشته‌اند.^{۱۲،۱۳} به طور کلی، تحقیقات در این منطقه در سال‌های اخیر به رهبری پروفیسور منصور سید سجادی از گروه ایران و پروفیسور Lorenzo Costantini از گروه ایتالیا انجام شده است. در حفاری‌ها مشخص شده است که ظاهراً این افراد به زندگی پس از مرگ اعتقاد داشته‌اند. ظروف، آب و دیگر اقلام اساسی در قبر همراه مرده قرار داده شده تا زمانی که آن‌ها زنده یا بیدار شوند، مورد استفاده قرار دهند. جالب توجه است که در اغلب این گورها سیر پیدا شده است. این سنت را قبایل هند و اروپا برای بیرون راندن ارواح شرور از خانه های خود مورد استفاده



figure 4

چشم مصنوعی

در حفاری های اخیر در شهر سوخته، بقایای اسکلت یک زن با قد بسیار بلندتر از حد متوسط (۱۸۲ سانتی متر) یافت شده، که ۲۵-۳۰ سال سن داشته است. در مجموعه ی او داخل حلقه ی چشم چپ یک چشم مصنوعی پیدا شده است (تصویر شماره ۵). بقایای این جسد که در قبر #۶۷۰۵ گورستان شهر سوخته پیدا شده، به ۲۹۰۰-۲۸۰۰ سال پیش از میلاد (تقریباً ۵۰۰۰ سال پیش) باز می گردد. یک آینه ی دستی نیز در این قبر نزدیک بقایای اسکلت او پیدا شده است.

با توجه به قد و سیمای ظاهری او، این فرضیه مطرح است که این زن ممکن است از عربستان (یا جای دیگر) وارد شهر سوخته شده باشد. ساختار نیمکره ی چشم مصنوعی بیش از یک اینچ در قطر است و از قیر ساخته شده است، ماده ی سبکی (از گذشته در آسیای صغیر استفاده می شده)^۳ که به عنوان شکلی از آسفالت تعریف شده است. در مقاله ی دیگری نیز بیان شده است که با توجه به وزن خاص چشم مصنوعی، ساختار این چشم منحصر به فرد احتمالاً از ترکیب قیر طبیعی با چربی حیوانی ساخته شده است. این عبارت به نقل از دکتر سجادی بیان گردیده و البته

عنوان کرده که مطالعات بیشتری مورد نیاز است^{۶۸}.

سطح چشم مصنوعی با الگویی از خطوط شعاعی و دیگر خطوط (تصویر شماره ۶)، حکاکی و با طلا منبت کاری شده بود (باقی مانده آن بر روی چشم مصنوعی یافت شده است). ظاهراً سطح چشم مصنوعی نیز توسط یک لایه ی نازک از طلا پوشیده شده است. خطوط حکاکی و منبت شده با طلا، مانند پرتوهای نور از لبه ی بخش مردمک منشعب شده اند (تصویر شماره ۶). هم چنین آثاری از باقی مانده ی رنگ سفید (صلبیه رنگ شده) وجود دارد. دقیقاً مشخص نیست که آیا یک لایه ی نازک از طلا با بخش های بیش از حد رنگ شده وجود دارد، یا این دو ناحیه از هم جدا بوده اند؟ ظاهراً مویرگ هایی با لایه های نازک طلا (حدوداً با عرض ۱/۲ میلی متر) نیز بر روی صلبیه وجود دارد. آیا علاوه بر سطح گرد مردمک، بخش عنبیه نیز وجود دارد؟ به نقل از دکتر سجادی، "برخی خطوط موازی در اطراف مردمک وجود دارند که یک شکل لوزی تشکیل داده اند". آیا ممکن است این را به عنوان عنبیه در نظر گرفته باشند؟^{۶۹}

دو سوراخ از وسط قیر طبیعی ایجاد شده (حدود ۱۸۰ درجه جدا از هم و نزدیک به لبه ی چشم مصنوعی) که به یک رشته ی نخ



figure 5

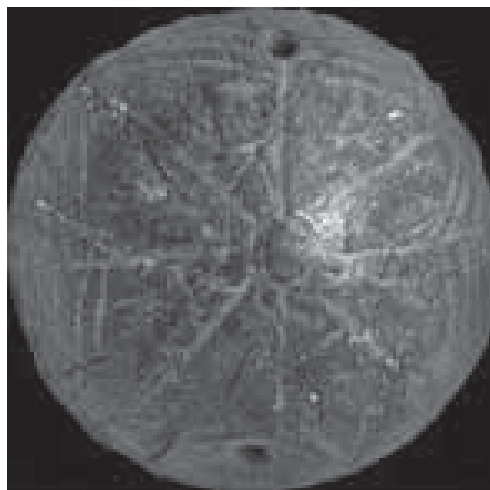


figure 6

که ظاهراً توسط زنان برای بررسی ظاهر خود استفاده می‌شده است.^۲ تصور می‌شود که او زنی ثروتمند و مقتدر از طبقه‌ی بالا و "دارای قدرت غیبی بوده و می‌توانسته آینده را ببیند".^۳ پروفیسور Costantini اظهار داشت که، واضح است که این چشم برای تقلید از یک چشم واقعی ساخته نشده، اما هدف خاصی داشته است. او احساس می‌کند که درخشش چشمگیری داشته و به زن نگاه مرموز و فراطبیعی اعطا می‌نموده است.^۴ به نظر می‌رسد که او فالگیر، پیش‌گو یا غیب‌گو بوده است.

علت مرگ این زن مشخص نشده و دلیل از دست دادن بینایی در چشم چپ او نیز ناشناخته است. آیا می‌توان فرض کرد که چشم چپ برداشته شده است؟ آیا آماده‌سازی باقیمانده‌ی بافت‌های حلقه نیز برای دریافت چنین چشم مصنوعی نسبتاً بزرگی لازم

مانند و یا زنجیره‌ای ساخته شده از طلا یا احتمالاً فیبر، متصل شده‌اند. این رشته همان‌گونه که امروزه ممکن است یک چشم بند را به دور سر متصل کنیم، دور سر پیچیده شده است. با توجه به شواهدی که از اثر یک طناب رشته‌ای یا فیبر بر استخوان حلقه یا برآمدگی استخوان بالای چشم باقی مانده، به نظر می‌آید که چشم مصنوعی برای یک دوره‌ای از زمان در حفره‌ی حلقه پوشیده شده بوده (تصویر شماره ۵).^۵ هم چنین شواهدی از یک آبنس که زیر لبه‌ی بالایی از استخوان حلقه و داخل حلقه‌ی چشم این زن تشکیل شده، وجود دارد (تصویر شماره ۵).^۶ گمان می‌شود ساختار چشم، زیر پلک پوشیده شده تا برای تمیز کردن و احتمالاً برای خواب برداشته شود.

نزدیک بقایای اسکلت، یک آینه‌ی برنزی دستی مزین پیدا شده

بوده؟

هیچ سابقه ای از ساخت چشم مصنوعی پیش از آن وجود ندارد. آیا این اولین چشم مصنوعی بوده؟ یک اعجاز؟ اولین لنزهای شناخته شده (که در مصر حدود ۲۵۷۵-۲۵۵۱ سال پیش از میلاد، در آغاز سلسله ی چهارم از پادشاهی قدیم، دوره ی سلطنت سنفر و یافت شده)، از لحاظ شکل بسیار کامل و از لحاظ کیفیت بسیار مطلوب بوده اند و به عنوان اولین لنزهای طراحی شده، بیش از حد پیچیده بوده اند^۱. ساختار این چشم مصنوعی شبیه سازی شده، یک طرح ابتدایی نیست، بلکه نسبتاً کامل و ظریف است. با توجه به شواهدی که از کاربرد گسترده ی آن در حلقه ی چشم وجود داشته، به نظر می رسد که استفاده از آن موفقیت آمیز بوده است. این چشم را ممکن است این بانوی عجیب، قد بلند و بدون شک قابل توجه، از جای دیگری به شهر سوخته آورده باشد. گفته شده که او دارای پیشانی شیب دار بلند، چانه ای رو به جلو و پوستی تیره بوده است. پیکربندی جمجمه ای او این فکر را در ذهن گروه باستان شناسی به وجود می آورد که او ممکن است اصالت آفریقایی داشته باشد. برخی از نویسندگان نیز مطرح کرده اند که او ممکن است از عربستان آمده باشد^۵.

به روشنی مشخص نشده است که این چشم مصنوعی در شهر سوخته ساخته شده است یا خیر، و بحث پیرامون آن نیز همچنان ادامه دارد^{۱۱}. دکتر سجادی استدلال می کند که این چشم در

شهر سوخته ساخته شده است! او اذعان می کند که این زن ممکن است به دلیل ویژگی های فیزیکی خود (قد بلند و غیره) اهل شهر سوخته نباشد و از یکی از استان های جنوبی ایران یا از عربستان مهاجرت کرده باشد^۵. دکتر سجادی قویاً استدلال می کند که ساختار این چشم نشان می دهد که به صورت محلی ساخته شده است. او ادعا می کند که استفاده از قیر در کره ی چشم مصنوعی و مهارت جواهرسازان در شهر سوخته در دوران باستان، ساخت محلی آن را نشان می دهد^۲. با فرض این که مدارک بیشتری در این زمینه وجود ندارد، نویسنده احساس می کند این موضوع هنوز واقعاً حل نشده است.

بنابراین می توان گفت که این زن تقریباً به صورت کامل در این منطقه حضور داشته و برای خود شور و هیجانی داشته است. جالب است که ساخت این چشم پیش از اولین لنز شناخته شده^۱ ثبت گردیده، اما پس از معرفی نخستین آینه (۶۰۰-۵۰۰ سال پیش از میلاد) در چاتال هویوک در آناتولی واقع در ترکیه امروزی رخ داده است^۱، و قابل ذکر است که این زن نسبتاً خاص در زمان خود یک آینه ی با کیفیت داشته است. تیم باستان شناسی در شهر سوخته امکان استفاده از این آینه را در مراقبت از چشم، تنظیم چشم مصنوعی و غیره ذکر کرده است. از این رو، بسیاری از جنبه های این اثر تاریخی نسبتاً جذاب هستند.



REFERENCES

1. Enoch JM. Archaeological optics: The very first known mirrors and lenses. J. Modern Optics 54(9):1221-1239, 2007.
2. Owen, R. 5000 Year-old golden eye sees the light. The Times of London, Wednesday, February 21, 2007, News Section, p. 11. A key source.
3. Webster's New Universal Unabridged Dictionary. New York: Barnes and Noble, 1994: 152.
4. "Archaeology Wordsmith", Shahr-1 Sokhta, Category: site. Copyright 2002-2007. A key source. <http://www.reference-wordsmith.com/cgi-bin/lookup.cg...>
5. Assoc. Press. 5000-year-old artificial eye found on the Iran-Afghan border. Cites The Times of London as source,

Tuesday, February 20, 2007, http://www.foxnews.com/pri nter_friendly_story/3,3566...

6. Digital Journal. Ancient artificial eye unearthed in Iran. Posted by Patrix Dec. 20, 2006 in Health 1 comment 1 314 views: Source: dsc.discovery.com. <http://www.digitaljournal.com/article/76741> I Ancient_Art ...
7. <http://www.shahr-i-sokhta.ir/images/cheshm/ch1.gif> A key source. Figure 5 is reproduced from a photograph in this series, ch2. Unfortunately, the author does not know a contact at this URL for permission to reproduce this figure. It is assumed this picture was obtained by one of the two fine archaeological teams at the Burnt City.

8. Sadigh, Soudabeh. Ancient artifical eyeball found in Burnt City presented in Rome. Payvand's Iran News, 5/31/07. <http://www.payvand.com/news/07/may/1360.html>
9. Iran Daily. Burnt City paleontology findings in print. Iran Daily Panorama 1/20/07. <http://www.irandaily.ir/1385/2762/html/panorama.htm>.
10. Sadigh, Soudabeh. Hidden Mysteries: The ancient girl with the golden eye. March 4, 2007. A key source. <http://hiddenmysteries.net/geeklog/article.php?story=20070602015636790>. See also same URL but numbered as follows: 20070221210206579. There is also reference to <http://www.dailymail.co.uk>
11. Sadigh, Soudabeh. Hidden Mysteries: Ancient artifical eyeball found in Burnt City Presented in Rome. June 13, 2007. <http://hiddenmysteries.net/geeklog/article.php?story=20...> ? Try the previous reference, second number(?). A key source.
12. Ardalan, Nastaran Zafar. Iranian Art and Archaeology: "The Burnt City, a great civilization in a small desert." (CAIS) The Circle of Ancient Iranian Studies. Copyright 1998-2007. <http://www.cais-soas.com/CAIS/Archaeology/PreHistory/burntcity/html>.
13. See also: Ardalan, Nastaran Zafar. Persian History: The Burnt City, a great civilization in a small desert. Hamshahri (Morning Daily), Wednesday, July 4, 2001, Vol. 9, No. 2441. This item is very similar to #12, but does not contain key illustrations. <http://imp.lss.wisc.edu/~aoliai/historypage/theburntcity.html>
14. HZN/MR. Burnt City, key to lost civilization. Press TV, April 11, 2007. <http://www.presstv.ir/detail.aspx?id=5668§ionid=35...>
15. CHN (=Cultural Heritage News Agency). Culture: First animation of the World found in Burnt City, Iran. December 30, 2004. Persian Journal, Copyright, Iranian, ws. http://www.iranian.ws/cgi-bin/iran_news/exec/view.cgi/2...
16. CHN. Culture: Burnt City mysterious past revealing one by one. January 2, 2005. Persian Journal, Copyright, Iranian. http://www.iranian.ws/cgi-bin/iran_news/exec/view.cgi/3...
17. Burned City, ancient capital for a millennium. Text dated, September 14, 2005, Distributed on Web on June 13, 2007? IranMania. http://www.iranmania.com/News/Article_View/Default.as... Wikipedia, a web based encyclopedia:
18. Shahr-i Sokhta. Wikipedia (page last modified, May 25, 2007), Wikipedia Foundation, Inc., Copyright. Has added citations, links. http://en.wikipedia.org/wiki/Shahr-i_Sohhta
19. Iranian Plateau. Wikipedia (page last modified June 4, 2007), Wikipedia Foundation, Inc., Copyright. http://en.wikipedia.org/wiki/Iranian_plateau.
20. History of Iran. Wikipedia, (page last updated June 14, 2007), Wikipedia Foundation, Inc., Copyright. http://en.wikipedia.org/wiki/History_of_Iran.
21. Elam (writer's note, a civilization which existed in Western Iran, etc.). Wikipedia, (page last updated June 1, 2007), Wikipedia Foundation, Inc. Copyright, <http://en.wikipedia.org/wiki/Eiam>.



جلسه ی مشترک مرکز تحقیقات طب سنتی و تاریخ پزشکی و مرکز تحقیقات شیمی دارویی و گیاهی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

در این نشست، در خصوص مشکلات موجود در زمینه ی تحقیقات گیاهان دارویی و شیوه ی شناسایی گیاهان بحث و تبادل نظر شد. پتانسیل های مرکز تحقیقات شیمی گیاهی دانشگاه علوم پزشکی شیراز در کشف مکانیسم اثر ناشناخته ی گیاهان دارویی و اهمیت Computer-aided drug design در تحقیقات دارویی، از جمله مباحث این نشست بود. هم چنین رؤسای دو مرکز در مورد امکان انجام پروژه های مشترک تحقیقاتی ابراز تمایل نمودند.

مراقبت های دارویی در داروهای گیاهی

Pharmacovigilance of herbal medicine

Journal of Ethnopharmacology(2012)
Shaw Debbie, Ladds Graeme, Duez Pierre, Williamson Elizabeth, Chan Kelvin

ترجمه: فرانک عالم بی زر، علیرضا بزرگی

چکیده

مراقبت های دارویی برای گسترش اطلاعات معتبر در مورد ایمنی داروهای گیاهی که در اروپا و امریکا استفاده می شوند، ضروری است. سیستم های موجود، برای داروهای سنتتیک استفاده می شوند و نیازمند اصلاحاتی هستند تا بتوان آن ها را برای داروهای گیاهی به کار برد. طب سنتی از فرهنگ های مختلف در کشورهای اروپا و امریکا استفاده می شود که بر دشواری و پیچیدگی مسایلی چون تعیین سیستم های نام گذاری و تنوع شیمیایی این گیاهان می افزاید. ممکن است این تصور وجود داشته باشد که مصرف گیاهان دارویی به دلیل طبیعی بودن کاملاً بی خطر است و می توان از کنترل ایمنی آن ها به دلیل برجستگی که همراه با چنین محصولاتی ارایه می شود، چشم پوشی نمود. لازم است متخصصین طب رایج و سنتی با یکدیگر همکاری داشته باشند تا با هم به جزییات کاملی در این زمینه دست یابند. تحقیقات علمی مستقل در زمینه ی سم شناسی و تأیید گیاه شناسی، برای ارزیابی کامل گزارشات موردی ارزشی ندارند. در جهت توسعه ی راهبردهای مناسب برای استفاده ی ایمن و اثربخش از داروهای گیاهی، وجود مراقبت های دارویی نظام مند و ترویج اطلاعات قابل اعتماد در زمینه ی ایمنی آن ها ضروری می باشد.

واژگان کلیدی: درمان گیاهی، مراقبت های دارویی، ایمنی دارو

۱- مقدمه

واکسن ها و حتی وسایل پزشکی نیز به کار می روند. همان گونه که مصرف داروهای گیاهی افزایش یافته است، گزارش هایی که در خصوص مسمومیت مشکوک و عوارض جانبی آن ها وجود داشته است، نیز افزایش یافته اند. چنین عوارضی می تواند به دلایل زیر باشد: (۱) عوارض جانبی (که معمولاً از طریق فارماکودینامیک قابل تشخیص هستند و غالباً قابل پیش بینی می باشند). (۲) عوارض ناشی از مصرف بیش از حد دارو، مصرف طولانی مدت، تحمل و وابستگی (که از طریق فارماکودینامیک یا مراقبت های دارویی قابل تشخیص

مراقبت های دارویی به عنوان "مطالعه ی ایمنی داروهای موجود در بازار تحت شرایط کاربردی بالینی در جوامع بزرگ" تعریف شده است (Mann and Andrews, 2002). هدف آن گسترش کنترل ایمنی و شناسایی عوارض جانبی ناشناخته ی داروها علی رغم ارزیابی های پیشین آن ها در کارآزمایی های بالینی است. اگرچه این روش ها برای بهبود کنترل درمان های دارویی بوده است، اما به منظور ارزیابی ایمنی دیگر داروها و فرآورده ها از جمله داروهای گیاهی، فرآورده های خونی،



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



داروهای گیاهی می پردازد. این مقاله هم چنین به چالش های موجود در زمینه ی داروهای گیاهی و انجام مراقبت های دارویی اشاره می نماید، که می تواند به عنوان الگویی در جهت انجام صحیح این مراقبت ها در کشورمان مورد استفاده قرار گیرد.

به عنوان مثال، در دنیا کتب و مقالات مختلفی در زمینه ی تداخلات داروهای شیمیایی و گیاهی وجود دارد، اما به دلیل عدم در نظر گرفتن مصرف گیاهان دارویی بومی کشورمان، گزارشی از ایمنی یا عدم ایمنی مصرف همزمان این گیاهان با داروهای شیمیایی وجود ندارد. چنان که در این مقاله نیز به آن اشاره شده است، در موارد متعددی مصرف گیاهان دارویی یا داروهای گیاهی توسط بیمار به پزشک گزارش داده نمی شود. لذا ضروری است تا در مراقبت های دارویی، به شکل ویژه مصرف این گیاهان یا فرآورده ها که فرهنگ استفاده از آن در میان مردم کشورمان رو به گسترش نیز می باشد، دیده شود.

مراقبت های دارویی حوزه ای از بهداشت هستند که به پایش داروهای موجود در بازار دارویی در جهت نظارت بر بی خطر بودن آن ها می پردازند. هدف از این پایش، گسترش کنترل ایمنی و شناسایی عوارض جانبی ناشناخته ی داروها می باشد. هرچند این داروها پیش از ورود به بازار دارویی مراحل مختلفی مانند مطالعات بالینی را طی کرده اند، لیکن نظارت بر ایمنی آن ها باید از روش هایی مانند سیستم های خود انگیزه ی گزارش دهی عوارض جانبی و مطالعات موردی- شاهدی و هم گروهی اعمال گردد^۱.

امروزه در تمام کشورهای جهان و از جمله ایران شاهد افزایش مصرف داروهای گیاهی هستیم. اما این داروها نیز مانند داروهای شیمیایی و سنتزی می توانند دارای عوارض جانبی نامطلوبی برای بیماران باشند.

مقاله ای که در این شماره از فصلنامه ی پورسینا ترجمه و چاپ شده است، به ضرورت انجام مراقبت های دارویی در مصرف

منابع:

1. Barnes, J., Pharmacovigilance of herbal medicines. Drug Safety, 2003. 26(12): p. 829-851.

اثرات جدی از جمله مسمومیت کبدی، نارسایی کلیوی و واکنش های آلرژیک، مورد توجه مقامات نظارتی قرار گرفته است (vanherweghem, 2007). سازمان جهانی بهداشت با توجه به اهمیت روزافزون مصرف داروهای گیاهی در سرتاسر جهان، راهبردهایی را در جهت کنترل ایمنی گیاهان در چارچوب مراقبت های دارویی تدوین کرد (WHO, 2004).

۲- چالش های مراقبت های دارویی گیاهی

منشأ داروهای گیاهی در اروپا از تمام اقلیم ها از جمله چین، هند، شمال و جنوب آمریکا و آفریقا و هم چنین خود اروپا می باشد. این گوناگونی بر چالش های مراقبت های دارویی از جمله پرسش های اساسی چون تعیین سیستم نام گذاری گیاهی مناسب (گیاه شناسی، نام معمول، نام دارویی یا نام گیاه) و تأیید شناسایی گیاه شناسی اجزای گیاه، برخی از این پرسش ها از جمله چگونگی نام گذاری و امکان جعل گیاه به راحتی در سیستم های موجود مراقبت دارویی یا سیستم های داده های الکترونیکی دارویی جای نمی گیرند (DYNPAGE, UMC). هرچند ممکن است اصلاحاتی مورد نیاز باشد، اما جدا کردن سیستم های گیاهی راه حل آن نمی باشد، چرا که منجر به بروز پیچیدگی هایی

می باشند. ۳) حساسیت و آلرژی (که از طریق مراقبت های دارویی قابل تشخیص می باشند). ۴) تأثیرات سمیت میان مدت و بلند مدت آن ها بر کبد، کلیه، قلب و سمیت ژنی، نورو توکسیتی و تراوتو نسیستی (که با مطالعات سم شناسی درون جانداری و برون جانداری یا مراقبت های دارویی قابل تشخیص می باشند). از آن جا که بسیاری از داروها و فرآورده های گیاهی موجود در بازار از نظر داروشناسی و سم شناسی به صورت کامل بررسی نشده اند، مراقبت های دارویی نقش بسیار مهمی در تشخیص عوارض آن ها دارند.

به علاوه، مشکلات روز افزونی در زمینه ی سمیت غیر قابل پیش بینی فرآورده های گیاهی وجود دارد که مرتبط با کیفیت آن ها می باشد که می توان به کیفیت پایین گیاهان استفاده شده، تشخیص نادرست گیاهان دارویی، روش های تهیه ی نادرست و عرضه ی گیاهان و فرآورده های قلبی و آلوده اشاره نمود (shaw, 2010a). در زمینه ی تولید نیز بایستی چنین مواردی منطبق با استاندارد های مناسب تولید (GMP) باشند. مشکل دیگری که احتمالاً همچنان باقی خواهد ماند، استاندارد های متفاوت فرآوری در کشورهای مختلف یا کیفیت نامطلوب گیاهان در برخی مناطق می باشد.

ایمنی درمان های گیاهی موضوعی است که به دلیل برخی

پیچیدگی های خاصی در تفکیک قانونی میان مکمل خوراکی و داروی گیاهی وجود دارد. اما به طور گسترده هر ماده یا ترکیبی که دارای خواص درمانی یا پیشگیری از بیماری در انسان باشد، دارو محسوب می شود. این در حالی است که یک مکمل خوراکی نقش درمانی یا پیشگیری کننده ندارد و فاقد ترکیبات فعال دارویی می باشد. این موضوع می تواند ابهامی در ماهیت داروهای گیاهی که نقش مکمل خوراکی نیز دارند، ایجاد نماید. در این زمینه پیامدهای قانونی وجود دارد. به عنوان مثال، در اروپا داروهای گیاهی در دو مسیر "استفاده ی رایج و اثبات شده" یا "فرآورده های دارویی گیاهی سنتی" بررسی می شوند، که هر دو مسیر نیاز به گواهی کیفیت GMP و ایمنی مصرف دارند. مکمل های غذایی از لحاظ کنترل کیفی دارای الزامات قانونی یکسانی نمی باشند.

تعریف فرآورده های گیاهی به عنوان غذا یا دارو، نیاز به بررسی مراقبت های دارویی دارد.

۲-۲- نام گذاری و نحوه ی استفاده

عوارض جانبی گزارش شده به مقامات نظارتی یا چاپ شده در منابع پزشکی، در صورتی که گیاه یا ترکیبات آن کاملاً شناخته شده نباشد، بی معنی و بلا استفاده هستند. نام گیاه دارویی شامل نام عمومی، نام لاتین، نام دارویی، نام فارماکوپه یا نام اختصاصی گیاه دارویی (مربوط به طب سنتی چینی) می شود. ممکن است در نسخه های گیاهی، بسته بندی محصولات یا برچسب ها، بسته به منبع و وضعیت نظارتی محصول (غالباً بر روی برچسب ها ذکر نمی شوند)، یک یا چند مورد از این اسامی استفاده شود. این اسامی می بایست با احتیاط ترجمه و تفسیر شوند، چرا که ممکن است حتی نام های علمی مشابه یکدیگر باشند.

نام عمومی کمترین دقت را دارد و ممکن است یک نام برای چندین نوع یا گونه ی مختلف استفاده شود، که در صورت امکان بایستی از به کار بردن آن اجتناب شود. اگرچه راهبردهای اتحادیه ی اروپا نام علمی لاتین را در برچسب گذاری الزام می کند، اما در اروپا و ایالات متحده نام عمومی به طور مکرر در منابع استفاده می گردد. اگر محصولی در یک فارماکوپه دارای کیفیت باشد، هویت و گونه ی آن گیاه در فارماکوپه اروپا تعریف خواهد شد. نام عمومی ممکن است در صورتی که برای گیاه خام یا داروهای گیاهی فاقد مجوز فارماکوپه اروپا استفاده شود، منجر به نتیجه گیری نادرست یا گیج شدن شود. برای پیشگیری از ابهام بهتر است نوع گونه و قسمت گیاه روی بسته بندی محصول یا ماده ی خام ذکر گردد.

متأسفانه یک برچسب گیاه شناسی صحیح که بر روی محصولی درج شده است، لزوماً تأیید کننده ی محتویات آن محصول نمی باشد و برای تأیید گزارش ها در موارد با عوارض جانبی جدی و احتمال وجود

می شود و در صورتی که شکل ها و سیستم های مختلف با هدف کاهش گزارشات اضافی استفاده گردند، باعث ایجاد بی نظمی و سردرگمی شوند (Menniti-Ippolito et al., 2008). به عنوان نمونه ای از این هماهنگی می توان به UMC (مرکز کنترل دارویی اوپسالا) اشاره نمود، که گزارش های مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته ی داروها (ADR) را از بیش از ۱۰۰ کشور در سرتاسر جهان تهیه می کند و در سال ۲۰۱۰، این اطلاعات شامل بیش از ۴ میلیون گزارش از حدود ۲۱ هزار گیاه دارویی یا طبیعی بوده است (UMC, 2011). تمامی این اطلاعات در یک پایگاه داده واحد به همراه نظرات متخصصین این زمینه ارایه شده است.

۲-۱- چالش های اختصاصی

بر خلاف داروهای شیمیایی، داروهای گیاهی به خودی خود فرآورده های غنی و پیچیده ای هستند. تعدادی از عوامل مؤثر بر کیفیت و کمیت پروفایل شیمیایی شامل موارد زیر می باشند:

- موقعیت جغرافیایی، آب و هوا، خاک، مقدار نور.
 - ژنوتیپ.
 - قسمت های مختلف گیاه شامل برگ ها، ساقه ها، ریشه، پوست ریشه و...
 - زمان برداشت (سال، فصل، زمان روز) و شرایط آن ها.
 - نگهداری، فرآوری و عصاره گیری.
 - ترکیب گیاهان و / یا فرآوری گیاهان ترکیب شده به عنوان داروهای گیاهی.
- از آن جا که استانداردسازی گیاهان از نظر ترکیبات فعال به ندرت انجام می شود، این موضوع ممکن است باعث شود تا محصول، کاملاً متفاوت و فاقد ترکیبات فعال مورد نظر گیاه اصلی باشد (Loew and Kaszkin, 2002). این موضوع نیازمند ارزیابی دقیق شباهت ها یا تفاوت های فعالیت شیمیایی یا زیستی آن ها می باشد، هر چند برای تحقیق بیشتر و یافتن نشانه های ایمنی گیاهان، بایستی یک رویکرد کاربردی در زمینه ی گیاهان با ترکیبات مشابه مورد مطالعه قرار گیرد.

۲-۱-۱- گیاهان دارویی و مکمل های غذایی

طبقه بندی و کنترل فرآورده های گیاهی در کشورها/حوزه های قضایی مختلف، متفاوت است. در اتحادیه ی اروپا به عنوان داروهای گیاهی (مفاهیم نظارتی) طبقه بندی شده و نیازمند استانداردهای کیفی و ایمنی هستند. در ایالات متحده، فرآورده های گیاهی به عنوان مکمل های غذایی یا ترکیبات گیاهی طبقه بندی شده اند، نه به عنوان دارو. اگرچه در سال ۲۰۰۷ استاندارد های مناسب تولید (GMP) طبق FDA تعیین شدند، اما کیفیت محصولات با یکدیگر تفاوت دارند. گزارش مراقبت های دارویی برای تولید کنندگان اجباری نمی باشد.

مواد سمی، آنالیز آزمایشگاهی آن محصول یا گیاه توصیه می گردد.

۱-۲-۲- نوآوری ها در نام گذاری و موارد کیفی

در حال حاضر هیچ منبعی از لیست گیاهان دارویی وجود ندارد که نظر معتبری در خصوص نام علمی گیاهان و تمام علایمی که از آن ها در منابع یافت شده است، ارایه داده باشد. تنها نام هایی که استاندارد شده اند، نام های لاتین علمی هستند (e.g. *Bupleurum chinese* DC.) که استاندارد آن ها از طریق ICN (سابقاً ICBN) یا همان "کدهای بین المللی نام های عمومی جلبک، قارچ و گیاهان" به دست آمده است. MPNI (شاخص نام های گیاهان دارویی) یک نوآوری در شیوهی نام گذاری است، که در حال انجام در باغ های گیاه شناسی سلطنتی انگلیس در باغ گیاه شناسی کیو می باشد و نتایج آن با آدرس (<http://www.kew.org/science-research-data/directory/projects/MPNI.htm>) در دسترس خواهد بود. یکی از مهم ترین اهداف این پروژه که افراد زیادی نیز از آن بهره می برند، توسعه ی یک شاخص معتبر برای نام های علمی گیاهان، نام های عمومی رایج، نام های تجاری و فارماکوپه ها در جهت حمایت از توسعه ی جهانی استانداردهای صنعتی اطلاعات دارویی می باشد. این یک پروژه ی ۳ ساله است که توسط Welcome Trust حمایت شده و نتایج آن به صورت رایگان در اینترنت قابل دسترسی خواهد بود. مرکز کنترل دارویی اوپسالا با همکاری باغ های گیاه شناسی سلطنتی کیو و دانشگاه اوپسالا، با بهبود استانداردسازی و ارجاع نام های گیاهی در پایگاه داده خود، گامی مهم در جهت توانمند

ساختن گزارش های بین المللی مراکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته ی داروهای گیاهی برداشته است. علایم بالقوه ثبت شده در پایگاه داده مرکز کنترل دارویی اوپسالا، به روشنی مسایل و چالش های مراقبت های دارویی را از قسمت های مختلف استفاده شده ی گیاه (گیاه، قسمت گیاه، عصاره و دوز) گرفته تا اطلاعات بالینی موجود در کشورهای مختلف نشان می دهد. مرکز کنترل دارویی اوپسالا متعاقباً فرهنگ گیاهان دارویی سازمان جهانی بهداشت را که منبعی بین المللی است و برای کد گذاری و تحلیل میزان ایمنی داروها در قبل و بعد از بازاریابی و توزیع آن ها طراحی شده است، گسترش داد. چندین سیستم پیشرو در شناسایی گیاهان و تنظیم کیفیت استانداردها وجود دارد. علاوه بر فارماکوپه های اختصاصی در هر کشور (به عنوان مثال فارماکوپه انگلیسی)، فارماکوپه اروپا برنامه ای گسترده در جهت توسعه ی مونوگراف های گیاهی از جمله گیاهان مربوط به کشور چین و شبه قاره هند دارد. علاوه بر این، آژانس دارویی اروپا (EMA) نیز در حال توسعه ی مونوگراف های گیاهی است. مونوگراف های گیاهی هم چنین توسط فارماکوپه گیاهی امریکا، فارماکوپه ایالات متحده و سازمان جهانی بهداشت (۵ جلد) انتشار یافته اند. این مونوگراف ها می توانند استانداردهایی را برای کیفیت گیاهان تعیین نمایند. با این وجود، مؤثر بودن این استانداردها نیازمند قوانین اجرایی در جهت تضمین تحقق آن ها است. در اروپا تمامی فرآورده های گیاهی ثبت شده نیاز به GMP دارند (اعم از فرآورده های گیاهی سنتی یا متداول اثبات شده). این قانون می تواند باعث شود کیفیت تمام فرآورده های گیاهی موجود در



نوع B (ایدیوسنکرازی): بستگی به دوز ندارد و با فارماکولوژی قابل پیش بینی است.

نوع C (مزمن / افزاینده): تأثیرات انباشتگی دارو.

نوع D (تأخیری): کارسینوژن، ژنوتوکسیک.

ایمنی مصرف گیاهان بیش تر بر اساس تجربه و مشاهده مشخص می گردد، که در شناسایی مسمومیت حاد با علائم ناگهانی در ساعات یا روزهای پس از مصرف هر داروی گیاهی، مؤثر می باشد. با این وجود، این تجربیات سنتی در شناسایی گیاهان با سمیت تجمعی، مزمن یا تأخیری مؤثر نمی باشند. اگر پس از ماه ها یا سال ها از شروع مصرف یا حتی قطع مصرف گیاهان یا داروها، علائم اولیه ی عوارض ناخواسته تشخیص داده نشود، ممکن است با چنین تأخیری دیگر مصرف گیاه نیز به خاطر آورده نشود.

نفروپاتی ناشی از مصرف آریستولوخیک اسید (ANN) مثال خوبی از مسمومیت مزمن (نوع C) است که اثرات آن تجمعی است و علائم آن می تواند تا دو سال پس از قطع مصرف نیز به تعویق بیفتد (Reginster et al., 1995). گونه های مختلفی از آریستولوخیک در طب سنتی بسیاری از کشورها مورد استفاده قرار می گیرد (Heinrich et al., 2009)، هرچند مسمومیت کلیوی با اسیدهای این گیاه شناخته شده است. الگوی این مسمومیت به دلیل گزارش موارد بسیاری در بلژیک که با مراجعات و پیگیری های طولانی مدت و دقیق همراه بود، شناخته شد و با شرح کامل بافت شناسی، جزییات پیشرفت بیماری و احتمال بروز سرطان کلیه توصیف گردید (Reginster et al., 2008; Lemy et al., 1995).

واکنش های ایدیوسنکرازی (نوع B) می تواند طی نخستین روزها و هفته های مصرف دارو رخ دهد، اما از آن جا که قابل پیش بینی نیستند، تشخیص آن ها دشوار است و به دوز یا زمان بستگی ندارند و لزوماً مرتبط با فعالیت های فارماکولوژیک نمی باشد، بلکه می تواند در نتیجه ی تشکیل متابولیت های انفعالی و واکنش های غیر مستقیم سیستم ایمنی بیمار باشد (Edwards and Aronson, 2000). چنین واکنش هایی به ندرت رخ می دهند (یک در ده هزار یا کمتر از یک در هزار) است، اما از آن جا که جدی و حتی کشنده هستند، بسیار حایز اهمیت می باشد (Cioms).

بازار بهبود یابد، هرچند فروشندگان یا افراد غیر محتاط ممکن است اقدام به فروش یا خرید محصولات با کیفیت پایین از طریق اینترنت یا سفارشات پستی یا دیگر روش های غیر قانونی نمایند. محصولات غذایی یا مکمل های غذایی نیز نیازی به اثبات GMP ندارند.

۳-۲- مصرف کنندگان اصلی داروهای گیاهی

مطالعات نشان داده اند که مصرف کنندگان تمایل به خود تجویزی گیاهان دارویی دارند و احساس نیاز به مشورت با متخصص در این زمینه نمی کنند (Barnes et al., 1998; Ipsos Mori, 2008). فرآورده ها می توانند بدون نیاز به نسخه از داروخانه ها، فروشگاه ها یا اینترنت و بدون هر گونه مشورت با متخصص خریداری شوند. داروهای گیاهی در تعداد کمی از کشورهای اروپایی (مانند آلمان) توسط متخصصین پزشکی رایج تجویز می شوند. ممکن است مصرف کنندگان از این موضوع آگاه نباشند که می توانند عوارض جانبی داروهای گیاهی را به پزشکان عمومی خود یا مقامات نظارتی گزارش دهند. به علاوه، ممکن است داروهای گیاهی در برخی از بیماران با عوارض جانبی همراه نباشد. تعدادی از مطالعات نشان داده اند که مصرف کنندگان تمایلی نسبت به اعلام مصرف داروهای گیاهی به پزشک خود ندارند (Barnes, 2003).

برخی از مصرف کنندگان ممکن است با متخصصین این رشته مشورت کنند، اما با توجه به قوانین فعلی هنوز در اروپا رایج دهندگان داروهای گیاهی به طور قابل توجهی با یکدیگر متفاوت هستند. استانداردهای آموزشی و عملی نیز برای

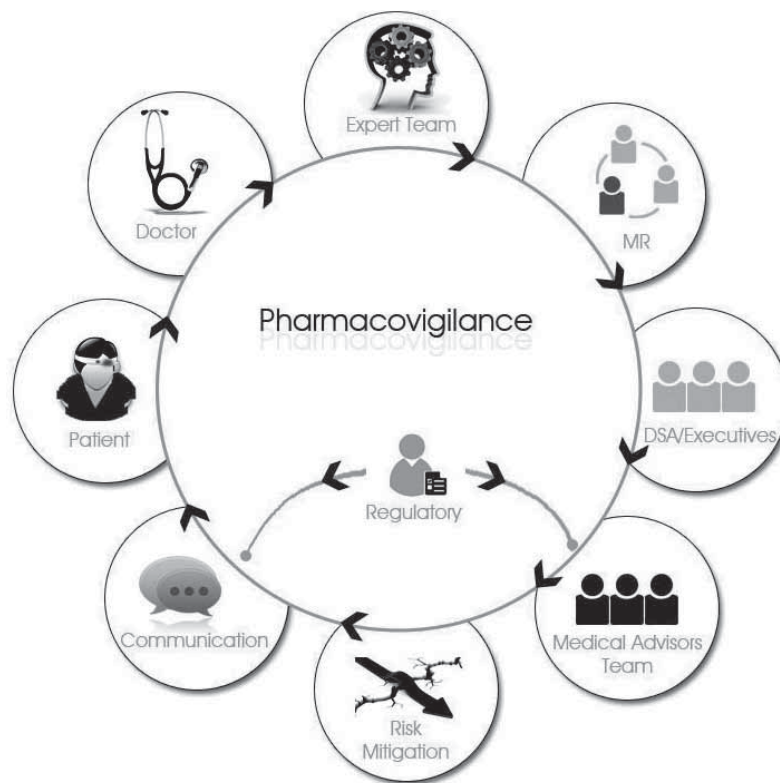
متخصصین آموزش دیده و افراد غیر متخصص متفاوت می باشد.

۳- شناسایی عوارض ناخواسته ی دارویی

عوارض دارویی به خوبی در پزشکی رایج طبقه بندی شده اند، که در خصوص داروهای گیاهی نیز صدق می کنند. عوارض دارویی بدین صورت طبقه بندی شده اند (Edwards and Aronson, 2000):

نوع A (حاد): وابسته به دوز است و با فارماکولوژی گیاه مشخص می شود و قابل شناسایی است.





نامحسوسی دارند، اما اصول آن یکسان می باشد. فرم های استاندارد به منظور گزارش عوارض احتمالی به مقامات نظارتی از طریق متخصصین درمانی از جمله پزشکان، داروسازان و پرستاران، و در برخی کشورها توسط خود مصرف کنندگان استفاده می شوند (McLernon et al., 2010). گزارش ها در واقع "شک" به عوارض جانبی است و گزارش دهنده الزامی برای تأیید ارتباط میان دارو و اثر آن ندارد. مراکز ثبت گزارش ها تمامی گزارش ها را مورد به مورد بررسی می کنند. روش های آماری برای حذف گزارش های نامناسبی که ممکن است منجر به اطمینان به فرآورده شود، استفاده می شود. هر علامت تنها یک عارضه ی ناخواسته را مشخص می کند و لینک دارو یا گیاهی که به تحقیق و ارزیابی بیشتری نیازمند است، تأیید نمی شود (McLernon et al., 2010).

زمانی که فرآورده ها به عنوان دارو مورد نظارت قرار می گیرند یا عرضه ی آن ها توسط متخصصینی صورت می گیرد که در خصوص استفاده از سیستم گزارش دهی اطلاع کافی دارند، گزارش های داوطلبانه احتمال تأثیرگذاری بیشتری دارند. اما مصرف کنندگان ممکن است از اهمیت گزارش عوارض ناخواسته بی اطلاع باشند (McLernon et al., 2010). در ایالات متحده که داروهای گیاهی و فرآورده های طبیعی

(1995). این واکنش ها هم چنین می توانند منجر به مسمومیت کبدی شوند. تأیید گزارش های موردی واحد از احتمال مسمومیت گیاهی ناشی از واکنش های ایدیوسنکرازی دشوار است، چرا که ممکن است علایم آن نامشخص باشد و در بررسی های آزمایشگاهی نیز ترکیب سمی آن قابل شناسایی نباشد. بدون وجود یک نظام گزارش دهی رسمی، چنین عوارض ناخواسته ای قابل تشخیص نمی باشند.

۴- روش های مراقبت دارویی

برای کنترل ایمنی دارو پس از فروش، روش های متعددی از جمله گزارش دهی داوطلبانه و کنترل تجویزهای دارویی به کار می روند (DynPage UMC). این روش ها می توانند مفید باشند، اما نیاز به اصلاحاتی دارند تا به چالش های مربوط به نام گذاری گیاهشناسی، کیفیت، نمونه های جعلی، برچسب گذاری و تفاوت های تجویز و گزارش و پایین بودن میزان گزارشات بپردازد.

۴-۱- گزارش های داوطلبانه

ایمنی داروها معمولاً از طریق سیستم های گزارش دهی داوطلبانه کنترل می شود. روش های انجام آن در کشورهای مختلف تفاوت های

• عدم آگاهی بیماران و متخصصان از این که می‌توانند عوارض ناخواسته‌ی داروها را گزارش دهند.

• همان‌طور که بیماران محصولات غذایی و گیاهی را "دارو" به حساب نمی‌آورند و مصرف آن‌ها را بازگو نمی‌کنند، پزشکان نیز از چگونگی استفاده از داروهای گیاهی بی‌اطلاع هستند (barnes, 2003; williamson et al., 2009).

مفید بودن گزارشات عوارض دارویی بستگی به آگاهی از نوع گیاه یا فرآورده‌ی مصرف شده دارد و متکی بر شناسایی صحیح آن‌ها توسط گزارش دهنده می‌باشد. اگر نام‌ها به صورت کامل بیان نشوند، می‌تواند منجر به سردرگمی شود. به عنوان مثال، اگر در گزارشی تنها نام "Ginseng" درج شود، ممکن است *Panax ginseng* C.A. Mey یا *Panax quinquefolius* (Burk.) F.H. Chen باشد.

حتی ممکن است منظور از آن، گیاهان دیگری از جمله *Eleutherococcus senticosus* (Siberian ginseng) Maxim (Rupr. & Maxim) یا *Withania somnifera* (L.) Dunal (Indian ginseng) باشد. گیاهان بوده که آن‌ها نیز با نام "ginseng" برچسب می‌خورند.

کیفیت گزارشات عوارض ناخواسته دارویی می‌تواند با همکاری گروه‌های داروشناسی و باغ‌های گیاه‌شناسی و دیگر واحدهای سم‌شناسی بهبود یابد. در بریتانیا، سرویس مشاوره طب چینی با تحقیق در زمینه‌ی عوارض ناخواسته‌ی داروهای گیاهی مشارکت دارد. با همکاری باغ‌های گیاه‌شناسی سلطنتی کیو، هویت گیاهان دارویی چینی می‌تواند تأیید شود. زمانی که عوارض دارویی در مجلات پزشکی منتشر می‌شوند یا به مراجع نظارتی گزارش می‌شوند، اطمینان بیشتری در هویت گیاه‌شناسی آن‌ها به وجود می‌آید. آزمایشگاه سم‌شناسی مرجع در بیمارستان پرینسس مارگارت هنگ‌کنگ نیز در موارد مسمومیت گیاهی تحقیقات میان رشته‌ای انجام می‌دهد.

محصولات با تضمین مصرف یا محصولات ثبت شده بر اساس دستورالعمل‌های تولید داروهای گیاهی سنتی (THMPD)، دارای برند و ترکیبات لیست شده‌ی صحیح می‌باشند. تهیه‌ی لیست اجزای فرآورده برای محصولات بدون مجوز و نامشخص مشکل‌ساز است. فرآورده‌های با کیفیت پایین یکی از نگرانی‌های دایمی است، زیرا هیچ تضمینی وجود ندارد که اجزای موجود در محصول همان چیزی است که بر روی برچسب آن قید شده است.

محصولات گیاهی که به دروغ به عنوان دارو برای لاغری (مانند سیبوترامین)، شرایط التهابی (استروئیدها) یا اختلالات نعوظ (سیلدنافیل) عرضه می‌شوند، یک مشکل بین‌المللی است. در یک بررسی در ارتباط با هشدارهای ایمنی مصرف محصولات گیاهی در سال ۲۰۱۰، مشخص شد که از ۳۹۰ محصول دارویی،

به عنوان مکمل‌های غذایی عرضه می‌شوند، متخصصان و مصرف‌کنندگان می‌توانند عوارض ناخواسته‌ی احتمالی را طبق برنامه‌ی MedWatch به سازمان غذا و دارو گزارش دهند. در بریتانیا سیستم خود گزارش دهی به عنوان طرح "کارت زرد" معروف است و دیگر کشورها نظیر استرالیا از کارت‌های آبی استفاده می‌کنند. در بریتانیا کارت زرد به منظور گنجاندن گیاهان در سال ۲۰۰۰ اصلاح شد. با این وجود هنوز اشکالاتی در رابطه با لیست اجزای صحیح هر فرآورده، نام گیاه‌شناسی گیاهان دارویی، کیفیت فرآوری و محصول وجود دارد.

دفاتر نظارت بر محصولات دارویی و بهداشتی در بریتانیا سالانه حدود بیست هزار گزارش از طریق کارت زرد دریافت می‌کنند، اما از میان آن‌ها تنها صد گزارش مربوط به گیاهان می‌باشد. علی‌رغم تلاش‌های پرستاران، داروسازان و مصرف‌کنندگان در جهت بهبود گزارش‌دهی، افزایش قابل توجهی در میزان گزارش‌های مرتبط با گیاهان مشاهده نشده است. کشورهایی از جمله سوئد و ایتالیا نیز مطالعاتی در خصوص عوارض ناخواسته‌ی دارویی انجام داده‌اند (Menniti-Ippolito et al., 2009; Jacobsson et al., 2009).

در بریتانیا به دلیل تعداد کم کارت‌های زرد گزارش شده در زمینه‌ی گیاهان، عوارض دارویی گزارش شده حتی پیش از انجام تست‌های آماری نیز به سادگی قابل شناسایی و ارزیابی هستند.

در کشورهایی که بر داروها نظارت می‌شود (به عنوان مثال دارای مجوز به عنوان فرآورده‌ی دارویی رایج یا سنتی در اروپا)، تولید کنندگان طبق دستورالعمل‌های اروپایی و شاید ضوابط و قوانین ملی دیگر، الزاماتی در زمینه‌ی مراقبت‌های دارویی دارند. این الزامات برای داروهای گیاهی و داروهای مرسوم یکسان می‌باشد. آن‌ها می‌بایست طبق زمان بندی‌ها و دیگر الزامات گزارش دهی، مقامات نظارتی را از طریق گزارش از هر گونه عوارض جانبی ناخواسته یا پیش‌بینی نشده‌ی فرآورده‌های خود آگاه سازند. فرآورده‌ها یا مکمل‌های غذایی بدون مجوز یا غیر قانونی با چنین دستورالعمل‌هایی مطابقت ندارند.

۲-۴- مشکلات موجود در گزارش‌های داوطلبانه

پایین بودن میزان گزارشات یک مشکل شناخته شده در سیستم‌های گزارش دهی داوطلبانه می‌باشد (Hazell and Shakir, 2006). تصور می‌شود که احتمالاً در زمینه‌ی گیاهان دارویی این مشکل بیشتر خود را نشان می‌دهد. عواملی که منجر به پایین آمدن سطح گزارشات عوارض ناخواسته‌ی داروهای گیاهی می‌شود، شامل موارد زیر می‌باشد:

- عدم ارتباط دهی بین گیاه و عارضه‌ی ناخواسته.
- قطع مصرف در صورتی که بیمار احساس خوبی نداشته باشد.

۳۳۶ مورد یا آلودگی داشته اند یا تقلبی بوده اند، که توسط مقامات نظارتی در ایالات متحده، بریتانیا، کانادا، سنگاپور، هنگ کنگ و استرالیا انتشار یافت.

ممکن است نشانه های مورد انتظار از گیاهان به خصوص واکنش هایی که نادر هستند، با میزان پایین گزارشات عوارض دارویی در یک کشور واحد قابل شناسایی نباشند. مرکز کنترل دارویی اوپسالا که وابسته به سازمان جهانی بهداشت می باشد، در صدد است تا با مطابقت گزارشات عوارض ناخواسته دارویی بیش از ۱۰۰ کشور، به حل این مشکل پردازد. پایگاه داده آن ها در ابتدای سال ۲۰۱۱، بالغ بر ۶ میلیون گزارش در زمینه ی گیاهان و داروها بود (UMC, 2011). این بزرگ ترین مرجع در زمینه ی چنین گزارشاتی است و با توجه به این که گزارشات گیاهان از کشورهای دیگر و با سیستم های مختلف طب سنتی جمع آوری می گردد، به نام گذاری آن ها توجه ویژه ای می شود.

به دلیل تنوع ترکیبات موجود در فرآورده های گیاهی مختلف، زمانی که گزارش های مربوط به یک فرآورده یا گیاه در کنار هم بررسی می شوند، احتیاط زیادی لازم است. اما گروهی از گیاهان با ترکیب شیمیایی یکسان می توانند برای مشخص کردن علایم در مطالعات بیشتر استفاده گردند.

مشکلات منحصر به فردی که نیاز به بررسی دارند، مواردی است که ممکن است بر روی گروه خاصی از بیماران تأثیرگذار باشد. به عنوان مثال ممکن است خطر تأثیرات متقابل ترکیب داروهای گیاهی و رایج در بیماران سرطانی بالا و قابل توجه باشد. در بیمارانی که داروهای دریافت می کنند که سوخت و ساز آن ها در بدن با آنزیم های سیتوکروم P450 صورت می گیرد یا بیمارانی که فراهمی زیستی در آن ها تحت تأثیر گلیکوپروتئین P می باشد، خطر برهم کنش های گیاه-دارو بالا می باشد. عوارض ناخواسته ای که به دلیل تداخلات داروهای مختلف رخ می دهند، در صورتی که درمانگر یا متخصص اطلاعی از مصرف همزمان بیمار از داروهای گیاهی نداشته باشد، ممکن است تشخیص داده نشود (Giveon et al., 2004; Goldstein et al., 2007). عوارض ناخواسته ای که ناشی از تأثیرات متقابل داروها می باشد، نسبتاً معمول هستند، اگرچه عمدتاً قابل پیشگیری هستند. مرکز کنترل دارویی اوپسالا اخیراً طی مطالعاتی نشان دادند که تعاملات فارماکو کینتیک و فارماکودینامیک دارویی شناسایی شده اند و در پایگاه داده آن ها قابل دسترسی است (Strandell et al., 2011). امید است با گسترش چنین مطالعاتی، تداخلات داروهای شیمیایی و گیاهی بهتر شناسایی شوند.



۵- کنترل تداخلات گیاه- دارو

این اعتقاد وجود دارد که گیاهان دارویی ایمن هستند، حتی اگر همزمان با داروهای دیگر تجویز شوند (Delgoda et al., 2004). داروهای گیاهی ممکن است برای درمان وضعیت اولیه یا کاهش عوارض جانبی در درمان های رایج استفاده شود. میزان پایین گزارش دهی عوارض ناخواسته در دریافت همزمان دارو و گیاه از جمله نگرانی های رو به رشد است و دلایل آن نیز همان موارد ذکر شده در میزان پایین گزارش دهی عوارض داروهای گیاهی می باشد.

۶- دیگر روش های کنترل

PEM (نظارت بر تجویز نسخه) یک روش غیر مداخله ای فرضیه ای است که با نظارت بر نسخه های تجویز شده ی افراد، شیوه ای نوین برای مطالعه ی یک دارو در زمان ورود آن به بازار فراهم نموده است. در بریتانیا بر اساس نظارت بر نسخه های تجویز شده توسط تجویز کننده های گیاهان، پروتکل اصلاح شده ای از PEM گسترش یافت. این یک روش مفید برای بررسی ایمنی داروهایی است که به وفور مصرف می شوند (Barnes, 2003).

دارویی تحصیل کرده‌اند و نسبت به عملکرد و سمیت گیاهان شناخت دارند و می‌توانند اثرات پیش بینی نشده ی درمان‌ها را شناسایی کنند. داروهای گیاهی معمولاً به جهت کاهش عوارض جانبی یا بهبود پاسخ به درمان تجویز می‌شوند. اگرچه برخی از عوارض ممکن است خفیف باشد، اما گاهی ممکن است برخی از علائم نامشخص (مانند احساس خستگی و اختلالات کبدی) موجب یک بیماری جدی تر شود. در اروپا ممکن است آن‌ها بیماران نسبتاً کمی را درمان کنند، بنابراین ممکن است نسبت به عوارض ناخواسته ی نادر شناختی نداشته باشند. در کشورهایی که محدودیت شناخت یا عملکردهای حرفه‌ای در این زمینه وجود ندارد، متخصصان نیز اطمینان کمتری نسبت به گزارش دهی عوارض ناخواسته ی دارویی دارند. ارایه ی تعاریف واضح از عوارض دارویی قابل گزارش و تأیید آن‌ها از جانب دستگاه‌های قضایی، ضروری به نظر می‌رسد.

۸- حداقل‌های مورد نیاز برای عوارض دارویی

ناخواسته

گروه‌های مختلف راهبردهایی را برای عوارض ناخواسته و کارآزمایی‌های بالینی مرتبط با فرآورده‌های گیاهی ارایه نموده‌اند (Gagnier et al., 2006; Kelly et al., 2007). در گزارشات موردی، شرح کامل هر فرد از جمله ویژگی‌های دموگرافیک بیمار (جنس و سن)، تاریخچه ی پزشکی مرتبط، علائم، نتایج غیر عادی آزمایشگاهی، شناسایی دارو، علت استفاده، دوز، مدت (مدت استفاده و زمان شروع علائم) و جزئیات عوارض ناخواسته مورد نیاز است. فرآورده‌های گیاهی کارخانه‌ای دارای نام محصول، نام تولید کننده،

سری ساخت، نوع و غلظت عصاره و غلظت

هر گونه ترکیبات استاندارد دیگر

می‌باشند. مشخصات

گیاه شناسی تنها شامل

نام علمی لاتین،

قسمت‌های

گیاه و

آماده‌سازی آن

(گیاه یا عصاره)

می‌شود. با

این وجود، این

راهبردها برای

داروهای گیاهی

با فرمول پیچیده

یا بسیاری از

طرح‌های ویژه ی نظارتی می‌توانند در جهت گسترش طرح‌های گزارش دهی داوطلبانه استفاده شوند. در تایلد لیست گسترده‌ای از داروهای گیاهی ثبت شده موجود است، که در محیط‌های بیمارستانی نیز استفاده می‌شود. آن‌ها نظارت شدیدی بر روی ۹ فرآورده ی گیاهی مختلف که نیاز به اطلاعات بیشتر در خصوص ایمنی آن‌ها وجود داشت، انجام دادند (Saokaew et al., 2011). مرجع دیگر مراقبت‌های دارویی و ایمنی داروهای گیاهی، مراکز کنترل مسمومیت می‌باشد (Dennehy et al., 2005; Gryzlak et al., 2007). در اروپا و ایالات متحده، در مواردی که نگرانی از ایمنی فرآورده‌ای وجود دارد یا فرآورده‌ای مشکوک به سمی بودن است، این مراکز تحقیقات خود را آغاز می‌کنند. این تحقیقات لزوماً بر پایه ی گزارشات رسمی نمی‌باشند و ممکن است فاقد اطلاعات سودمندی چون جزئیات محصول، زمان دوره مصرف یا دوز آن باشند. اغلب اوقات ممکن است بیماران به دلیل مصرف بیش از حد دارو نیاز به مراقبت پزشکی داشته باشند. این موارد ممکن است اطلاعات مفیدی در خصوص مسمومیت کوتاه مدت یا بلند مدت ارایه ندهند. مراکز کنترل مسمومیت منبع مهمی در زمینه ی عوارض ناخواسته ی مکمل‌های رژیمی در ایالات متحده به حساب می‌آیند. در مطالعه ی انجام شده در سال ۲۰۰۸، نیز میزان گزارشات اولیه ی MedWatch از مراکز مسمومیت کمتر بوده است (Gardiner et al., 2008).

دیگر روش‌های اپیدمیولوژی دارویی که در تحقیقات دقیق تر ایمنی داروهای گیاهی نیز می‌توانند مورد استفاده قرار گیرند، مطالعات مورد-شاهدی و هم‌گروهی می‌باشد. در این مطالعات می‌توان فرضیه‌هایی که پس از شناسایی علائم حاصل از سیستم گزارش دهی داوطلبانه ایجاد شده‌اند را آزمود. به عنوان مثال، یکی از علائم گزارش شده در ارتباط با مصرف برخی گیاهان چینی، آسیب‌های کبدی بود (Perharic et al., 1995; MCRae et al., 2002). یک مطالعه ی آزمایشی مورد-شاهدی طراحی شد تا نشان دهد که ارتباط زیادی میان آسیب‌های کبدی و هر گونه گیاهی وجود ندارد (Shaw, 2010b). این شیوه‌ها هنوز به صورت قطعی و کامل برای داروهای گیاهی مورد استفاده قرار نگرفته‌اند.

۷- درمانگران گیاهی

درمانگران گیاهی می‌توانند مرجع خوبی از اطلاعات عوارض ناخواسته ی دارویی باشند، اما به دلیل سطح متفاوت تخصص آن‌ها، در اروپا لزوماً به عنوان گزارش دهندگان عوارض دارویی شناخته نمی‌شوند. برخی از این متخصصان برای خود یک سیستم گزارش دهی طراحی کرده‌اند، اما آن‌ها لزوماً به دفتر رسمی و شناخته شده متصل نمی‌باشند. این افراد در زمینه ی استفاده از گیاهان



است چنین فرآیندهایی باعث تغییر ویژگی های شیمیایی یا فراهمی زیستی گیاهان شود.

دیگر جزییات مفید در هر بررسی شامل علت استفاده و تشخیص متخصص است، که بایستی براساس اطلاعات متخصص باشد. مشارکت متخصص در هر بررسی مشکوک به واکنش های ناخواسته، زمینه ی مناسبی را در جهت مصرف صحیح گیاهان فراهم می کند.

این گزارشات باعث می شوند تا عوارض ناخواسته شناسایی شوند و هشدارها و راهنماهای مناسبی به بیماران و متخصصان ارایه شود. اگر عوارض دارویی مشکوک به طور صحیح ارزیابی نشوند یا برخی گیاهان به صورت صحیح شناسایی نشوند، ممکن است حتی مصرف گیاهان مفید و "ایمن" به اشتباه محدود شوند. ضرورت شناسایی صحیح گیاهان دارویی زمانی مشخص می شود که گزارشات موردی در کتب پزشکی منتشر می شوند و از سوء برداشت ها در این زمینه جلوگیری می شود.

با وجود این که استفاده از گیاهان

دارویی در جهان در حال

گسترش است، اما اطلاعات

مربوط به ایمنی مصرف

گیاهان در بیماران مختلف

با پارامترهای متفاوت

فارماکودینامیک، متابولیسم

یا ترکیب میکروفلور روده و

فراهمی زیستی بسیار محدود

است. وجود

مراقبت های

دارویی برای

تأمین اطلاعات

قابل اطمینان

در زمینه ی

ایمنی مصرف

داروهای

گیاهی و بهبود

راهبردهای

مناسب در جهت

مصرف ایمن و

تأثیرگذار، لازم

و ضروری

می باشد.

درمان های سنتی نظیر طب چینی یا آیورودیک که در اروپا استفاده می شوند، کافی نیستند.

در هر یک از گزارشات عوارض دارویی بایستی نام روی برچسب یا نسخه قید گردد. هرگونه اطلاعات مفیدی که بر اساس تحقیقات مورفولوژیک یا شیمیایی به دست آمده، منبع آن بایستی اضافه گردد. فرمول های گیاهی سنتی (و حتی فرآورده ها) لزوماً در برگرفته ی نام گیاه شناسی نیستند. نام علمی لاتین نمی تواند از نام عمومی یا نام دارو مشخص شود و تنها زمانی صحیح است که ماده ی گیاه تصدیق شده باشد. اگر هویت گیاه مشخص شده باشد، نام علمی، نویسنده، قسمت های گیاه و فرآیند انجام شده بر روی گیاه بایستی عنوان شود. جزییات فرآیندهای انجام شده ی پیش از مصرف (به عنوان مثال، سرخ کردن یا بخار دادن در طب چینی) نیز لازم است؛ زیرا ممکن



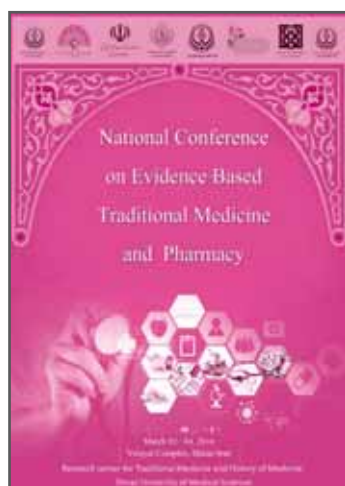


REFERENCES

- Barnes, J., Mills, S. Y., Abbot, N. C., et al., 1998. Different standards for reporting ADRs to herbal remedies and conventional OTC medicines: face-to-face interviews with 515 users of herbal remedies. *British Journal of Clinical Pharmacology* 45, 496-500.
- Barnes, J., 2003. Pharmacovigilance of herbal medicines: A UK perspective. *Drug Safety* 26, 829-851.
- CIOMS Working Group III, 1995. Good safety information practices. In: *Guidelines for Preparing Core Clinical Safety Information on Drugs*. WHO, Geneva.
- Delgoda, R., Ellington, C., Barrett, S., Gordon, N., Clarke, N., Younger, N., 2004. The practice of polypharmacy involving herbal and prescription medicines in the treatment of diabetes mellitus, hypertension and gastrointestinal disorders in Jamaica. *West Indian Medical Journal* 53, 400-405.
- Dennehy, C. E., Tsourounis, C., Horn, A. J., 2005. Dietary supplement-related adverse events reported to the California poison control system. *American Journal of Health-System Pharmacy* 62, 1476-1482.
- DynPage, 2011. <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=97218&mn1=7347&mn2=7252>.
- Edwards, I. R., Aronson, J. K., 2000. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet* 356, 1255-1259.
- Gagnier, J., Boon, H., Rochon, P., Moher, D., Barnes, J., Bombardier, C., for the CONSORT Group, 2006. Controlled trials evaluating herbal interventions: implementing the consort statement. *Drug Safety* 29, 911-1010.
- Gardiner, P., Sarma, D., Low Dog, T., Barrett, M., Chavez, M., Ko, R., Mahady, G., Marles, R., Pellicore, L., Giancaspro, G., 2008. The state of dietary supplement adverse event reporting in the United States. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 17, 962-970.
- Giveon, S. M., Liberman, N., Klang, S., Kahan, E., 2004. Are people who use natural drugs aware of their potentially harmful side effects and reporting to family physician. *Patient Education Counsel* 53, 5-11.
- Goldstein, L. H., Elias, M., Ron-Avraham, G., Biniarishvili, B. Z., Madjar, M., Kamargash, I., Braunstein, R., Berkovitch, M., Golik, A., 2007. Consumption of herbal remedies and dietary supplements amongst patients hospitalized in medical wards. *British Journal of Clinical Pharmacology* 64, 373-380.
- Gryzlak, B. M., Wallace, R. B., Zimmerman, M. B., Nisly, N., 2007. National surveillance of herbal dietary supplement exposures: the poison control center experience. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 16, 947-957.
- Hazell, L., Shakir, S. A. W., 2006. Under reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Safety* 29, 385-396.
- Heinrich, M., Chan, J., Wanke, S., Neinhuis, C., Simmonds, M., 2009. Local uses of *Aristolochia* species and content of nephrotoxic aristolochic acids 1 and 2 - a global assessment based on bibliographic sources. *Journal of Ethnopharmacology* 125, 108-144.
- Ipsos Mori, 2008. Public Perceptions of Herbal Medicines General Public Qualitative and Quantitative Research, <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/commespo/documents/news/con036073.pdf> (accessed October 2011).
- Jacobsson, I., Jonsson, A., Gerden, B., Hagg, S., 2009. Spontaneously reported adverse reactions in association with complementary and alternative medicine substances in Sweden. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 18, 1039-1047.
- Kelly, W. N., Arellano, F. M., Barnes, et al., 2007. Guidelines for submitting adverse event reports for publication. *Drug Safety* 30, 367-373.
- Lemy, A., Wissing, K. M., Rorive, S., Ziotta, A., Roumeguere, T., Muniz Martinez, M. C., Decaestecker, C., Salmon, I., Abramowicz, D., Vanherweghem, J. L., Nortier, J., 2008. Late onset of bladder urothelial carcinoma after kidney transplantation for end-stage aristolochic acid nephropathy: a case series with 15-year follow up. *American Journal of Kidney Diseases* 51, 471-477.
- Loew, D., Kaszkin, M., 2002. Approaching the problem of bioequivalence of herbal medicinal products. *Phytotherapy Research* 16, 705-711.

- Mann, R. D., Andrews, E. F. (Eds.), 2002. Pharmacovigilance. Wiley, Chichester.
- McLernon, D. J., Bond, C. M., Hannaford, P. C., et al., 2010. Adverse drug reaction reporting in the UK. *Drug Safety* 33, 775–786.
- McRae, C. A., Agarwal, K., Mutimer, D., Bassendine, M. F., 2002. Hepatitis associated with Chinese herbs. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 14, 559–562.
- Menniti-Ippolito, F., Mazzanti, G., Santuccio, C., Moro, P., Calapai, G., Firenzuoli, Valeri, F., Raschetti, R., 2008. Surveillance of suspected adverse reactions to natural health products in Italy. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 17, 626–635.
- Nortier, J., Vanherweghem, J. L., 2007. For patients taking herbal therapy – lessons from aristolochic acid nephropathy. *Nephrology Dialysis and Transplantation* 22, 1512–1517.
- Perharic, L., Shaw, D., Leon, C., De Smet, P. A., Murray, V. S., 1995. Possible association of liver damage with the use of Chinese herbal medicine for skin disease. *Veterinary and Human Toxicology* 37, 562–566.
- Reginster, F., Jadoul, M., van Ypersele de Strihou, C., 1995. Chinese herbs nephropathy presentation, natural history and fate after transplantation. *Nephrology Dialysis and Transplantation* 10, 157–160.
- Saokaew, S., Suwankesawong, W., Permsuwan, U., et al., 2011. Safety of herbal products in Thailand. *Drug Safety* 34, 339–350.
- Shaw, D., 2010a. Toxicological risks of Chinese herbs. *Planta Medica* 76, 2012–2018.
- Shaw, D., 2010b. Investigation of liver toxicity of Chinese herbal medicine: pilot case-control study. *Drug Safety* 33, 918–919.
- Strandell, J., Caster, O., Bate, A., Norén, G. N., Edwards, I. R., 2011. Reporting patterns indicative of adverse drug interactions: a systematic evaluation in VigiBase. *Drug Safety* 34, 253–266.
- UMC. 2011. <<http://www.who-umc.org/graphics/24727.pdf>> (accessed 24.10.11.).
- World Health Organisation, 2004. WHO Guidelines on Safety Monitoring of Herbal Medicines in Pharmacovigilance Systems. WHO, Geneva.
- Williamson, E. M., Driver, S., Baxter, K. (Eds.), 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions*. Pharmaceutical Press, UK.

انتشار کتابچه ی خلاصه مقالات همایش ملی طب و داروسازی سنتی مبتنی بر شواهد در شماره ی ضمیمه مجله ی IJMS



کتابچه ی خلاصه مقالات همایش ملی طب و داروسازی سنتی مبتنی بر شواهد که در اسفند ماه سال ۹۴ توسط مرکز تحقیقات طب سنتی و تاریخ پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز برگزار گردید، در شماره ی ضمیمه مجله ی Iranian Journal of Medical Sciences منتشر شد. علاقه مندان و شرکت کنندگان محترم می توانند با مراجعه به وبگاه مجله به آدرس <http://ijms.sums.ac.ir/index.php/IJMS/issue/view/78> خلاصه مقالات را مشاهده و فایل آن را دانلود نمایند.

بررسی آگاهی و نگرش دانشجویان پزشکی ارومیه نسبت به طب مکمل و جایگزین

A Survey of Medical Students' Knowledge and Attitudes toward Complementary and Alternative Medicine in Urmia, Iran

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

Mahshid Sadeghi, MD, Soheila Rabiepoor, PhD, Aida Sefidani Forough, PharmD, Shiva Jabbari, MD and Shahram Shahabi, MD

ترجمه: زهرا نغمه سنج

چکیده

ممکن است باورهای شخصی دانشجویان پزشکی با تمایل آن ها برای یادگیری طب مکمل و جایگزین تداخل داشته باشد. هدف از این مطالعه، ارزیابی آگاهی و نگرش دانشجویان پزشکی ارومیه نسبت به طب مکمل و جایگزین است. جهت جمع آوری داده ها پرسشنامه ای طراحی گردید و تعداد یکصد پرسشنامه تکمیل شد. سی و یک درصد از دانشجویان حداقل یک بار از طب مکمل استفاده کرده بودند. طب سنتی ایرانی شایع ترین نوع طب مکمل استفاده شده توسط این دانشجویان پزشکی بود (۹۳/۵٪). اختلالات عصبی-عضلانی دلیل اصلی استفاده از طب مکمل در بین دانشجویان بود (۳۴/۴٪). نود درصد شرکت کنندگان اطلاعات خوبی پیرامون طب سوزنی داشتند و در مقابل، اطلاعات کمی راجع به هومیوپاتی داشتند (۱۲٪). نتایج این مطالعه نشان داد که ۴۹٪ از دانشجویان پزشکی در رابطه با طب سنتی نگرشی مثبت دارند و به آموزش در این زمینه علاقه مند هستند. بنابراین به نظر می رسد که تلفیق طب مکمل و جایگزین با برنامه های درسی پزشکی، با در نظر گرفتن انتظارات و بازخوردهای دانشجویان پزشکی ضروری است.

واژگان کلیدی: طب مکمل، طب جایگزین، طب سنتی، طب سنتی ایرانی

داروهای گیاهی و خوراکی، ویتامین ها و مواد معدنی شناخته شده اند.^۳ هم چنین خدماتی از جمله طب سوزنی، هیپنوتیزم، ماساژ درمانی و کایروپراکتیک جزو طب مکمل و جایگزین محسوب می شوند.^۴

محبوبیت طب مکمل و جایگزین و استفاده از آن توسط عموم مردم در طی دو دهه ی گذشته به صورت چشمگیری افزایش یافته است.^۵ با این وجود، علم پزشکی همیشه با این مشکل مواجه بوده است که چگونه پزشکان را برای یک فرهنگ پیچیده که در آن باورها، ارزش ها و اولویت های بیماران متفاوت است،

ارایه ی تعریفی از درمان های نامتعارف، جایگزین یا غیرمعمول مشکل است، چرا که طیف وسیعی از عملکرد ها و عقاید را در بر می گیرد.^۱ تصمیم گیری در طب مکمل و جایگزین عمدتاً بر پایه ی تجربه، مشاهده و نسخه های خطی سنتی است، در حالی که در پزشکی رایج بیشتر بر پایه ی رویکرد مبتنی بر شواهد است و اشاره به استفاده ی مجزا و دقیق شواهد موجود در تصمیم گیری در مورد بیماران دارد.^۲

طب مکمل در شاخه های مختلف کاربردی است. داروخانه ها به عنوان رایج ترین تأمین کننده ها در این زمینه، با فراهم آوردن



دکتر سینا فرح انگیز
متخصص پزشکی اجتماعی
معاون پژوهشی گروه MPH
دانشگاه علوم پزشکی شیراز



گردد. پس بهتر بود معیار هایی برای ورود و خروج شرکت کنندگان از همان ابتدای مطالعه مشخص و ذکر می گردید.

از نقاط قوت این مطالعه این است که نگرش و آگاهی و عملکرد شرکت کنندگان نسبت به روش های شایع مورد استفاده طب مکمل بررسی شده است. هر چند بهتر بود که منظور از روش های طب سنتی ایرانی توضیح داده شود و طب گیاهی که دارای محبوبیت فراوان در دنیای می باشد نیز به روش های مورد بررسی اضافه گردد.

کمبود سطح آگاهی و دانش شرکت کنندگان در رابطه با روش های مورد بررسی طب مکمل در این مطالعه دیده شده است، در حالی که نگرش اکثر آن ها مثبت بوده است. البته بررسی آگاهی به صورت خود گزارش دهی بوده که می تواند یکی از محدودیت های این مطالعه باشد. هم چنین سنجش نگرش، نمره دهی و آنالیز سؤالات این بخش به صورت کمی بوده و از نقطه برش قراردادی بر اساس نظر محقق استفاده گردیده است و از آن جایی که لیکرت سه تایی استفاده شده و برخی سؤالات در این قسمت باید نمره دهی معکوس می شدند، این مسأله می تواند بر نتایج تأثیر داشته باشد.

از سوی دیگر، نتایج به دست آمده نشان دهنده ی اهمیت توجه به آموزش و افزایش سطح آگاهی و دانش عمومی جامعه و هم چنین کارکنان بهداشت و درمان از جمله پزشکان و دانشجویان پزشکی نسبت به روش های مختلف طب مکمل و جایگزین می باشد، که رسیدن به این هدف مستلزم وجود طب مکمل مبتنی بر شواهد است تا کارکنان بهداشت و درمان بتوانند بااطمینان خاطر بیشتری آن ها را به بیماران خود و عموم جامعه معرفی نمایند. از این رو، طب مکمل می تواند جایگاه مهمی در برنامه ی آموزشی دانشجویان پزشکی داشته باشد.

طب مکمل و جایگزین طی چندین دهه ی گذشته توجه بیشتری به خود معطوف نموده و به طور گسترده تری توسط بیماران در سراسر جهان مورد استفاده قرار گرفته است، به طوری که مطالعات گذشته شیوع استفاده از طب جایگزین را در جمعیت عمومی کشورهای مختلف از ۵ تا ۷۴/۸ درصد گزارش کرده اند^{۱،۲}.

استفاده از طب مکمل و جایگزین به صورت طب سنتی ایرانی در کشور ما تاریخچه ای طولانی دارد و مطالعات نشان دهنده ی نگرش مثبت جامعه نسبت به روش های طب مکمل می باشند و از یک طرف افزایش تقاضا در میان جمعیت عمومی و از طرف دیگر، کمبود آگاهی آن ها را نشان می دهند^۳.

این مطالعه ی مقطعی، به بررسی نگرش و آگاهی دانشجویان پزشکی دانشگاه ارومیه نسبت به طب مکمل و جایگزین پرداخته است. با توجه به این که دانشجویان پزشکی در آینده به عنوان یک بخش حایز اهمیت از کارکنان بهداشتی و درمانی در ارتباط با بیماران و جمعیت عمومی هستند و می توانند نقش قابل توجهی بر نگرش و آگاهی و عملکرد بیماران خود نسبت به استفاده از روش های طب مکمل و جایگزین داشته باشند، بنابراین انجام این مطالعه می تواند برای سیاستگذاران سلامت جهت برنامه ریزی های آینده مفید و مطلوب باشد.

البته نمونه ی مورد بررسی در این مطالعه تعداد ۱۰۰ نفر از دانشجویان سال چهارم و پنجم پزشکی دانشگاه ارومیه بوده است، که قاعدتاً نماینده ی کل دانشجویان این دانشگاه و به طبع آن دانشجویان پزشکی کل کشور نخواهند بود. دلیل مشمول کردن نیز فقط این افراد ذکر نشده است. علاوه بر این، در هنگام آنالیز، پنج درصد از شرکت کنندگان با عدم آگاهی از روش های طب مکمل و جایگزین کنار گذاشته شده اند که می تواند باعث سوگیری در نتایج

منابع:

1. Frass M SRP, Friehs H, Mu"llner M, Kundi M, Kaye A. D. Use and Acceptance of Complementary and Alternative Medicine Among the General Population and Medical Personnel: A Systematic Review. The Ochsner Journal. 2012; 12(1):45-56.
2. Eisenberg DM DR, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, Kessler RC. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. JAMA. 1998 280(18):1569-1575.
3. Abolhassani H, Naseri M, Mahmoudzadeh S. A survey of complementary and alternative medicine in Iran. Chin J Integr Med. 2012; 18(6):409-416.

هم چنین یک مطالعه ی آزمایشی جدید در انگلستان و آلمان نشان داد که مطالعه ی طب مکمل و جایگزین در هر قالبی، هم دانشجویان و هم پزشکان تازه فارغ التحصیل را به نگرش های بیمار محور نظیر بهبود روابط پزشک- بیمار تشویق می کند. این موضوع بایستی برای مربیان یک انگیزه ی مضاعف در جهت آموزش مفاهیم طب مکمل و جایگزین به فراگیران باشد.^۸

در کشورهای در حال توسعه می توان از طب مکمل و جایگزین به طور مفیدی در جهت کاهش بار نظام های سلامت استفاده نمود. این مسأله نیازمند مشارکت طب مکمل و جایگزین در آموزش پزشکی است. با این حال، مطالعاتی که درک دانشجویان پزشکی نسبت به طب مکمل و جایگزین را ارزیابی کرده اند، ابتدا از کشورهای اروپایی و آمریکایی به دست آمده اند و داده ها از کشورهای در حال توسعه و کشورهای خاورمیانه کم است. مسلماً عواملی از جمله باورها در خصوص ماهیت زندگی، بیماری

آماده کند. به نظر می رسد که آموزش پزشکان در زمینه ی طب مکمل و جایگزین راه حل مناسبی برای این مشکل است. مفاهیم برنامه های آموزشی طب مکمل و جایگزین به طور عمده بر روی سیستم های مراقبتی جایگزین و باورهای سنتی مردم تمرکز دارند. با این وجود، ممکن است باورهای شخصی دانشجویان پزشکی با تمایل آن ها برای یادگیری طب مکمل و جایگزین تداخل داشته باشد. بنابراین در نظر گرفتن اقداماتی جهت افزایش خودآگاهی می تواند برای تغییر باورها و نگرش های فردی مفید باشد. ممکن است این اقدامات موجب بهبود رشد شخصیتی دانشجویان و نحوه ی مراقبت از خود گردد.^۹

در سال ۲۰۰۵ مطالعه ای میان دانشجویان کانادایی به منظور بررسی باورهای آن ها نسبت به طب مکمل و جایگزین اجرا شد و به طور برجسته ای علاقه و انتظارات دانشجویان پزشکی کارآموز به یادگیری طب مکمل و جایگزین و استفاده از این دانش در زمینه ی کاری آینده مشخص گردید. هشتاد و نه درصد از دانشجویان گزارش کردند که ممکن است در آینده از بیماران راجع به طب مکمل و جایگزین سؤال کنند، اما تنها ۴۵٪ خاطر نشان کردند که احساس می کنند در وضعیت کنونی آمادگی برای بحث در مورد طب مکمل و جایگزین با بیماران یا همکاران را دارند.^۷ در ۱۶ دانشکده ی مورد مطالعه، دانشجویان در خصوص نیاز به افزایش آموزش طب مکمل و جایگزین در آموزش پزشکی در مقطع علوم پایه توافق داشتند، اما تنها ۲۵٪ از شرکت کنندگان دریافت آموزش طب مکمل و جایگزین را گزارش کردند.^۷

Table 1. Knowledge of the Medical Students About Different Types of Alternative Medicine.

Evaluated Category	Students With Correct Answers, n (%)	Students With Incorrect Answers, n (%)
Acupuncture	90 (90)	10 (10)
Homeopathy	12 (12)	88 (88)
Osteopathy	60 (60)	40 (40)
Chiropractic	39 (39)	61 (61)
Iranian traditional medicine	51 (51)	49 (49)

و معنویت که دیدگاه پیرامون طب مکمل و جایگزین را تحت تأثیر قرار می دهد، در ایران کاملاً متفاوت با دیدگاه های رایج در کشورهای غربی است، که خود نیازمند بررسی نظر دانشجویان پزشکی نسبت به طب مکمل و جایگزین در این منطقه است. مطالعه ی حاضر، آگاهی و نگرش دانشجویان سال چهارم و پنجم پزشکی نسبت به طب مکمل و جایگزین را در آذربایجان غربی مورد بررسی قرار داده است.

روش ها

این بررسی، یک مطالعه ی مقطعی است که در سال ۲۰۱۳ در دانشگاه علوم پزشکی ارومیه انجام گردید. یکصد و ده دانشجوی پزشکی سال چهارم و پنجم به صورت تصادفی جهت شرکت در مطالعه انتخاب شدند. پرسشنامه های طراحی شده بین شرکت کنندگان توزیع شد و در نهایت ۱۰۰ پرسشنامه ی کامل تکمیل شده به محقق بازگشت داده شد. مطالعه توسط کمیته ی اخلاق دانشکده ی پزشکی مورد تأیید قرار گرفت و اطلاعات شخصی شرکت کنندگان به صورت محرمانه باقی ماندند. یک پرسشنامه ی ساختارمند به عنوان ابزار جمع آوری داده ها مورد استفاده قرار گرفت تا توسط خود افراد تکمیل گردد.



هر شاخه ی طب مکمل در جدول ۱ موجود است. هشتاد و پنج درصد (۸۵/۱۰۰) شرکت کنندگان قادر به تمایز کامل بین انواع مختلف درمان های طب مکمل و جایگزین از بین درمان های رایج شده در پرسشنامه بودند و آن ها را در شاخه ی طب مکمل و جایگزین قرار دادند. شش درصد (۶/۱۰۰) تا حدودی به این سؤال پاسخ درست دادند، در حالی که نه درصد (۹/۱۰۰) نتوانستند تمایزی بین درمان های طب مکمل و جایگزین از سایر شکل های درمانی قایل شوند. پس از حذف ۵ شرکت کننده که با طب جایگزین مواجه نشده بودند، شیوه ی آشنایی با طب جایگزین در ۹۵ شرکت کننده مورد بررسی قرار گرفت. بیست و هشت شرکت کننده (۲۹/۵٪) اظهار داشتند که توسط خانواده و دوستان با طب جایگزین آشنا شده اند و اینترنت و رسانه نیز به ترتیب ۱۶ نفر (۱۶/۸٪) و ۱۵ نفر (۱۵/۸٪) را شامل می شد. هفت شرکت کننده (۷/۴٪) اولین بار از طب جایگزین در مقالات مطلع شده بودند و تنها سه شرکت کننده (۳/۲٪) تجربه ی دوره های آموزشی یا کارگاه های آموزشی در این زمینه را داشتند. در سؤالات خود ارزیابی، ۸٪ از دانشجویان بر این باور بودند که اطلاعات کافی در زمینه ی طب مکمل و جایگزین دارند و ۳۱٪ اظهار داشتند که اطلاعات متوسطی دارند، در حالی که ۶۱٪ معتقد بودند که اطلاعات کافی در این زمینه ندارند. پانزده دانشجو (۱۵٪) یک بار از طب مکمل و جایگزین استفاده کرده بودند، ۱۶ دانشجو (۱۶٪) چندین مرتبه از طب مکمل و جایگزین استفاده کرده بودند، در حالی که ۶۹ دانشجو (۶۹٪) اعلام کردند که هرگز از طب مکمل و جایگزین استفاده نکرده اند. از مجموع ۳۱ نفری که حداقل یک بار از طب مکمل و جایگزین استفاده کرده بودند، ۲۹ نفر (۹۳/۵٪) تنها یک بار با طب سنتی ایرانی به عنوان متداول ترین فرم طب مکمل و جایگزین مواجه

پرسشنامه براساس بازبینی مطالعه ای مشابه که پیش تر در مقالات علمی^۹ منتشر شده بود، تکمیل گردید و شامل چندین بخش نظیر پرسش های جمعیتی، آگاهی و نگرش و منابع اطلاعات دانشجویان و خانواده هایشان پیرامون طب مکمل و جایگزین بود. اعتبار پرسشنامه و محتوای آن توسط پنج عضو هیأت علمی پزشکی مورد تأیید قرار گرفت. هم چنین برای بررسی پایایی پرسشنامه ی طراحی شده، از آلفا کرونباخ (۰/۸۷) استفاده نمودیم. پرسش های مطالعه بر پنج شاخه از طب مکمل و جایگزین از جمله طب سوزنی، طب سنتی ایرانی، هومیوپاتی، کاروپرکتیک و استوپاتی که در ایران متداول بودند، تمرکز داشتند. بخش ارزشیابی آگاهی پرسشنامه شامل چندین سؤال برگزیده بود که برای پاسخ های صحیح امتیاز ۱ و برای پاسخ های نادرست امتیاز ۰ اختصاص داده می شد. به عبارت دیگر، از دانشجویان درخواست شده بود تا در هر سؤال، دور پاسخ صحیح در مورد هر نوع از طب مکمل و جایگزین را خط بکشند. در بخش ارزیابی نگرش، برای پاسخ مثبت ۲ امتیاز، برای پاسخ منفی ۰ امتیاز و برای "نظری ندارم" ۱ امتیاز تعلق می گرفت. در مجموع، امتیاز ۱۰-۲۰ نشان دهنده ی نگرش منفی، ۲۱-۱۱ نگرش متوسط و امتیاز ۲۲-۳۲ نشان دهنده ی نگرش مثبت بود. داده ها توسط نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ جمع آوری و تحلیل شد. آمار توصیفی به عنوان شیوه ی اولیه ی ارزیابی داده ها در تمام متغیرها محاسبه گردید.

نتایج

آگاهی و نگرش ۱۰۰ دانشجوی سال چهارم و پنجم پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه نسبت به طب جایگزین مورد بررسی قرار گرفت. متوسط سن شرکت کنندگان 23.5 ± 1.1 سال (۲۳-۳۱ سال) بود. ارزیابی آگاهی دانشجویان پزشکی در

Table 2. Medical Students' Attitudes Toward Alternative Medicine.

Questions Asked for Attitudes Evaluation	Agree, n (%)	No Opinion, n (%)	Disagree, n (%)
1 Complementary and alternative medicine principles can be used for better clinical care	82 (82)	15 (15)	3 (3)
2 Complementary and alternative medicine therapies are similar to placebo	25 (25)	40 (40)	35 (35)
3 It is necessary to instruct complementary and alternative medicine subjects in medical curriculum	55 (55)	27 (27)	18 (18)
4 Most traditional therapies stimulate body's natural therapeutic powers	76 (76)	23 (23)	1 (1)
5 Limitation of Evidence-based medicine in treatment of some diseases is the main reason that people choose complementary and alternative medicine	39 (39)	32 (32)	29 (29)
6 Decision about complementary and alternative medicine use should be based on Evidence-based research	63 (63)	28 (28)	9 (9)
7 Use of traditional medicine by physicians must be licensed	87 (87)	12 (12)	1 (1)
8 Traditional medicine practices performed by non-physicians are acceptable	15 (15)	21 (21)	64 (64)
9 Traditional medicine services should be under supervision of the Ministry of Health	77 (77)	20 (20)	2 (2)
10 Some traditional medicine therapies should be covered by insurance services	54 (54)	36 (36)	10 (10)
11 Using traditional medicine for patients is more cost effective than conventional medicine	39 (39)	45 (45)	16 (16)
12 Traditional medicine has fewer complications than conventional medicine	34 (34)	45 (45)	21 (21)
13 Patients' tendency toward traditional medicine is due to the failure of conventional medicine	42 (42)	32 (32)	26 (26)
14 Alternative medicine is a threat to community health	8 (8)	29 (29)	63 (63)
15 Tendency of patients toward alternative medicine is due to its higher availability	33 (33)	35 (35)	32 (32)
16 Tendency of people toward traditional medicine is due to its historical and cultural features	57 (57)	32 (32)	11 (11)

حاصل نشد. میانگین $21/16 \pm 2/92$ (متوسط $\pm$ انحراف استاندارد) با حداقل و حداکثر امتیاز به ترتیب ۱۳ و ۲۷ بود.

بحث

افزایش محبوبیت طب مکمل و جایگزین در جامعه، وارد کردن این مضامین را به برنامه ی آموزش پزشکی از سال های پیش بالینی تا دستیاری و پس از آن را ناگزیر ساخته است.^{۱۰}

نتایج مطالعه ی ما نشان داد که $50/4\%$ از دانشجویان پزشکی زمینه ی نسبتاً مناسبی از اطلاعات پیرامون طب مکمل و جایگزین دارند و این داده قابل مقایسه با آگاهی پزشکان شهر رفسنجان است که $53/8\%$ از پاسخ دهندگان اطلاعات کافی در این حیطه^{۱۱} را نشان دادند و این میزان بالاتر از $31/4\%$ آگاهی دانشجویانی که در مطالعه ی پیشین توسط نقیبه هرات و همکاران^{۱۲} انجام شده بود، می باشد. اطلاعات دانشجویان درباره ی طب سوزنی و استئوپاتی کافی بود، در حالی که فقدان اطلاعات کافی درباره ی هومیوپاتی و کایروپراکتیک قابل مشاهده بود.

چهل و نه درصد از دانشجویان نگرشی مثبت نسبت به طب مکمل و جایگزین نشان دادند، که با 42% نگرش مثبت در مطالعه ی نقیبه هرات و همکاران قابل مقایسه بود^{۱۲}. مطالعه ای در میان پزشکان و دانشجویان پزشکی آلمانی نشان داد، اگرچه $73/8\%$ از پزشکان و 40% از دانشجویان اطلاعاتی درباره ی طب مکمل و جایگزین داشتند، اما هیچ کدام از آن ها احساس نمی کردند دانش کافی درباره ی طب مکمل و جایگزین دارند. هر دو گروه بر این باور بودند که طب مکمل و جایگزین باید وارد آموزش پزشکی شود.^{۱۳}

از سوی دیگر، مطالعات پیشین نشان داده اند که با وجود این که دانشجویان پزشکی در مقایسه با پزشکان عمومی و پزشکان شاغل در بیمارستان که سطح مشابهی از آگاهی پیرامون درمان های

بوده اند، در حالی که تنها یک دانشجو ($3/2\%$) از طب سوزنی و یک دانشجو ($3/2\%$) از هومیوپاتی استفاده کرده بودند.

از نظر دلایل استفاده از طب مکمل و جایگزین توسط دانشجویان پزشکی، ۱۱ دانشجو ($34/4\%$) اظهار داشتند که از طب مکمل و جایگزین برای موارد عصبی-عضلانی استفاده کرده اند، 25% جهت درمان کمردرد و دردهای مفصلی، $12/5\%$ برای سردرد، $3/1\%$ برای فشار خون بالا و 25% برای سایر موارد از طب مکمل و جایگزین استفاده کرده اند.

هم چنین شیوع استفاده ی خانواده های دانشجویان پزشکی از طب مکمل و جایگزین ارزیابی گردید. دوازده شرکت کننده (12%) ذکر کردند که خانواده های آن ها یک بار از طب مکمل و جایگزین استفاده کرده اند و 33% شرکت کننده (33%) اظهار داشتند که خانواده های آن ها چندین مرتبه از طب مکمل و جایگزین استفاده کرده اند و 55% نفر نیز گزارش کردند که خانواده های آن ها از طب مکمل و جایگزین استفاده نکرده اند. انواع فرم های طب مکمل و جایگزین که توسط اعضای خانواده ی دانشجویان پزشکی استفاده شده بود، به ترتیب نزولی عبارتند از: 33 نفر ($73/3\%$) طب سنتی ایرانی، 1 نفر ($2/2\%$) هومیوپاتی و 1 نفر ($2/2\%$) کایروپراکتیک.

چهار دلیل اصلی استفاده از طب مکمل و جایگزین بین اعضای خانواده ها شامل اختلالات عصبی-عضلانی، کمردرد و بیماری های مفصلی، فشار خون بالا و سردرد به ترتیب $19/5\%$ ، $36/6\%$ و $9/8\%$ و $7/3\%$ بود.

نتایج بررسی نگرش دانشجویان پزشکی در جدول ۲ آورده شده است.

نتایج مطالعه نشان داد که 49% از دانشجویان پزشکی نگرشی مثبت نسبت به طب مکمل و جایگزین دارند و در 51% از شرکت کنندگان نگرشی متوسط مشاهده شد. از این بررسی نگرش منفی





پزشکی ایران ضروری می باشد. در مطالعه ی حاضر، اختلالات عصبی-عضلانی و درد کمر بیشترین موارد استفاده ی دانشجویان و خانواده های آن ها از طب مکمل و جایگزین بود. در مطالعه ی دیگری که الگوی استفاده از طب مکمل و جایگزین در میان جمعیت شهرنشین ارزیابی شده بود، مردم عمدتاً از طب مکمل و جایگزین در مشکلات گوارشی، جاقی و چربی خون بالا استفاده کرده بودند.^{۱۷} در مطالعه ای مشابه در جمعیت شهری، شیوع استفاده از طب مکمل و جایگزین در میان مردم حدود ۶۳٪ تخمین زده شده بود که این میزان دو برابر شیوع استفاده از طب مکمل و جایگزین در میان دانشجویان پزشکی در تحقیقات ما بود. این ممکن است یک شاخص از محبوبیت بیشتر طب مکمل در بین جمعیت عمومی باشد.^{۱۷} ما هم چنین شیوع استفاده از طب مکمل و جایگزین در بین اعضای خانواده ی دانشجویان را تعیین نمودیم. مطالعه ی پیشین در کشورهای در حال توسعه نشان داده بود که حدود یک چهارم دانشجویان تنها به دلیل تحمیل خانواده ها مجبور به استفاده از طب جایگزین شده اند.^۵ بنابراین به نظر می رسد که خانواده ها نقش مهمی به عنوان منبع آشنایی با طب مکمل و جایگزین ایفا می کنند. گاهی اوقات باورهای فرهنگی و مذهبی اعضای خانواده ی دانشجویان آن ها را به انتخاب این شیوه ها ملزم می سازد.

پنجاه و پنج درصد از شرکت کنندگان بر گنجاندن مضامین طب مکمل و جایگزین در برنامه ی آموزش پزشکی اتفاق نظر داشتند. در مطالعه ای دیگر که در بین دانشجویان داروسازی انجام شده بود، بیش از ۶۰٪ دانشجویان نگرشی مثبت نسبت به دانش عمومی وابسته به طب سنتی و مکمل داشتند. با این حال، در مورد اثربخشی و ایمنی درمان های طب مکمل مردد بودند.^{۱۸}

طب مکمل و جایگزین را دریافت کرده اند، کمترین آگاهی را نسبت به طب مکمل و جایگزین داشته اند، اما برای یادگیری طب جایگزین اشتیاق بیشتری دارند.^{۱۴} بنابراین آشنا کردن دانشجویان پزشکی با اصول طب مکمل و جایگزین از همان سال های اول تحصیل می تواند آن ها را برای استفاده ی هرچه مؤثرتر از این شیوه ها در آینده آماده نماید. مطالعه ای بر روی نگرش فعلی پزشکان نسبت به طب مکمل و جایگزین نشان داد که اگرچه اغلب پزشکان بر این باورند که برخی از انواع درمان های طب مکمل و جایگزین برای درمان بیماری ها امیدوارکننده اند، اما نزدیک به ۸۰٪ آن ها هرگز بیماران خود را به متخصص طب مکمل و جایگزین ارجاع نداده اند.^{۱۵}

در سال های اخیر افزایش مداومی در تعداد دانشکده های پزشکی که طب جایگزین را وارد برنامه ی آموزشی خود کرده اند، رخ داده است. با این وجود، در دوره های ارایه شده توسط دانشگاه های مختلف محتوا و قالبی یکسان برای طب مکمل و جایگزین وجود ندارد.^{۱۶} در سال های اخیر در ایران تخصص طب سنتی و جایگزین برای فارغ التحصیلان پزشکی و داروسازی^{۱۳} دانشگاه علوم پزشکی ارایه شده است، با این حال هنوز تعداد فارغ التحصیلان این رشته محدود است و پاسخگوی نیاز رو به رشد جامعه برای این تخصص نمی باشد.

یکی از نگرانی هایی که طب مکمل و جایگزین به ویژه در کشورهای در حال توسعه ای مانند ایران با آن مواجه است، این است که این گونه درمان ها توسط افرادی که تحصیلات آکادمیک در این زمینه ندارند، ارایه می گردد که خطر انحراف از رویکردهای علمی را افزایش می دهد و نهایتاً باعث ایجاد عوارض ناخواسته می گردد. با توجه به چنین مسایلی، ورود طب مکمل و جایگزین به برنامه ی آموزش پزشکی دانشگاه های

است. ما سطح کمی از آگاهی را در میان دانشجویان پزشکی سال چهارم و سال پنجم یافتیم. شرکت کننده ها به گنجاندن محتوای طب مکمل و جایگزین در برنامه ی آموزش پزشکی علاقه مند بودند. به نظر می رسد تلفیق طب مکمل و جایگزین با آموزش پزشکی به دلیل تمایل کنونی نسبت به پزشکی یکپارچه و نگرش جامع در جهت مراقبت از بیمار، ضروری است. توجه به دریافت انتظارات و بازخوردهای دانشجویان پزشکی می تواند به دستیابی ما به روش های نوین برای بهبود برنامه ی آموزشی موجود و اعمال آن ها در مقررات آموزشی کمک نماید.

مطالعه ای بر روی مؤسسات آموزش پزشکی در ۳ کشور اروپایی نشان داد که اکثر پاسخ دهندگان به ادغام طب مکمل و جایگزین با برنامه ی آموزش پزشکی علاقه مند هستند (تحقیقات ۸۵٪ آموزش ۸۴٪ و درمان ۶۰٪). با این وجود، در این مؤسسات عملاً طب مکمل و جایگزین میزان بسیار کم تری از تلفیق با برنامه های درسی را داشته است (درمان ۲۶٪، تحقیقات ۱۹٪ آموزش ۱۸٪)^{۱۹}.

نتیجه گیری

این مطالعه اولین تحقیق پیرامون ارزیابی دیدگاه دانشجویان پزشکی نسبت به طب مکمل و جایگزین در آذربایجان غربی

REFERENCES

1. Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Delbanco TL. Unconventional medicine in the United States. Prevalence, costs, and patterns of use. *N Engl J Med*. 1993;328:246-252.
2. Mills E, Hollyer T, Saranchuk R, Wilson K. Teaching Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine (EBCAM): changing behaviours in the face of reticence: a cross-over trial. *BMC Med Educ*. 2002;2:2.
3. Steinfeldt L, Hughes J. An evidence-based course in complementary medicines. *Am J Pharm Educ*. 2012;76:200.
4. Kemper KJ, Dirkse D, Eadie D, Pennington M. What do clinicians want? Interest in integrative health services at a North Carolina academic medical center. *BMC Complement Altern Med*. 2007;7:5.
5. Majeed K, Mahmud H, Khawaja HR, Mansoor S, Masood S, Khimani F. Complementary and alternative medicine: perceptions of medical students from Pakistan. *Med Educ Online*. 2007;12:11.
6. Elder W, Rakel D, Heitkemper M, et al. Using complementary and alternative medicine curricular elements to foster medical student self-awareness. *Acad Med*. 2007;82:951-955.
7. Brundin-Mather R, Avinashi V, Verhoef M. Survey of first and second year medical students' familiarity and comfort with complementary and alternative medicine. *Univ Toronto Med J*. 2005;83:53-57.
8. Reed M, Werwick K, Herrmann M. Another reason to teach complementary and alternative medicine. *Br J Med Med Res*. 2013;3:116-127.
9. Davati A, Jafari F, Farahani Mashhadi S. Determining knowledge and attitude of Tehran Medical University students on traditional medicine. *Qom Univ Med Sci J*. 2011;5(3):13-18.
10. Wetzel MS, Kaptchuk TJ, Haramati A, Heisenberg DM. Complementary and alternative medical therapies: implications for medical education. *Ann Intern Med*. 2003;138:191-196.
11. Mirzai V, Saiadi AR, Heydarinasab M. Knowledge and attitude of Rafsanjan physicians about complementary and alternative medicine. *Zahedan J Res Med Sci*. 2011;13(6):20-24.
12. Naghibi Harat Z, Jalali N, Zarafshan M, Ebadiani M, Karbakhsh M. A glance on Iranian traditional medicine and determining the medical students' perspective. *Iran J Med Educ*. 2008;1(3):45-54.
13. Mu"nstedt K, Harren H, von Georgi R, Hackethal A. Complementary and alternative medicine: comparison of current knowledge, attitudes and interest among German medical students and doctors. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:1-7.
14. Perkin MR, Percy RM, Fraser JS. A comparison of the attitudes shown by general practitioners, hospital doctors and medical students towards alternative medicine. *J R Soc Med*. 1994;87:523-525.
15. Wahner-Roedler DL, Vincent A, Elkin PL, Loehrer LL, Chas, Bauer BA. Physicians' attitudes toward complementary and alternative medicine and their knowledge of specific therapies: a survey at an academic medical center. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2006;3:495-501.
16. Mousavizadeh K, Ansari H. Complementary/alternative medicine and medical education. *Payesh*. 2008;7:329-336.
17. Yekta Z, Zamani AR, Mehdizade M, Farajzadegan Z. Pattern of complementary and alternative medicine use in urban population. *J Res Health Sci*. 2007;7:24-31.
18. Jamal JA, Paraidathathu T, Azmi N. Knowledge and attitudes of pharmacy students regarding traditional medicine. *Procedia Soc Behav Sci*. 2011;18:464-472.
19. Brinkhaus B, Witt CM, Jena S, Bockelbrink A, Ortiz M, Willich SN. Integration of complementary and alternative medicine into medical schools in Austria, Germany and Switzerland—results of a cross-sectional study. *Wien Med Wochenschr*. 2011;161:32-43.



مجموعه آثار میرزا احمد تنکابنی

رساله اسهالیه
رساله برء الساعه

مطلب السؤل

مطلب السؤل مطالب پزشکی به ویژه تشخیص افتراقی بیماری ها را به صورت سؤل و جواب مطرح می کند، که برخی از تشخیص های افتراقی آن ارزش کاربردی خاص دارند و با دانش امروزی نیز تطبیق کامل دارند. از شیوه ی پاسخ دهی مؤلف مشخص می شود که برخی از آن ها حاصل تتبع و کار بالینی خود نویسنده است. هم چنین سعی مؤلف در ارایه ی نسخه های مجرب و آزموده از خود و استادش بوده است و بهترین نسخه های حکمای پیشین را نیز گلچین نموده است.

رساله ی اسهالیه، سرشار از تجربیات مؤلف است. وی در این رساله به برخی از بیماری های رایج زمان و همه گیری های زمان و همه گیری وبا و طاعون اشاره می کند و بین تب های وبایی و اسهال وبایی اختلاف قایل شده است. برء الساعه یکی از آثار خلاصه و برجسته ی محمد بن زکریای رازی و اصل آن در بیست و سه باب است که توسط میرزا احمد تنکابنی هفت باب بر آن افزوده شده است و در حقیقت ترجمه و تالیفی دیگر از آن در سی باب تنظیم شده است.

مرحوم حکیم میرزا سید احمد تنکابنی فرزند محمد حسن حسینی شریف تنکابنی از حکیم باشیان و پزشکان پژوهشگر دوران قاجار است و با توجه به اشتغال به مهارت و تجربه ی علمی و عملی به سمت حکیم باشی فتحعلی شاه قاجار منصوب گردیده بود و گفته می شود کرسی تدریس طب در تهران به او اختصاص داشت و بسیاری از پزشکان مشهور از شاگردان وی بودند.