

زمستان ۱۳۹۵ - شماره ۱۷

چهار فصل

فصل نامری کزیده ی مقالات
طب سنتی و تاریخ پزشکی



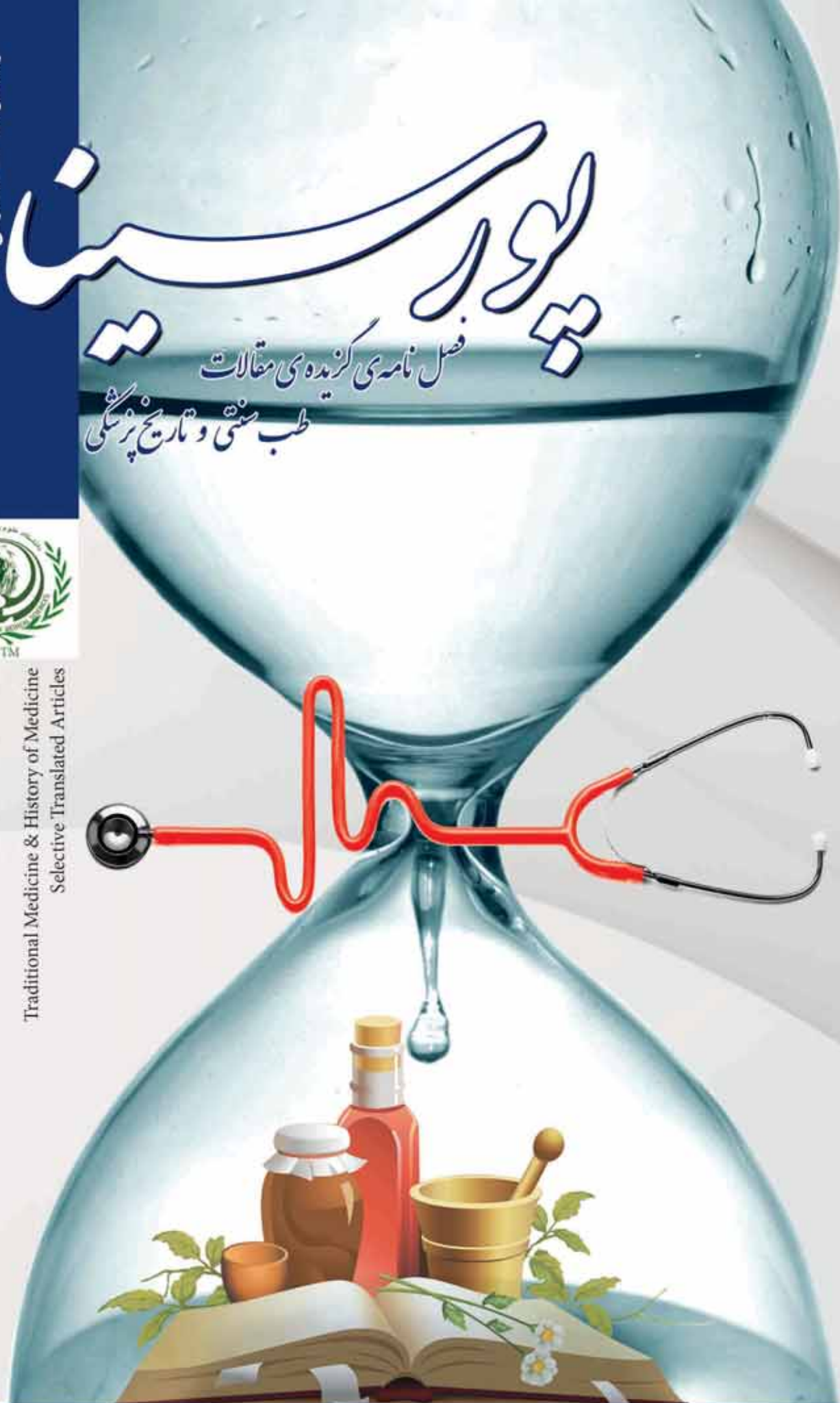
مقالات طب سنتی و تاریخ پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی شیراز

Traditional Medicine & History of Medicine
Selective Translated Articles



Traditional Medicine & History of Medicine

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



یادنامه همایش بین المللی

بررسی آثار و احوال



شب
قطب الدین
حکیم

شخصیت های بزرگی که این تاریخ را رقم زده اند، می توانند الگوی نسل های بعد برای حرکتی پیشرو، بالنده و مستمر باشند. ایران اسلامی و به ویژه خطه ی فارس، سرمایه ای عظیم از این ستارگان دارد که امروز نیز برای ما الهام بخش هستند. عنوان علامه در طول تاریخ پر افتخار علمی ایران برای چهره های معدودی ثبت شده و یکی از آن چهره های تابناک، حکیم فرزانه علامه قطب الدین شیرازی است.

دیدگاه های حکیم قطب الدین شیرازی در طب سنتی و سایر علوم، نقش و جایگاه وی در توسعه ی علمی دوره های مختلف تاریخ، اعتلای تمدن اسلامی و تاریخ فلسفه ی اسلامی و بسیاری از موضوعات مهم دیگر از جمله آسیب شناسی طب سنتی در جهان امروز و وصیت نامه ی طبی - اخلاقی علامه قطب الدین شیرازی به جویندگان علم، در این یادنامه گردآوری شده است.



عناوین مقالات

اثر چای سیاه (Camellia sinensis (L.) Kuntze) بر کودکان مبتلا به اسهال غیر باکتریایی حاد:
یک کارآزمایی شاهددار و تصادفی سازی شده ۶

The Effect of Black Tea (Camellia sinensis (L.) Kuntze) on Pediatrics with Acute Nonbacterial Diarrhea: A Randomized Controlled Trial.

اثربخشی عصاره‌ی کامل شیرین بیان در بهبود عصبی بیماران پس از سکته‌ی مغزی ایسکمیک حاد ۱۴
Efficacy of whole extract of licorice in neurological improvement of patients after acute ischemic stroke.

تأثیر تجویز خوراکی صمغ درخت بنه (Pistacia atlantica kurdisca) بر ریشه‌کنی هلیکوباکتر
پیلوری در بیماران با علائم سوء هاضمه: یک کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده ۲۴

The Effect of Oral Administration of Pistacia atlantica Kurdisca Gum on the Eradication of Helicobacter pylori in Patients with Dyspepsia: A Randomized Clinical Trial.

سلامت معنوی و عوامل مؤثر بر آن در دانشجویان پزشکی ۳۲
Spiritual Well-Being and Related Factors in Iranian Medical Students.

ارزیابی اثربخشی هومیوپاتی: مرور نظام‌مند مطالعات مرور نظام‌مند ۴۰
A systematic review of systematic reviews of homeopathy.

طب سوزنی و درمان گرگرفتگی در بیماران مبتلا به سرطان سینه: یک فرا تحلیل به روز شده ۴۸
Acupuncture for treating hot flashes in breast cancer patients: an updated meta-analysis.

رویکرد سیستم‌ها به طب سنتی شرقی ۵۶
A systems approach to traditional oriental medicine.

درمان بی‌خوابی در طب سنتی ایران ۶۴
Management of Insomnia in Traditional Persian Medicine.

سوء هاضمه‌ی عملکردی: رویکردی نوین از منظر طب سنتی ایرانی ۷۲
Functional dyspepsia: A new approach from Traditional Persian Medicine.





سخنرانی پروفیسور بودکر مشاور سازمان جهانی بهداشت، در مرکز تحقیقات طب سنتی و تاریخ پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

پروفیسور جرارد بودکر، مشاور سازمان جهانی بهداشت و استاد دانشگاه های آکسفورد و کلمبیا، در دی ماه سال جاری از دانشکده ی طب سنتی و مرکز تحقیقات طب سنتی و تاریخ پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز بازدید نمودند و سخنرانی علمی خود با عنوان **"روش های تحقیق در طب سنتی"** را ارائه کردند. ایشان الزام پزشک بودن برای ورود به حیطه ی طب سنتی در ایران را بسیار ارزشمند عنوان کردند و توسعه ی دانش طب سنتی با رویکرد علمی را در ایران نسبت به دیگر کشورها بسیار خوب ارزیابی کردند. ورود طب سنتی کشورها به ویژه کشورهای آسیایی به سیاست گذاری های کلان کشاورزی از جمله تغییر در شیوه های تولید و عرضه ی برنج در راستای پیشگیری از شیوع گسترده ی دیابت در این کشورها را امری لازم و ضروری عنوان کردند. هم چنین روش های مختلف تحقیق در طب سنتی از جمله مطالعات پیامدها را تشریح کردند و بر مطالعات با جامعه ی آماری بسیار بزرگ تر و ارزیابی برخی موضوعات طب سنتی در جمعیت های بیش از یک میلیون نفر تأکید داشتند.



اثر چای سیاه (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) بر کودکان مبتلا به اسهال غیر باکتریایی حاد: یک کار آزمایی شاهددار و تصادفی سازی شده

The Effect of Black Tea (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) on Pediatrics with Acute Nonbacterial Diarrhea: A Randomized Controlled Trial

Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine (2016).

Sareh Doustfatemeh, MD, Mohammad Hadi Imanieh, MD, Abdolali Mohagheghzade, PhD, Mohammad M. Zarshenas, PharmD, PhD, Zahra Torkamani, MD, Gholamhossein Yousefi, MD, Saman Farahangiz, MD, and Alireza Salehi, MD, MPH, PhD.

ترجمه: دکتر وحید تفضلی

چکیده

هدف این مطالعه ارزیابی اثر ضد اسهالی چای سیاه در اطفال مبتلا به اسهال غیر باکتریایی حاد بود. این کار آزمایی بالینی تصادفی سازی شده و یک سوبه کور در کودکان ۲ تا ۱۲ ساله که معیارهای قابل قبول اسهال غیر باکتریایی حاد را داشتند، در شیراز انجام گرفت. در مجموع ۱۲۰ بیمار در این مطالعه شرکت کردند. روش تصادفی سازی بلوکی جهت تخصیص بیماران به دو گروه مداخله (قرص چای سیاه + درمان استاندارد) و کنترل (درمان استاندارد، ۶۰ نفر در هر گروه) به کار گرفته شد. دفعات دفع، حجم و قوام مدفوع در بدو ورود و ۲۴ ساعت پس از آن ثبت گردید. ما از آزمون های t -test، u -test و مَن ویتنی و کای مجذور بهره گرفتیم. پس از ۲۴ ساعت پیگیری، نسبت بیماران دارای مدفوع قوام دار در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل بیش تر بود ($p < 0.001$). هم چنین یک تفاوت معنادار میان تعداد میانگین دفع در ۲۴ ساعت در هر دو گروه بعد از درمان وجود داشت ($p < 0.001$) و در نتیجه به اثر احتمالی ضد اسهالی چای سیاه پی بردیم.

واژه های کلیدی: اسهال، کاملیا سیننسز، اطفال، بیماران سرپایی، چای

مختلف نظیر اسهال مورد توجه قرار گرفته اند. اثرات درمان های گیاهی سنتی مختلف بر اسهال حاد مطالعه شده و مؤثر بودن برخی از آن ها نشان داده شده است.^۴

اثرات برخی درمان ها در درمان اسهال مانند اثر کاهنده ی آویشن بر روی انقباضات ایلئوم، اثر ضد ترشعی ترنجبین و تأثیر درمانی پونه بر اسهال گزارش شده است.^۵

چای سیاه یکی از پر مصرف ترین نوشیدنی ها در جهان و به ویژه ایران است.^۶ در طب سنتی ایرانی استفاده از چای سیاه برای درمان اسهال توصیه شده است. در همین رابطه در کتاب مخزن الادویه به اثر درمانی و ضد اسهالی چای سیاه اشاره شده است.^۷ علاوه بر این، یکی از کتب طب سنتی هند به اثر ضد اسهالی چای سیاه اشاره نموده است.^۸

اسهال یکی از بیماری های مسبب مرگ و میر کودکان زیر ۵ سال در سراسر جهان به ویژه کشورهای در حال توسعه است، به گونه ای که ۲۱۹۵ کودک هر روز به علت اسهال می میرند. این تعداد بیش از میزان مرگ و میر در اثر علل عمده ای نظیر ایدز، مالاریا و سرخک است.^۱ در ایران اسهال پنجمین عامل عفونی مرگ و میر در میان کودکان است.^۲ علی رغم بهره گیری از روش های مؤثر پیشگیرانه از جمله بهبود بهداشت و نظافت، واکسن ها، جایگزین کردن مایع از دست رفته، مکمل روی و شیر مادر، همچنان اثرات نامناسب اسهال بر کودکان کشورهای فقیر در حال توسعه که دسترسی محدودی به این خدمات دارند، باقی مانده است.^۳

روش های مکمل و جایگزین درمان به طور فزاینده ای در بیماری های



دکتر سید محسن دهقانی
فوق تخصص گوارش کودکان
استاد گروه کودکان
دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دیدگاه

چای سیاه اثر Synergistic یا additive بر روی درمان های معمول اسهال دارد. شاید علت تأثیر ضد اسهال چای سیاه به علت مهار تولید پروستاگلندین باشد.^۵ هر چند این تحقیق اولین مطالعه در مورد تأثیر چای سیاه در اسهال حاد غیر باکتریال در انسان است، اما با توجه به کوچک بودن حجم نمونه نمی تواند استفاده از چای سیاه را در درمان اسهال حاد غیر باکتریال کودکان توصیه نماید. بنابراین با توجه به استقبال مردم به طب سنتی و استفاده از داروهای گیاهی در درمان بیماری ها، لازم است تحقیقات بیش تر با هدف استفاده ی صحیح از این نوع درمان ها صورت گیرد.

اسهال حاد دومین علت مرگ ناشی از بیماری های عفونی در کودکان زیر ۵ سال در جهان است.^۱ در ایران اسهال پنجمین علت مرگ ناشی از بیماری های عفونی در کودکان است.^۲ اسهال حاد غیر باکتریال از مهم ترین علل مورییدی کودکان است که منجر به بستری شدن در بیمارستان می گردد.^{۳،۴}

در این مقاله نویسندگان تأثیر چای سیاه در درمان اسهال حاد غیر باکتریال کودکان را در یک کار آزمایی بالینی بررسی کرده اند و نتیجه گرفته اند که چای سیاه به همراه درمان های معمول اسهال حاد در کودکان و جهت کم کردن تعداد دفعات و حجم مدفوع، مؤثر، ارزان و بدون عارضه بوده است؛ هر چند مشخص نیست که

منابع:

1. Elliott EJ. Acute gastroenteritis in children. BMJ. 2007; 334(7583):35-40.
2. Naghavi M. Mortality Profile for 23 Provinces of Iran (2003)[in Farsi]. Tehran, Iran: Iranian Ministry of Health and Medical Education; 2006.
3. Curns AT, Steiner CA, Barrett M, Hunter K, Wilson E, Parashar UD. Reduction in acute gastroenteritis hospitalizations among US children after introduction of rotavirus vaccine: analysis of hospital discharge data from 18 US states. J Infect Dis. 2010; 201(11):1617-24.
4. Ito H, Otabe O, Katsumi Y, Matsui F, Kidowaki S, Mibayashi A, et al. The incidence and direct medical cost of hospitalization due to rotavirus gastroenteritis in Kyoto, Japan, as estimated from a retrospective hospital study. Vaccine. 2011; 29(44):7807-10.
5. Besra SE, Gomes A, Ganguly DK, Vedasiromoni JR. Antidiarrhoeal activity of hot water extract of black tea (*Camellia sinensis*). Phytother Res. 2003; 17:380-384.

کار آزمایی بالینی بر روی اثر ضد اسهالی چای سیاه تا قبل از مطالعه ی حاضر انجام نگرفته است.

ذکر این نکته قابل توجه است که هیچ سمیت حاد یا نیمه مزمنی از *Camellia sinensis* در موش گزارش نشده است.^{۱۲} اما مصرف طولانی مدت چای سیاه می تواند باعث ایجاد بی اشتها و کم خونی در انسان شود.^{۱۳}

با توجه به محبوبیت و دسترسی به نوشیدنی چای در سراسر جهان و فقدان آگاهی کافی از فواید احتمالی ضد اسهالی آن، بر آن شدیم تا اثر چای سیاه بر اسهال ضد باکتریایی را از نظر قوام، حجم و تعداد دفعات دفع مدفوع طی ۲۴ ساعت در کودکان بررسی کنیم.

ترکیبات پلی فتولیک در چای سیاه تحت تأثیر اکسیداسیون آنزیمی تبدیل به رنگدانه هایی به نام تیروبیگین و تنوفلاوین می شود. اثرات سودمند چای سیاه در درمان زخم اثنی عشر و تأثیر رنگدانه تیروبیگین در درمان بیماری های گوارشی نظیر بیماری التهابی روده در مطالعات پیشین نشان داده شده است.^۹ پژوهش دیگری بر روی اثرات عصاره ی چای سیاه بر حرکات روده نشان داده است که این عصاره می تواند به شیوه ی وابسته به دوز باعث افزایش یا کاهش حرکات دستگاه گوارش شود. از این جهت این عصاره می تواند برای درمان اختلالات حرکات دستگاه گوارش از جمله اسهال و یبوست استفاده شود.^{۱۰،۱۱} البته بایستی توجه شود که تمام مطالعات ذکر شده حیوانی بوده و هیچ

روش شناسی

این پژوهش یک کارآزمایی بالینی یک سو به کور بود که با یک طراحی موازی بر روی کودکان بیمار ۲ تا ۱۲ ساله مبتلا به اسهال ضد باکتریایی حاد ارجاع شده به بیمارستان دستغیب شیراز در سال ۲۰۱۱ انجام شد. ملاحظات اخلاقی این مطالعه توسط کمیته ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شیراز تأیید شد (شماره پذیرش: ۵۶۱۷-۹۰). این مطالعه در مرکز ثبت کارآزمایی های بالینی ایران با کد IRCT201108272434N6 ثبت شد.

معیارهای ورود شامل کودکان بیمار ۲ تا ۱۲ ساله ای بود که به مدت کمتر از ۱۴ روز، در هر شبانه روز ۳ بار یا بیش تر دفع مدفوع شل داشتند و با مراجعه به بیمارستان می بایست به صورت سریایی درمان می شدند. طبق ارزیابی بالینی اولیه بر مبنای علائم بیماران، اغلب این بیماران اسهال ویروسی داشتند. معیارهای خروج از مطالعه شامل کودکانی می شد که بیماری های زمینه ای نظیر دیابت، نقص ایمنی و مشکلات گوارشی نظیر سلیاک، کمبود لاکتاز یا سوء جذب داشتند. به علاوه، بیماران با علائم استفراغ شدید منجر به عدم تحمل درمان خوراکی، تب بالای ۳۹ درجه، گرفتگی شدید عضلات شکمی و اسهال خونی از مطالعه خارج شدند. نیاز به بستری و عدم دسترسی طی ۲۴ ساعت آینده به علت بعد مکانی از دیگر معیارهای خروج بودند. یک پزشک آموزش دیده بیماران را از نظر معیارهای ورود به مطالعه ویزیت می کرد.

فرم رضایت نامه ی کتبی از والدین یا همراهان کودک پیش از ورود به مطالعه اخذ شد. سپس پزشک پژوهش اطلاعات بیمار شامل داده های جمعیت شناختی، تاریخچه ی بیماری (طول دوره ی اسهال و علائم) و ویژگی های اسهال (قوام مدفوع، تعداد دفع و حجم) را طبق یک چک لیست در بدو ورود به کارآزمایی ثبت و سپس بیماران را با رعایت قواعد کورسازی به گروه های مختلف درمان اختصاص می داد.

در این مطالعه از روش تصادفی سازی بلوکی با بلوک های ۴ تایی یکسان بهره گرفتیم، به طوری که تعداد درمان های A و B در هر بلوک یکسان بودند و بازوهای درمان تعداد مشابهی از بیماران را شامل می شدند. مولد تعداد تصادفی به منظور ایجاد یک سری از ارقام به کار گرفته شد، که هر یک از این ارقام نمایش دهنده ی یک بلوک از تعداد موفقیت آمیز از ۴ بیمار بود. یک پژوهشگر خارج از بیمارستان که در فرآیند تخصیص بیماران نقشی نداشت، تصادفی سازی را انجام داد. گروه درمان بر روی یک کارت نوشته شد و در پاکت های مهر شده و شماره گذاری شده قرار داده شد تا از فرآیند کورسازی اطمینان حاصل شود.

بر همین اساس، قرص های ۵۰۰ میلی گرمی چای سیاه خشک توسط یک داروساز در دانشکده ی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شیراز تولید شد. به منظور یک شکل بودن و فشرده بودن قرص ها، هم چنین به موقع حل شدن در سیستم گوارشی، میزان



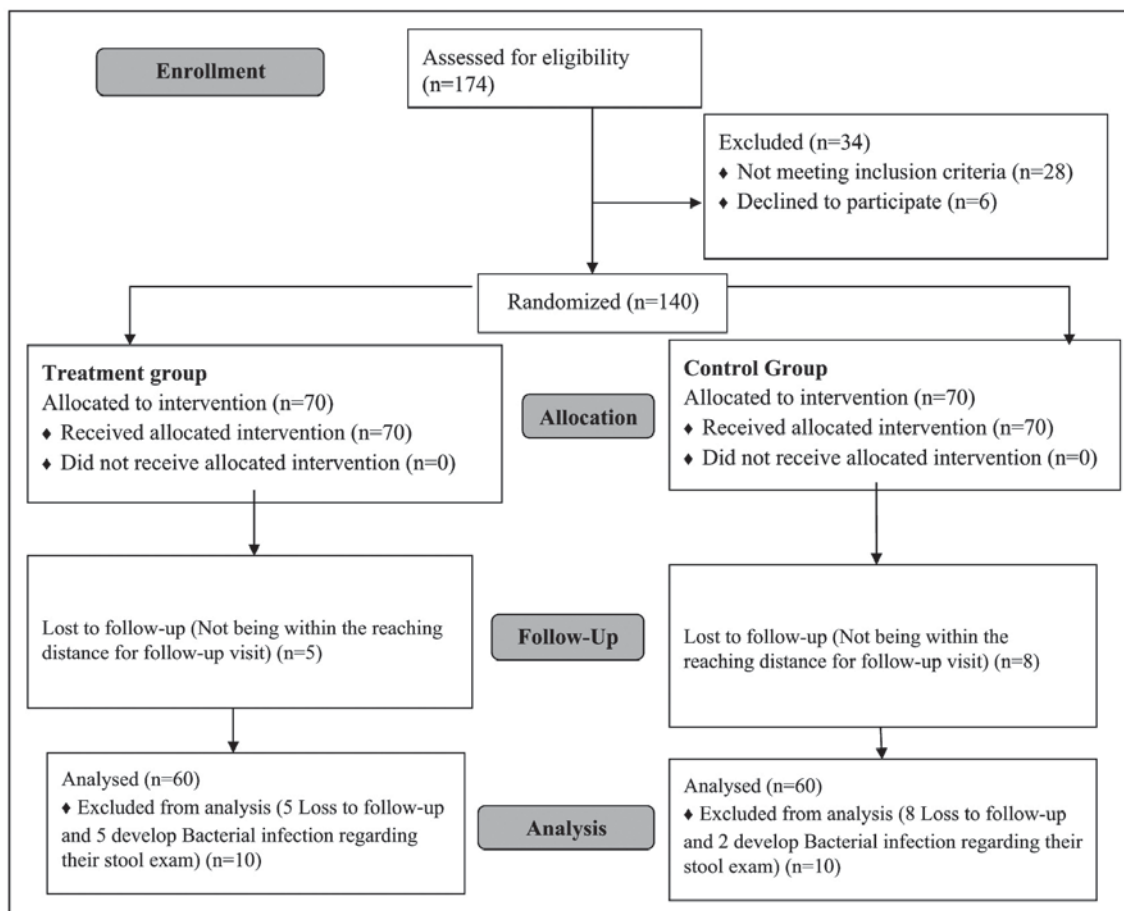


Figure 1. Flow diagram of patients' allocation process.

Table 1. Patients' Demographic Information With Regard to Treatment Groups A and B.

Parameter	Treatment Group		P
	Group A	Group B	
Gender			.711
Female, n (%)	24 (40%)	26 (43.3%)	
Male, n (%)	36 (60%)	34 (56.7%)	
Age, mean $\pm$ SD (minimum, maximum)	4.55 $\pm$ 1.83 (2-10)	4.14 $\pm$ 2.48 (2-12)	.298
Living place			.648
Shiraz	58 (96.7%)	57 (95%)	
Other	2 (3.3%)	3 (5%)	
Symptom duration (days), mean $\pm$ SD (minimum, maximum)	3.08 $\pm$ 1.55 (1-7)	2.76 $\pm$ 1.59 (1-7)	.274

قرص های فشرده به جای شکل معمول مایع جای سیاه، کنترل ثبات و یکسانی دوز جزء فعال جای سیاه بود. هم چنین با این روش اطمینان از مصرف یکسان به جای شیوه ی تهیه ی جای و مقیاس بندی میزان مورد نیاز که می تواند از یک فرد تا فرد دیگر متفاوت باشد، حاصل شد. علاوه بر این، غلظت جای مایع یک دقیقه پس از آماده سازی فرق می کند و امکان تازه نمودن آن

مشخصی از افزودنی های مجاز نظیر عوامل باند و باز کننده مورد تأیید فارماکوپه بریتانیا که اثر ضد اسهالی از آن ها گزارش نشده بود، در قرص ها به کار رفت. در این مطالعه قرص های فشرده ی جای مورد استفاده قرار گرفت. وزن نهایی هر قرص در نهایت به ۷۵۰ میلی گرم رسید. در کنار جای سیاه خشک (۵۰۰ میلی گرم از وزن کل)، سه افزودنی دیگر شامل آویسل (۱۵ درصد وزن جای سیاه)، منیزیم استارات (۵ درصد وزن جای سیاه) و سدیم استارچ مونوهیدرات (۲۰ درصد وزن جای سیاه) در قرص ها به کار رفته شد.

دو گروه درمانی شامل گروه A (دریافت کننده ی قرص های جای سیاه علاوه بر درمان استاندارد) و گروه B (کنترل، تنها دریافت کننده ی درمان استاندارد) بودند. درمان استاندارد، مایع درمانی خوراکی با مکمل مایع خوراکی و تجویز مکمل شربت روی (۲ تا ۶ سال: ۲/۵ میلی لیتر در روز و ۶ تا ۱۲ سال: ۵ میلی لیتر در روز) در نظر گرفته شد^{۱۴،۱۵}. کودکان ۲ تا ۶ ساله یک قرص جای سیاه و کودکان بزرگ تر یعنی ۶ تا ۱۲ ساله دو قرص به صورت دوز واحد در حضور پژوهشگر دریافت نمودند. به علت دشواری مصرف قرص در کودکان، قرص ها در آب حل می شدند و به شکل سوسپانسیون داده می شدند. دلیل استفاده از

برای هر بیمار در بیمارستان وجود ندارد. یک پزشک آموزش دیده ی دیگر که بی اطلاع از گروه درمانی هر بیمار بود، پیگیری بیماران را ۲۴ ساعت پس از دریافت درمان و ثبت اطلاعات مرتبط انجام داد. این دو معاینه کننده در آغاز مطالعه آموزش دیدند و از چک لیست های یکسانی برای اطمینان از ثبت جمع آوری داده ها استفاده کردند.

Table 2. Patients' Symptoms on Entering the Study With Regard to Intervention (A) and Control (B) Groups.

Patients' Symptoms	Group A, n (%)	Group B, n (%)	P
Fever	32 (53.3%)	36 (60%)	.58
Abdominal pain	29 (48.3%)	37 (61.7%)	.19
Vomiting	33 (55%)	43 (71.7%)	.08
Flatulence	23 (38.3%)	31 (51.7%)	.19
Rhinorrhea	8 (13.3%)	21 (35%)	.1

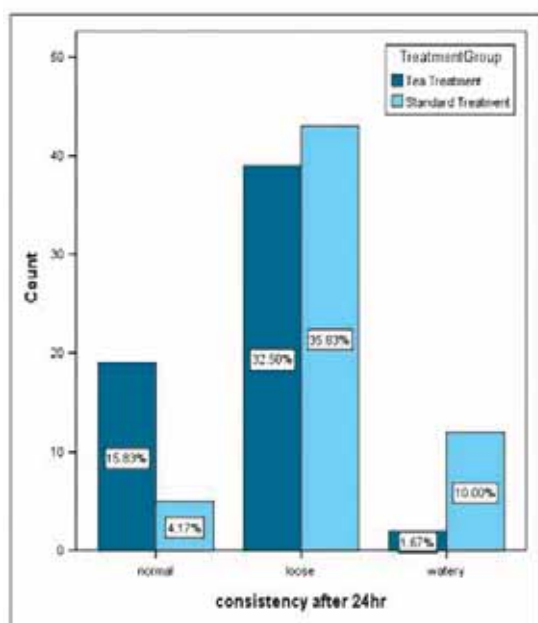


Figure 2. Comparison between stool form 24 hours after treatment, in the intervention and control groups.

استفراغ شکایت داشتند. علاوه بر این، شرح نفخ در ۳۲ بیمار (۵۳/۳ درصد) گروه A و ۳۶ بیمار (۶۰ درصد) گروه B قابل توجه بود. هیچ بیماری اسهال خونی نداشت. هیچ اختلاف معناداری در علائم بیماران در بدو ورود به بیمارستان میان دو گروه مداخله و کنترل وجود نداشت. علائم بیماران با توجه به گروه مداخله و کنترل در جدول شماره ۲ نمایش داده شده است.

هیچ یک از بیماران دو گروه شرح حالی از درمان دارویی برای مشکل کنونی خود ندادند. در میان بیماران ۲ نفر از گروه مداخله و یک نفر از گروه کنترل بیماری های زمینه ای شامل کمبود آنزیم گلوکز-۶-فسفات دهیدروژناز و کم خونی داشتند. در مجموع، ۹ بیمار (۴ نفر از گروه مداخله و ۵ نفر از گروه کنترل) گزارش کردند که طی دو هفته ی اخیر مسافرت داشته اند.

سه ویژگی مدفوع شامل حجم، قوام و دفعات اجابت مزاج در طی ۲۴ ساعت به منظور ارزیابی شکل مدفوع استفاده شد. تعداد ۱۰

اسهال مزمن (بیش از ۱۴ روز) در نظر گرفته شد. داده ها به کمک نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ تحلیل شد. آزمون های کای مجذور، t مستقل و جفت، و مَن ویتنی به منظور تحلیل داده ها به کار گرفته شدند و $P < 0.05$ از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد. ما تحلیل per protocol را به کار بردیم و تنها بیمارانی که پروتکل درمانی را کامل نمودند، وارد تحلیل آماری شدند.

نتایج

تعداد ۱۷۴ بیمار به لحاظ دارا بودن معیارهای ورود مورد ارزیابی قرار گرفتند. از این میان، ۲۸ نفر به علت عدم داشتن معیارهای ورود و ۶ نفر به علت عدم قبول شرکت از مطالعه خارج شدند. نهایت ۱۴۰ بیمار جهت شرکت در این پژوهش انتخاب گردیدند. در زمان ویزیت های پیگیری، ۲۰ بیمار به علت عدم دسترسی و بدتر شدن وضعیت عمومی و شک به عفونت باکتریایی که به واسطه ی وجود گلبول های قرمز خون و چرک در آزمایش مدفوع اثبات شد، از مطالعه کنار گذاشته شدند. در نهایت ۶۰ بیمار در هر گروه درمانی باقی ماندند. فرآیند تخصیص بیماران در شکل یک نمایش داده شده است. سن میانگین $\pm$ انحراف معیار بیماران برابر با $4/35 \pm 2/18$ سال بود. هفتاد نفر از آن ها مذکر (۵۸/۳ درصد) و ۵۰ نفر (۴۱/۷ درصد) مؤنث بودند. اغلب شرکت کنندگان (۱۱۵ نفر، ۹۵/۸ درصد) ساکن شیراز و تنها ۵ نفر (۴/۲ درصد) ساکن سایر شهرهای استان فارس بودند.

میانگین $\pm$ انحراف معیار طول مدت علائم شرکت کنندگان از آغاز تا هنگام ارجاع به بیمارستان $2/592 \pm 1/57$ روز بود. اطلاعات جمعیت شناختی بیماران با توجه به گروه درمانی در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. هیچ اختلاف معناداری میان ویژگی های جمعیت شناختی گروه A (مداخله) و B (کنترل) وجود نداشت.

تعداد ۳۲ بیمار (۵۳/۳ درصد) گروه مداخله و ۳۶ بیمار (۶۰ درصد) گروه کنترل تب ۳۸ درجه ی دهانی داشتند. در گروه A، ۲۹ بیمار

بحث

این مطالعه اولین کار آزمایی بالینی در جهت ارزیابی اثر ضد اسهالی جای سیاه در کودکان بود. در ارزیابی دارویی، قرص های جای به آرامی در آب حل شدند و رنگ آب را به تدریج تغییر دادند. قابل توجه این که به خش عمده ی قرص های جای که می توانسته در این مطالعه دارای نقش باشد، تانن ها هستند. این اجزا بسیار محلول در آب هستند و فعالیت قابضی دارند. ما دریافتیم بیمارانی که علاوه بر درمان های استاندارد از قرص های جای استفاده کردند، نتایج بهتری پس از ۲۴ ساعت پیگیری داشتند. به عبارت دیگر، نسبت بیمارانی که شکل مدفوع آن ها از شل یا آبکی به شکل گرفته تبدیل شد، در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل بالاتر بود. علاوه بر این، در تعداد دفعات اجابت مزاج و حجم مدفوع در گروه مداخله کاهش وجود داشت. ما می توانیم یک تغییر کلی در جهت وضعیت بهتر در کارکرد روده ای بعد از ۲۴ ساعت را در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل بینیم. اگر چه منابع در مورد اثر جای سیاه بر اسهال حاد محدود است، اما Besra و همکارانش تأثیر ضد اسهالی وابسته به دوز جای سیاه را بر روی موش سوری نشان دادند.^{۱۰}

علاوه بر این، مقایسه ی اثر جای سیاه بر اسهال در مقایسه با لوپرامید و نالوکسان نشان داد که اثربخشی جای سیاه مشابه لوپرامید است و نالوکسان به طور معناداری مانع فعالیت پروکینتیک عصاره ی جای سیاه و هم چنین لوپرامید می شود.^{۹،۱۰،۱۶} هم چنین گزارش شده است که عصاره ی جای سیاه یک اثر مستقل بر کاهش شیوع اسهال در خو کچه های هندی داشته است.^{۱۷}

هیچ مطالعه ی بالینی انسانی که اثر ضد اسهالی جای سیاه را نشان دهد، وجود ندارد.

ما دریافتیم که از هر ۳ بیمار درمان شده با قرص جای به همراه درمان استاندارد، یک نفر مدفوع شکل گرفته داشته است. با این وجود، نتیجه ی درمان استاندارد در هر ۱۲ بیمار، یک بیمار با مدفوع شکل گرفته است؛ هر چند مشخص نیست که آیا جای در صورت مصرف به همراه سایر داروهای رایج اثر مکملی دارد یا سینرژیستیک. در وضعیت های اسهالی افزایش حرکات دودی سیستم گوارشی و تغییرات نفوذپذیری غشای موکوزی روده ها نسبت به الکترولیت ها دیده می شوند. هم چنین این وقایع با رها شدن پروستاگلاندین که عامل عمده ی اسهال تحریک شده با اسید آراشیدونیک است، ارتباط دارد.^{۱۰،۱۶،۱۸}

این مطالعه محدودیت هایی داشت که مهم ترین آن ها حجم نمونه ی کم بود. به علاوه، چون مطالعه ی حاضر اولین مطالعه ی کار آزمایی بالینی بر روی اثر جای سیاه در نمونه ی انسانی بود، ما تنها یک دوز دارو طبق کتب طبی بومی انتخاب کردیم و هیچ عارضه ی حادی در بیماران ایجاد نشد. دیگر محدودیت این مطالعه، فقدان کور سازی بیماران و عدم استفاده از دارونما

بیمار (۱۶/۷ درصد) از گروه جای مدفوع شل داشتند، ۲۷ نفر (۴۵ درصد) مدفوع آبکی و ۲۳ نفر (۳۸/۳ درصد) مدفوع خیلی آبکی داشتند. هجده بیمار (۳۰ درصد) از گروه درمان استاندارد مدفوع شل، ۲۹ نفر (۴۸/۳ درصد) مدفوع آبکی و ۱۳ نفر (۲۱/۷ درصد) مدفوع خیلی آبکی داشتند. هیچ اختلاف معنادار آماری در شکل مدفوع دو گروه در آغاز مطالعه وجود نداشت ($P=0.07$).

در ویزیت پیگیری بعد از ۲۴ ساعت، در گروه مداخله ۱۹ بیمار (۳۱/۷ درصد) مدفوع شکل گرفته، ۳۹ نفر (۶۵ درصد) مدفوع شل و ۲ نفر (۳/۳ درصد) مدفوع آبکی داشتند. علاوه بر این، از گروه کنترل نیز ۵ بیمار (۸/۳ درصد) مدفوع طبیعی، ۴۳ بیمار (۷۱/۷ درصد) مدفوع شل و ۱۲ بیمار (۲۰ درصد) مدفوع آبکی داشتند. اختلاف معنادار میان قوام مدفوع قبل و بعد از درمان در هر دو گروه مشاهده شد ($P<0.001$ ، نمودار ۲).

با لحاظ کردن میزان بروز مدفوع شکل گرفته در گروه های درمان و کنترل، به ترتیب ۱۹/۶۰ و ۵/۶۰ نفر تعداد مورد نیاز برای درمان محاسبه گردید و تقریباً برابر با ۴ بود.

در آغاز مطالعه، از گروه مداخله (گروه قرص جای سیاه) ۵ بیمار (۸/۳ درصد) مدفوع با حجم کم (کم تر از نصف کاپ)، ۲۹ بیمار (۴۸/۳ درصد) مدفوع با حجم متوسط (نصف تا یک کاپ) و ۲۶ بیمار (۴۳/۳ درصد) مدفوع با حجم زیاد (بیش از یک کاپ) داشتند. از گروه کنترل نیز حجم مدفوع ۹ بیمار (۱۵ درصد) کم، ۴۱ بیمار (۶۸/۳ درصد) متوسط و ۱۰ بیمار (۱۶/۷ درصد) زیاد بود. یک اختلاف معنادار میان حجم مدفوع گروه مداخله و کنترل پیش از درمان وجود داشت ($P=0.006$). در ویزیت پیگیری پس از ۲۴ ساعت، از بیماران گروه مداخله ۴۵ نفر (۷۵ درصد) حجم مدفوع کم و ۱۵ نفر (۲۵ درصد) حجم مدفوع متوسط داشتند و تعداد بیماران با حجم مدفوع زیاد نیز به صفر کاهش یافت. علاوه بر این، در گروه کنترل حجم مدفوع ۳۹ بیمار (۶۵ درصد) کم، ۲۰ بیمار (۳۳/۳ درصد) متوسط و یک بیمار (۱/۷ درصد) زیاد بود. هیچ اختلاف معنادار آماری بین حجم مدفوع ها بعد از ۲۴ ساعت از درمان میان گروه مداخله و کنترل وجود نداشت ($P=0.232$).

تعداد میانگین اجابت مزاج شل / آبکی پیش از درمان در ۲۴ ساعت در بیماران گروه جای و گروه درمان استاندارد به ترتیب ۵/۷ (حداقل ۳، حداکثر ۱۰) و ۶ (حداقل ۳، حداکثر ۱۰) بود. در ویزیت پیگیری بعد از ۲۴ ساعت این متغیرها به ترتیب در گروه مداخله و کنترل به ۲/۲۶ (حداقل ۱، حداکثر ۵) و ۳/۴۵ (حداقل ۱، حداکثر ۷) تغییر یافت. تعداد متوسط اجابت مزاج شل / آبکی به طور معناداری در هر دو گروه قبل و بعد از درمان کاهش یافت ($P=0.001$). به علاوه، تعداد میانگین اجابت مزاج شل / آبکی پس از درمان در گروه مداخله کم تر از گروه کنترل بود ($P=0.001$).

گیرد نشان می دهد. در مطالعه ی ما ۱۰ بیمار در هر گروه به علت عدم پیگیری و ابتلا به اسهال باکتریایی برای آنالیز کنار گذاشته شدند. با توجه به این که تعداد کنار گذاشته شده ها در هر دو گروه مشابه بود و جا به جایی در درمان معین میان آن ها وجود نداشت، ما فرض کردیم که تحلیل بر اساس پروتکل ممکن است تأثیر عمده ای بر نتایج مطالعه نداشته باشد.

نتیجه گیری

با توجه به تمایل کنونی مردم به طب سنتی و کاربرد درمان های گیاهی، یافته های مطالعه ی حاضر نشان می دهد که بهره گیری از قرص جای سیاه در کنار داروهای رایج برای درمان اسهال حاد غیر باکتریایی مؤثر، ارزان و ایمن به نظر می رسد، اما مطالعات بیش تر برای تعمیم این نتایج مورد نیاز است.

در گروه کنترل بود. بنابراین مطالعات آینده می تواند با حجم نمونه بیش تر و با دوزهای مختلف و طراحی دو سویه کور انجام گیرد تا با توجه به کاربرد این داروها نتایج دقیق تری حاصل شود. اگرچه تفاوت مختصری میان این دو گروه بر طبق ناخوشی بیماران در مرحله ی نخست وجود داشت، اما این اختلاف معنادار نبود. هم چنین نمونه گیری از طریق تصادفی سازی انجام شد، بنابراین این تفاوت ها اثری بر روایی نتایج نمی گذارد. به علاوه، در این مطالعه تحلیل بر اساس پروتکل (per protocol) انجام گرفت. در این تحلیل بیمارانی که از تخصیص اولیه انحراف دارند، کنار گذاشته می شوند. این مسأله می تواند موجب شود این گروه از بیماران دیگر با ویژگی های یکسان مقایسه نشوند. نتایج این تحلیل معمولاً سطح پایین تری از شواهد را ارائه می دهد. از طرف دیگر، اثرات درمان رازمانی که در حالت ایده آل انجام



REFERENCES

1. Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379: 2151–2161.
2. Naghavi M. Mortality Profile for 23 Provinces of Iran (2003) [in Farsi]. Tehran, Iran: Iranian Ministry of Health and Medical Education; 2006.
3. Young M, Wolfheim C, Marsh DR, Hammamy D. World Health Organization/United Nations Children's Fund joint statement on integrated community case management: an equity-focused strategy to improve access to essential treatment services for children. *Am J Trop Med Hyg*. 2012;87(5 suppl):6–10.
4. Asgari Z, Selwyn BJ, Vonville H, DuPont HL. A systematic review of the evidence for use of herbal medicine for the treatment of acute diarrhea. *Natural Prod J*. 2012;2(1):1–8.
5. Rezaei M, Ghafarian Shirazi HR, Karimi Z, Parsa M. The effect of *Mentha longifolia* on children: acute nonbacterial diarrhea in Pars. *J Med Sci (Jahrom Med J)*. 2009;7(1):7–14.
6. Luczaj W, Skrzyszewska E. Antioxidative properties of black tea. *Prev Med*. 2005;40:910–918.
7. Aghili Khorasani Shirazi MH. Makhzan al-Advieh. Tehran, Iran: Iran University of Medical Sciences; 2010.
8. Khare CP. Indian Medicinal Plants. An Illustrated Dictionary. Berlin, Germany: Springer; 2007.
9. Maity S, Vedasiromoni JR, Chaudhuri L, Ganguly DK. Role of reduced glutathione and nitric oxide in the black tea extract-mediated protection against ulcerogen-induced changes in motility and gastric emptying in rats. *Jap J Pharmacol*. 2001;85:358–364.
10. Besra SE, Gomes A, Ganguly DK, Vedasiromoni JR. Antidiarrhoeal activity of hot water extract of black tea (*Camellia sinensis*). *Phytother Res*. 2003;17:380–384.
11. Jafari K, Gharibzadeh S, Faghihi M, Karimian SM, Hamzehloo M, Keshavarz M. Effect of Iranian black tea extract and its isolated Thearubigins on intestinal transient time in mice. *J Kerman Univ Med Sci*. 2006;13(1):37–42.
12. Li B, Jin Y, Xu Y, Wu Y, Xu J, Tu Y. Safety evaluation of tea (*Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze) flower extract: assessment of mutagenicity, and acute and subchronic toxicity in rats. *J Ethnopharmacol*. 2011;133:583–590.
13. Fleming T. PDR for Herbal Medicine (*Camellia Sinensis*, pp. 256–268). Washington, DC: Thomson PDR; 2000.
14. Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bull World Health Organ*. 2003; 81:197–204.
15. Bhutta ZA. Acute gastroenteritis in children. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2011:1323–1338.
16. Chaudhuri L, Basu S, Seth P, et al. Prokinetic effect of black tea on gastrointestinal motility. *Life Sci*. 2000;66:847–854.
17. Bruins MJ, Vente-Spreuwerberg MA, Smits CH, Frenken LG. Black tea reduces diarrhoea prevalence but decreases growth performance in enterotoxigenic *Escherichia coli*-infected post-weaning piglets. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2011; 95:388–398.
18. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Use of probiotics in children with acute diarrhea. *Paediatr Drugs*. 2005;7:111–122.

اثربخشی عصاره ی کامل شیرین بیان در بهبود عصبی بیماران پس از سکته ی مغزی ایسکمیک حاد

Efficacy of whole extract of licorice in neurological improvement
of patients after acute ischemic stroke

Journal of Herbal Medicine (2015).

Parsa Ravanfar, Golnaz Namazi, Mahsa Atigh, Shaghayegh Zafarmand, Sadegh Izadi, Afshin Borhani Haghighi.

ترجمه: دکتر وحید تفضلی

چکیده

هدف: ریشه ی شیرین بیان حاوی چندین ترکیب محافظ عصب است که در تحقیقات پیشین گزارش شده است. بر این اساس، فواید آن در درمان سکته ی ایسکمیک حاد که انتخاب های درمانی محدودی دارد، بررسی گردید.

طراحی: کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده و دو سویه کور کنترل شده با دارونما.

گروه هدف: هفتاد و پنج بیمار پذیرش شده در بخش اورژانس بیمارستان نمازی دانشگاه علوم پزشکی شیراز با تشخیص سکته ی ایسکمیک حاد.

مداخله: بیماران به طور تصادفی کپسول های حاوی عصاره ی ۴۵۰ یا ۹۰۰ میلی گرم شیرین بیان یا دارونما به صورت خوراکی سه بار در روز و به مدت ۷ روز دریافت کردند. نمرات مقیاس سکته مؤسسه ی ملی سلامت (NIHSS) و مقیاس تغییر یافته ی رنکین (MRS) دو گروه مطالعه و کنترل با یکدیگر مقایسه شد.

نتایج: میانگین نمرات NIHSS در گروه ۴۵۰ و ۹۰۰ میلی گرم پس از ۳ ماه به ترتیب از نمره ی اولیه ۱۰/۶۸ و ۱۰/۴۴ به ۶/۴ و ۵/۴۸ کاهش یافت، در حالی که در گروه کنترل از ۸/۳۶ به ۵/۶۴ تغییر یافت. کاهش NIHSS به طور معناداری در گروه های درمان شده با شیرین بیان نسبت به گروه کنترل بیش تر بود. به طور مشابه کاهش MRS در گروه های درمان شده با شیرین بیان (۴/۲-۲/۹) در گروه ۴۵۰ میلی گرم و ۴/۴-۲/۸ در گروه ۹۰۰ میلی گرم) در مقایسه با گروه کنترل (۳/۹-۲/۸) بیش تر بود. دوز بیش از حد شیرین بیان در هیچ یک از شرکت کنندگان عوارض جانبی نداشت.

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه تأثیر مفید عصاره ی کامل شیرین بیان در بهبود عصبی بیماران مبتلا به سکته ی ایسکمیک حاد را تأیید می کند. شیرین بیان می تواند به عنوان یک دارو برای درمان عوارض ناخواسته ی ناشی از سکته ی ایسکمیک حاد مد نظر قرار گیرد.

واژه های کلیدی: شیرین بیان، گلسترزیک اسید، سکته ی ایسکمیک، حاد



دکتر ناهید اشجع زاده
متخصص بیماری های اعصاب
دانشیار گروه نورولوژی
دانشگاه علوم پزشکی شیراز



مطالعات نشان می دهند که حدود ۷۵ درصد از بیماران سکته ی مغزی به نحوی ناتوان شده که قادر به ادامه ی فعالیت های شغلی نخواهند شد.^۵ از این رو، مطالعاتی که مبتنی بر شناسایی سایر روش های درمانی جهت هر چه کمتر شدن عوارض و ناتوانایی های بیماران مبتلا به استروک باشند، بسیار ارزشمند هستند. پژوهش حاضر که در ارتباط با اثر داروی گیاهی شیرین بیان در بیماران مبتلا به سکته ی مغزی ایسکمیک است، از این نظر که روش درمانی در دسترس کم عارضه و ارزان را جهت کاهش عوارض یکی از شایع ترین و ناتوان کننده ترین بیماری های بشری مطرح می کند، بسیار ارزشمند و در خور تقدیر است. با این حال، همان گونه که در متن مقاله در قالب محدودیت های این تحقیق به درستی اشاره شده است، تکرار پژوهش با جمعیت بیش تر و نشان دادن اثر درمانی با کمک روش های تصویر برداری توصیه می شود.

بیماری های سربرواسکولار یا استروک دومین علت مرگ و میر بعد از بیماری های عروق کرونر به شمار می روند.^۱ این بیماری ها به دو دسته ی ایسکمیک و هموراژیک تقسیم می شوند. علل ایسکمی شایع تر است، به طوری که در حدود ۷۸ درصد از موارد سکته های مغزی ناشی از ایجاد ایسکمی در نسوج مغزی^۲ و در سایر موارد به دلیل خونریزی مغزی است. از نظر درمانی تجویز داروهای ضد پلاکتی (مانند آسپیرین) و یا داروهای ضد انعقاد خون (مانند وارفارین) درمان کلاسیک سکته های ایسکمیک هستند.^۳ هم چنین در سال های اخیر استفاده از روش های جدید درمانی مانند حل کردن لخته در ساعات اولیه، بروز توسط داروی آرتی پی ای (ترمبولیز) و یا برداشتن مکانیکی لخته (ترمبکتومی) منجر به تغییرات قابل ملاحظه ای در روند درمانی این بیماری شده است.^۴ با این حال و علی رغم پیشرفت های درمانی ذکر شده،

منابع:

1. "Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013." Lancet. 385:117-71.
2. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM (May 2008). "Stroke". Lancet. 371 (9624):1612-23.
3. Rothwell, Peter M; Algra, Ale; Chen, Zhengming; Diener, Hans-Christoph; Norrving, Bo; Mehta, Ziyah (May 2016). "Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials". The Lancet. 388:365-375.
4. Wardlaw, JM; Murray, V; Berge, E; del Zoppo, GJ (Jul 29, 2014). "Thrombolysis for acute ischaemic stroke." The Cochrane database of systematic reviews.
5. Coffey C. Edward; Cummings Jeffrey L; Starkstein Sergio; Robinson Robert (2000). Stroke - the American Psychiatric Press Textbook of Geriatric Neuropsychiatry (Second ed.). Washington DC: American Psychiatric Press. pp. 601-617.

۱- مقدمه

سکته ی مغزی یکی از عوامل منجر به مرگ و ناتوانی در کشورهای توسعه یافته و هم چنین در حال توسعه است.^{۴،۲۷} سکته های مغزی را می توان از نظر واقعه ی آسیب زای عمده ی آن ها به ایسکمیک و هموراژیک تقسیم بندی کرد، که نوع ایسکمیک عامل ۸۰ درصد تمام موارد سکته ی مغزی قلمداد می شود. در یک سکته ی ایسکمیک، انسداد یک شریان منجر به آسیب هیپوکسیک به ناحیه ای از بافت مغزی که از طریق همان شریان خون رسانی می شده می گردد.^{۵،۲۷} به علت عدم توانایی خود بازسازی بافت عصبی، آسیب تثبیت شده غیر قابل برگشت خواهد بود. بلافاصله پس از یک سکته ی ایسکمیک، برقراری مجدد خون رسانی در طی یک دوره ی سه ساعته پیش از رخ دادن آسیب دائمی ضروری است. تنها راهکار استاندارد و تأیید شده ی در دسترس جهت برقراری مجدد خون رسانی ناحیه ی ایسکمیک، تخریب لخته به کمک فعال کننده ی پلاسمینوژن بافتی نوترکیب (rtPA) می باشد.^{۲۷،۳۰} هرچند این روش مؤثر است، اما مسایلی نظیر خون ریزی داخل جمجمه ای و بازه ی درمانی کوچک درباره ی آن مطرح است.^{۱۱} بنابراین یافتن داروهای محافظ عصب مؤثر برای بیمارانی که ترومبولیز برای آن ها ممنوع یا دشوار است، در دنیای پزشکی عروق مغزی الزامی به نظر می رسد.

ریشه ی گیاه شیرین بیان با نام علمی *Glycyrrhiza glabra* L. از نظر تاریخی به عنوان یک داروی گیاهی کاربرد داشته است. *G. glabra* L. یک گیاه پایا متعلق به خانواده فاباسه است. منشأ بومی شیرین بیان آسیای غربی، آفریقای شمالی و اوراسیا است و به طور وسیعی در شرق می روید. بهترین شرایط رویش این گیاه اقلیم خشک و نیمه گرمسیری با تابش کامل آفتاب، آب رسانی خوب و خاک غنی از نیتروژن است. شیرین بیان تا ارتفاع ۱-۲ متر رشد می کند و ساقه های زیرزمینی دارد. ریشه های آن پر انشعاب هستند و به صورت افقی در زیر زمین رشد می کنند. ریزوم ها و ریشه ها دارای مواد فعال بیوشیمیایی از جمله گلیسیریزین (عامل مزه شیرین) و فلاونوئیدها

(عامل رنگ زرد مقاطع ریشه) هستند.^{۲۲} این مواد فعال به طور وسیعی از نظر اثرات فارماکولوژیک و پزشکی در مدل های حیوانی و مطالعات انسانی بررسی شده اند.^۸ گلیسیریزیک اسید یک تری ترین متشکل از دو مولکول فعال کونژوگه گلوکونیک اسید و گلیسیرتینیک اسید می باشد. هر سه عامل از نظر متابولیسمی فعال هستند و دارای خواص ضد التهابی، ضد ویروسی و آنتی اکسیدانی هستند.^{۱۹} گلیسیریزیک اسید اثر ضد التهابی خود را از طریق مهار necrosis factor-kB که جزء کلیدی پاسخ التهابی ایجاد شده توسط پلی ساکراید است، انجام می دهد.^{۲۹} گلیسیریزیک اسید یک عامل محافظ عصب قوی نیز می باشد، که از بافت عصبی در برابر آسیب هیپوکسیک در محیط آزمایشگاهی به وسیله ی تنظیم مسیر PI3K/Akt^{۱۳} و مهار مسیر HMGB1^{۱۶} نورو توکسیک عمل می کند. فلاونوئیدهای موجود در ریشه ی شیرین بیان شامل لیکویریتین، ایزولیکویریتین، ایزوفلاونوئیدها و گلابریدین می شود. گزارش شده است که فلاونوئیدها دارای اثرات محافظ عصب در موش زنده هستند.^{۳۴} مطالعات برون جاننداری (*in vitro*) با مهار سیتوتوکسیسمی به واسطه ی گلو تانات پس از آسیب هیپوکسیک به بافت عصبی، اثر لیکویریتین^{۳۲} و ایزولیکویریتین^{۳۱} را به عنوان اثر حفاظت نورو نی نشان داده اند.

۱-۱- فرضیه

مدت کوتاهی پس از انسداد شریان تغذیه کننده ی یک ناحیه از مغز، هسته ای از انفارکتوس شکل می گیرد که آن را یک ناحیه ی بزرگ تر از هیپوکسی که پنومبرال نامیده می شود، در بر می گیرد. ناحیه ی پنومبرال، استرس هیپوکسیک برای ایجاد مرگ فوری سلولی کافی نیست، اما باعث اختلال در توانایی نورو ن ها برای حفظ غشا و در نتیجه از دست رفتن یکپارچگی غشایی می گردد. در صورت برقراری مجدد جریان خون به صورت فوری، این سلول ها می توانند نجات یابند و عملکرد طبیعی خود را از سر بگیرند، اما در صورت تداوم ایسکمیک، چندین آبشار التهاب، استرس اکسیداتیو و ادم بافتی نتیجه ی مرگ سلول پنومبرالی است که منجر به ایجاد یک ناحیه ی بزرگ تر انفارکتوس می گردد.^{۲۴} نویسندگان این مقاله بر این باور بودند که چون گلیسیریزیک اسید و فلاونوئیدها اثرات حفاظت عصبی خود را از طریق مهار مسیر مشابه آسیب عصبی مسئول نورو توکسیسمی ایسکمیک در ناحیه ی پنومبرال نشان داده اند، پس عصاره ی ریشه شیرین بیان نیز در صورتی که به موقع (پیش از وقایع نورو توکسیک آسیب زنده به سلول های ناحیه ی پنومبرال) تجویز شود، می تواند منجر به بهبود بالینی بیماران مبتلا به سکته ی ایسکمیک حاد گردد. مطالعه ی حاضر به صورت یک کار آزمایشی بالینی تصادفی سازی



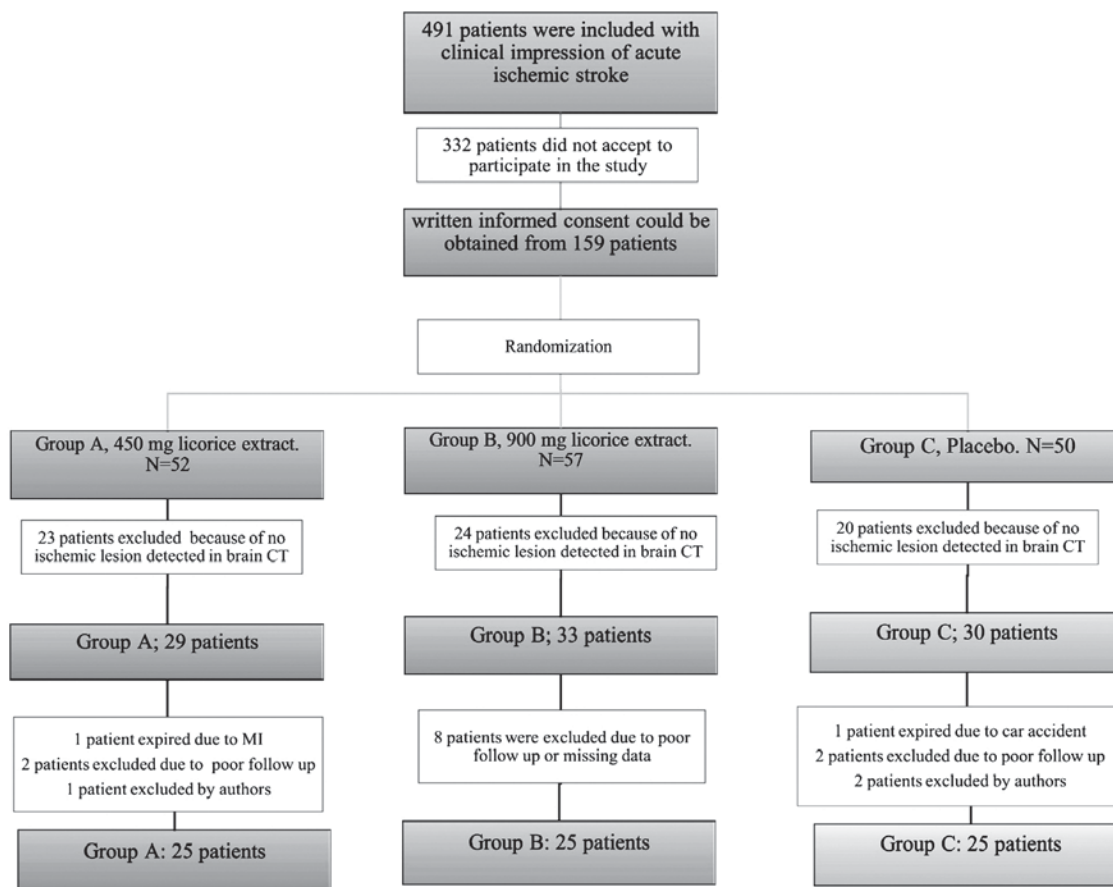


Fig. 1. CONSORT flow diagram for patient enrollment.

چون سمیت مصرف شیرین بیان عمدتاً ناشی از محتوای گلیسیریزیک اسید آن است^۳، کپسول های تهیه شده به منظور تعیین میزان این ماده آنالیز شدند. هر دو کپسول (۴۵۰ و ۹۰۰ میلی گرمی) با منبع یکسانی از عصاره ی خشک شیرین بیان پر شدند. آنالیز HPLC صد کپسول نشان داد که همه دارای ارزش میانگین ۷/۸۵ درصد ماده اسید گلیسیریزیک هستند که میزان آن در کپسول ۴۵۰ و ۹۰۰ میلی گرمی به ترتیب ۳/۳۵ و ۶/۷۰ میلی گرم می باشد. سطح عدم مشاهده ی عارضه (NOAEL) برای مصرف گلیسیریزیک اسید در مطالعات پیشین ۲۱۷ میلی گرم در روز گزارش شده است^۳، که مشخص می کند میزان دریافت روزانه ی شیرین بیان در این مطالعه در محدوده ی ایمن بوده است.

جعبه های دارو حاوی عصاره ی کامل ۴۵۰ یا ۹۰۰ میلی گرم شیرین بیان یا کپسول های پر شده با Avicel (پودر سلولزی میکرو کریستال به عنوان یک پر کننده ی خنثی) بودند. هر جعبه شامل ۲۱ کپسول بود که سه بار در روز به مدت یک هفته استفاده می شد. بسته های کپسول طبق یک جدول اعداد تصادفی تولید شده با رایانه کدگذاری شدند. تمام جعبه های دارو حاوی کپسول هایی با رنگ، شکل و اندازه ی یکسان بودند. مجریان

شده و شاهددار طراحی گردید تا اثر بخشی تجویز خوراکی شیرین بیان را در بهبود نقایص نورولوژیک پس از یک سکته ایسکمیک حاد بررسی کند.

۲- مواد و روش ها

۲-۱- تهیه ی داروها و تصادفی سازی

در این مطالعه ریشه ی شیرین بیان از شرکت شیرین دارو شیراز خریداری شد. جهت تهیه ی عصاره ی شیرین بیان به شکل پودر، این ریشه ها ابتدا خشک و سپس در حد ۰/۱ میلی متر آسیاب شدند. به هر ۱۰۰ گرم پودر شیرین بیان میزان ۱۰۰۰ میلی لیتر آب مقطر اضافه شد و این مخلوط در فشار ۵ اتمسفر و دمای ۸۰ درجه ی سانتی گراد به مدت ۳۰ دقیقه حرارت داده شد. محلول حاصل صاف شد تا ذرات جامد حذف شوند و به نسبت ۱/۴۰ حجمی غلیظ شد. سپس عصاره ی تغلیظ شده به صورت اسیری خشک شد تا پودر عصاره ی لازم برای پر کردن کپسول های مورد استفاده در مطالعه به دست آید. با توجه به هدف مطالعه، کپسول هایی با ظاهر یکسان از عصاره ی شیرین بیان حاوی ۴۵۰ و ۹۰۰ میلی گرم از پودر عصاره ی شیرین بیان تغلیظ شده استفاده شد.

طرح از گروه بندی کدها بی خبر بودند و تنها داروساز ناظر مطالعه آگاه بود. کدها تا پایان کامل آنالیز باز نشدند.



- فیبریلسیون دهلیزی یا دیگر تاکی / برادی آریتمی ها در زمان گروه بندی یا در میانه ی مطالعه.
- میزان برون ده قلبی کمتر از ۴۵ درصد.
- پتاسیم کمتر از ۴ میلی اکسی والان در شروع سکت.
- بدخیمی یا وضعیت پیش بدخیمی در طی ۵ روز.
- انفارکتوس میوکارد در ماه گذشته.
- بیماری کلیوی قابل توجه (کراتینین بالای ۱/۸ میلی گرم بر دسی لیتر).
- بیماری کبدی قابل توجه (بیلی روبین بالای ۲۰ میلی مول بر لیتر).
- بیماری ریوی قابل توجه ($FEV1 < 1.5L$, $pO_2 < 70$ in room air, $pCO_2 > 45$).
- بیماری روانی نیازمند بستری در بیمارستان.
- دریافت وارفارین.
- دریافت دیگوکسین.
- حاملگی.
- شیردهی.
- عدم امکان پیگیری.

۲-۳- ملاحظات اخلاقی

این مطالعه با تصویب و نظارت کمیته ی اخلاق پژوهش پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز با کد ۹۱-۰۱-۰۱-۴۷۲۱# انجام گرفت. پیامدهای احتمالی مطالعه به تمام بیماران توضیح داده شد و رضایت نامه ی کتبی از بیماران و اعضای شرکت کننده از خانواده ی آن ها گرفته شد.

این مطالعه در سایت ثبت کارآزمایی های بالینی ایالات متحده ی امریکا با کد NCT02473458 ثبت شد.

۲-۴- دستورالعمل مطالعه

برای هر بیماری که وارد مطالعه شد، یک پروفایل شامل یک فرم جمع آوری داده تکمیل گردید. در این فرم ها اطلاعات زیر درخواست شده بود:

الف) اطلاعات جمعیت شناختی و تماس.

ب) چک لیست معیارهای ورود و خروج.

ج) وضعیت های زمینه ساز سکت (دیابت شیرین، پرفشاری خون، سیگار کشیدن و کلسترول بالای خون).

د) ارزیابی اولیه ی پزشک شامل علائم حیاتی، نمرات NIHSS و MRS، متغیرهای آزمایشگاهی اولیه و نتایج سی تی اسکن.

ه) ارزیابی های پیگیری (MRS، NIHSS، متغیرهای آزمایشگاهی و علائم حیاتی).

پس از کاربرد برگه های جمع آوری اطلاعات برای ثبت داده های جمعیت شناختی و ارزیابی نورولوژیک اولیه ی هر بیمار، برای آن ها به طور تصادفی تجویز جعبه های داروی تعیین شده به

۲-۲- جمعیت مطالعه

در طی یک دوره ی ۲ ساله از جولای ۲۰۱۲ تا جولای ۲۰۱۴، تمامی بیماران بین ۱۸ تا ۸۵ ساله که با علائم سکت ی ایسکمیک حاد و مقیاس تشخیص سکت در اتاق اورژانس (ROSIER) بالاتر از ۲ به بخش اورژانس نورولوژی بیمارستان نمازی شیراز ارجاع شده بودند، برای شرکت در مطالعه دعوت شدند. بیماران دارای نتیجه ی سی تی اسکن مغزی بدون تشکیل ضایعه ی ایسکمیک مرتبط با تابلوی بالینی اشان از مطالعه خارج شدند. بیماران تنها در صورت داشتن نمرات NIHSS بین ۵ تا ۲۰ با یک نقص حرکتی از ۲ یا بیش تر (از یک دست یا پا) وارد مطالعه شدند.

به منظور روایی بیش تر مطالعه و حذف سایر عوامل تأثیرگذار، نویسندگان این پژوهش معیارهای خروج سخت گیرانه ای را لحاظ نمودند:

- نقص نورولوژیک قبلی مرتبط با بالین یا CVA قبلی.
- خون ریزی داخل جمجمه ای اولیه.
- کما (سطح هوشیاری بیش تر از ۲ در مقیاس NIHSS).
- تست بلع منفی.
- بیماران با سابقه ی عمل همیکرانئوتومی.
- سابقه ی صرع.
- تشنج حین آغاز سکت در بالین.
- فشار سیستولی بالای ۱۶۰ و دیاستولی بالای ۱۱۰ در آغاز سکت (در صورت افزایش فشارخون حین مطالعه طبق دستورالعمل های دارویی کنترل صورت خواهد گرفت).

Table 1

Baseline NIHSS and MRS score before intervention in study groups.

Group	Mean NIHSS on admission (CI: 95%)	Mean MRS score on admission (CI: 95%)
A (450 mg extract)	9.8 (8.2–11.6)	4.1 (3.8–4.4)
B (900 mg extract)	10.1 (8.1–12)	4.3 (3.9–4.7)
C (control)	8.1 (6.5–9.9)	3.8 ± (3.5–4.1)
P-value	0.131	0.149

کمک دیگران با نمره ۴ و بستری و بی اختیاری با نمره ۵ مشخص می گردد.^{۲۵}

۲-۶- روش تحلیل آماری

فرضیات برای ANOVA یک طرفه (تساوی میانگین و واریانس ها) جهت ارزیابی افزایش میانگین در میان گروه های مطالعه و کنترل، ارزیابی و تأیید شد. بهبودی عصبی به عنوان نمره کسب شده (اثر آزمایش) که با اختلاف نمرات NIHSS و MRS بدو ورود و پیگیری بود، سنجیده شد. نمره پیگیری سه ماهه (NIHSS (MRS) - نمره اولیه (NIHSS (MRS) = نمره کسب شده تحلیل مشابهی برای تعیین معناداری واریانس میانگین های بین گروه ها با توجه به نمرات اولیه MRS و NIHSS انجام شد. مفروضات آنالیز واریانس با اندازه گیری های مکرر (تست اسفروسیتی)، تغییرات سدیم، پتاسیم، قند، اوره سرم و فشار خون بود، که مورد ارزیابی قرار گرفتند و ثبت شدند. معناداری آماری به عنوان p -value کمتر از ۰/۰۵ برای هر تست لحاظ شد و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۸ انجام گرفت.

۳- نتایج

۳-۱- جمعیت مورد مطالعه

در مجموع، ۴۹۱ بیمار با ارزیابی بالینی پیشنهاد دهنده سکته ی حاد با توجه به معیارهای خروج بررسی شدند. تنها ۱۵۹ بیمار معیارهای ورود را داشتند که وارد مطالعه شدند. شصت و هفت بیمار به علت عدم داشتن یافته سی تی اسکن مرتبط با ارزیابی بالینی حذف شدند. ده بیمار پس از ترخیص از بیمارستان به دلیل عدم امکان مراجعه و پیگیری از مطالعه خارج شدند. دو بیمار در طول دوره ی پیگیری در اثر تروما و انفارکتوس قلبی فوت کردند. دو بیمار به علت داده های آزمایشگاهی و چارت علایم حیاتی ناقص در دوره ی بستری در بیمارستان کنار گذاشته شدند. داده های پزشکی کامل و ارزیابی های پیگیری برای ۷۸ بیمار جهت تحلیل آماری در دسترس بود. سه بیمار از گروه A و C

وسیله ی کدهای اختصاصی انجام شد. این کدها در پروفایل هر بیمار وارد شد.

کپسول ها برای مصرف خوراکی ۳ بار در روز به مدت یک هفته تجویز شدند. به بیماران در صورت ترخیص از بیمارستان پیش از پایان کارآزمایی، آموزش شیوه ی مصرف کپسول ها در خانه داده می شد. در طی زمان بستری در بیمارستان، فشارخون، قند خون، سدیم و پتاسیم سرم و نیتروژن اوره خون (BUN) ۴ بار در روز جهت تعیین هرگونه اثرات زیان آور درمان اندازه گیری می شد. این اندازه گیری های متوالی جهت پایش هر تغییر قابل توجه در طی درمان (عوارض محتمل شیرین بیان شامل هایپرگلیسمی، هایپرکالمی، هیپوناترمی و فشار خون بالا) در پروفایل هر بیمار ثبت می شد.

۲-۵- سنجش پیامد

ارزیابی وضعیت نورولوژیک بیماران به کمک نمرات MRS به عنوان ابزار مورد پذیرش جهانی جهت ارزیابی نقایص عصبی در بیماران مبتلا به سکته صورت گرفت^{۲،۱۴}. این نمرات در بدو ورود، هنگام ترخیص و در ویزیت پیگیری سه ماه پس از وقوع سکته اندازه گیری شدند.

NIHSS یک سامانه ی جامع ارزیابی سکته با نمرات از ۰ تا ۴۲ است. NIHSS چندین مؤلفه از وضعیت عصبی شامل وضعیت هوشیاری، عملکرد بینایی و وجود انحراف مردمک، سیستم حرکتی صورت و اندام ها، نحوه ی راه رفتن، مهارت های عملکرد حسی و تکلم را ارزیابی می نماید. نمرات بین ۰ تا ۴ نشانگر سکته ی خفیف و نمرات ۵ تا ۲۰ مرتبط با سکته ی متوسط و متوسط تا شدید است. نمرات بالاتر از ۲۰ نمایان گر ناتوانی شدید است.^۱

MRS ابزار کیفی تری است که دارای ۷ مرحله جهت ارزیابی بیماران سکته ای است، به طوری که نمره ۰ به فرد کاملاً سالم داده می شود. نمره ۶ فرد فوت شده را نشان می دهد. عدم توانایی در انجام فعالیت روزمره با نمرات ۱ و ۲، راه رفتن بدون

Table 2

Initial, follow-up, and gain scores of MRS and NIHSS in study groups.

Group	Initial NIHSS (95% CI)	Follow up NIHSS (95% CI)	Gain score (95% CI)	P-value for pairwise comparison of gain scores	Initial MRS (95% CI)	Follow up MRS (95% CI)	Gain score (95% CI)	P-value for pairwise comparison of gain scores
A (450 mg extract)	10.68 (8.77–12.59)	6.4 (4.55–8.25)	4.3 (3.4–5.1)	B: 0.298 C: 0.019	4.2 (3.8–4.5)	2.9 (2.2–3.5)	1.3 (0.8–1.8)	B: 0.570 C: 0.570
B (900 mg extract)	10.44 (8.54–12.34)	5.48 (3.88–7.1)	5 (3.8–6.1)	A: 0.298 C: 0.001	4.4 (4–4.7)	2.8 (2.1–3.5)	1.5 (0.9–2.1)	A: 0.57 C: 0.257
C (control)	8.36 ± (6.71–10.01)	5.64 (3.76–7.5)	2.7 (2–3.5)	A: 0.019 B: 0.001	3.9 ± (3.6–4.2)	2.8 ± (2.1–3.5)	1.1 (0.6–1.6)	A: 0.570 B: 0.257

Table 3
Changes in serum sodium, potassium, BUN, blood sugar and blood pressure between the groups.

Variable	Mean in first day of treatment	Mean in second day of treatment	Mean in third day of treatment	P-value for repeated measured test
Serum Na	Control group: 140.3 450 mg group: 140.7 900 mg group: 139.1	Control group: 140.6 450 mg group: 140 900 mg group: 138.9	Control group: 140.8 450 mg group: 139.7 900 mg group: 139.2	0.731
Serum K	Control group: 4.2 450 mg group: 4.2 900 mg group: 4.1	Control group: 4.1 450 mg group: 4.1 900 mg group: 4.2	Control group: 4.2 450 mg group: 4.2 900 mg group: 4.3	0.565
Blood urea nitrogen	Control group: 16.4 450 mg group: 18.3 900 mg group: 17.3	Control group: 16.4 450 mg group: 19.8 900 mg group: 19	Control group: 16 450 mg group: 20.6 900 mg group: 20.6	0.491
Blood sugar	Control group: 112.5 450 mg group: 123.1 900 mg group: 122	Control group: 118.8 450 mg group: 152.2 900 mg group: 123.7	Control group: 114.8 450 mg group: 153 900 mg group: 129.3	0.641
Systolic blood pressure	Control group: 131.4 450 mg group: 129.8 900 mg group: 140.7	Control group: 130 450 mg group: 133 900 mg group: 132.6	Control group: 126.8 450 mg group: 137 900 mg group: 135.2	0.220
Diastolic blood pressure	Control group: 78.5 450 mg group: 76.4 900 mg group: 85.6	Control group: 80.7 450 mg group: 85 900 mg group: 83.1	Control group: 78.6 450 mg group: 89 900 mg group: 81	0.591

تحلیل آماری سنجش های تکرار شده ی سدیم، پتاسیم، اوره، قند سرم و فشارخون میان گروه ها در طول دوره ی بستری در بیمارستان را نشان می دهد. عوارض دوز بالای شیرین بیان شامل هایپرگلیسمی، پرفشاری خون، هایپوکالمی و هایپرناترمی در هیچ یک از بیماران دیده نشد.

۴- بحث

بر اساس بررسی های انجام شده، مطالعه ی حاضر اولین پژوهش انسانی در جهت بررسی اثربخشی تجویز اولیه ی عصاره ی خوراکی شیرین بیان در بیماران مبتلا به سکنه ی حاد ایسکمیک است. عصاره ی شیرین بیان به شکل ۴۵۰ و ۹۰۰ میلی گرم سه بار در روز به مدت یک هفته برای بیماران تجویز شد. نتایج در بیمارانی که عصاره های کامل ۴۵۰ و ۹۰۰ میلی گرم شیرین بیان را از ۲۴ ساعت اول سکنه ی ایسکمیک دریافت نموده بودند، بهبود عصبی معنادارتری (بر مبنای نمرات NIHSS) را پس از سه ماه مصرف نشان داد. بهبود بیمارانی که کپسول های ۹۰۰ میلی گرم شیرین بیان را دریافت کرده بودند، بیش تر از دریافت کنندگان کپسول های ۴۵۰ میلی گرم بود. با این وجود، این اختلاف به حد معناداری آماری که بتواند اثربخشی وابسته به دوز این داروی جدید را مطرح کند نبود. از نظر سنجش MRS، بهبود عصبی بیماران در گروه ۹۰۰ میلی گرم بیش تر از گروه ۴۵۰ میلی گرم بود و در گروه ۴۵۰ میلی گرمی بالاتر از گروه دارونما بود. با این وجود، هیچ یک از مقایسه های جفتی و آنالیز واریانس یک طرفه به حد معناداری آماری نرسید. عدم معناداری بهبود سنجش شده با MRS می تواند به این دلیل باشد که MRS یک مقیاس کیفی ۷ سطحی است، که ممکن است در آن بسیاری از بیماران با درجات مختلف اختلال در یک سطح قرار بگیرند. یک جمعیت مطالعه ی بزرگ تر می تواند تأثیر مقیاس باریک MRS بر پیامد آماری را کاهش دهد.

جزء عمده ی شیرین بیان که در مقالات عامل عوارض احتمالی نظیر هایپوناترمی، هایپرکالمی، فشارخون بالا و هایپرگلیسمی

به منظور یکسان سازی اندازه ی گروه ها از سوی نویسندگان حذف شدند (شکل ۱).

جمعیت مطالعه را ۷۵ بیمار که در ۳ گروه با تعداد مساوی توزیع شده بودند (۲۵ بیمار در هر گروه) تشکیل دادند:

گروه A: گروه دریافت کننده ی عصاره ی ۴۵۰ میلی گرمی شیرین بیان.

گروه B: گروه دریافت کننده ی عصاره ی ۹۰۰ میلی گرمی شیرین بیان.

گروه C: گروه کنترل دریافت کننده ی دارونما.

جمعیت مطالعه متشکل از ۴۸ مرد (۶۴ درصد) و ۲۷ زن (۳۶ درصد) با میانگین سنی ۶۵/۷ سال بود. گروه A و گروه B هیچ اختلاف معنادار سنی (p -value: 0.609 & 0.261 به ترتیب) و جنسیتی (p -value: 1 & 1 به ترتیب) با گروه کنترل نداشتند. هیچ اختلاف معناداری میان گروه های مطالعه طبق NIHSS پیش از مطالعه وجود نداشت. نمره MRS گروه B بالاتر از گروه کنترل بود (جدول ۱).

جدول ۲ نمرات اولیه، پیگیری و کسب شده MRS و NIHSS را در گروه های مطالعه نشان می دهد. نمرات کسب شده NIHSS در گروه مورد معنادارتر از گروه شاهد بود ($P=0.003$)، اما هیچ اختلاف معناداری در نمرات بهره MRS میان سه گروه مشاهده نشد ($P=0.524$).

۲-۳- تحمل پذیری

هیچ یک از بیماران شکایتی از دشواری تحمل دریافت خوراکی عصاره ی شیرین بیان با دوز تجویز شده نداشتند.

۳-۳- ایمنی

در طول دوره ی پیگیری، یک بیمار از گروه B در اثر ایست قلبی ۲ ماه پس از درمان و یک بیمار دیگر از گروه دارونما در اثر سانحه ی رانندگی فوت شدند. هیچ ناتوانی یا مرگی در طول مداخله یا خود سکنه مشاهده نشد. جدول شماره ۳ نتایج

در مصرف مزمن دوزهای بالا گزارش شده، گلیسیریزیک اسید است.^{۱۰} در این مطالعه از دوزهایی استفاده شد که پایین تر از محدوده های ایمن توصیف شده در مطالعات پیشین (۲۱۷ میلی گرم) بود.^۳ هیچ یک از بیمارانی که دوزهای ۴۵۰ یا ۹۰۰ میلی گرمی شیرین بیان دریافت کرده بودند، مبتلا به هیچ یک از عوارض مذکور نشدند. با توجه به این که مطالعات پیشین مرتبط با عوارض گلیسیریزیک اسید در مصرف مزمن دوزهای بالای این ماده بوده است، بعید به نظر می رسد که مصرف این دارو تنها برای یک هفته چنین اثراتی داشته باشد.^{۲۲،۲۸}

۱-۴- ارتباط پاتوفیزیولوژی

پس از یک سکته ی ایسکمیک، پیشگیری از انفارکتوس ناحیه ی پنومبرال می تواند اختلال عصبی دائمی را کاهش دهد. مهم ترین عامل آسیب عصبی ناحیه ی پنومبرال آبشاری از مسیرهای التهابی است که در نهایت منجر به آسیب سلولی می گردد.^{۹،۱۸} گزارش شده است که التهاب با واسطه ی دو مسیر عمده یعنی سیتوتوکسیتی القا شده با گلو تامات و مسیر HMGB1 ایجاد می شود.^{۲۱،۲۳}

این مطالعه بر مبنای شواهد موجود از اثر محافظت عصبی چندین جزء فعال یافت شده در عصاره ی شیرین بیان شامل گلیسیریزیک اسید، لیکویریتین، ایزو لیکویریتین و گلابریدین انجام گرفت.^{۱۲،۱۷} مشخص شده است که گلسریریزیک اسید و متابولیت های آن اکزیتوتوکسیسیته با واسطه گلو تامات-NMDA، بروز HMGB1 (یک محرک آبشار التهابی) و آپوپتوز القا شده میتوکندری را مهار و به همین دلیل پاسخ التهابی پس از وقوع ایسکمیک را متوقف می نماید.^{۷،۱۳،۱۵،۲۰} در مطالعه ی انجام شده توسط وانگ و همکارانش در سال ۲۰۱۱، گزارش شده است که گلیسیریزین و متابولیت های فعال آن فعال سازی القا شده با LPS ماکروفاژها و التهاب را از طریق مهار فعال سازی NF-kappa B و فسفواپونوسیتید-۳-کیناز (PI3K) که منجر به کاهش تولید فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF-alpha) القا شده با LPS، اینترلوکین ۶-IL-1beta (IL-6) می شود، کاهش می دهد. ترکیبات خانواده ی فلاونوئید در عصاره ی ریشه ی شیرین بیان شامل ایزولیکویریتین، لیکویریتین، لیکویریتین و گلابریدین می شود، که به طور جداگانه خالص سازی و از نظر نقش داشتن در محافظت از خطوط سلول عصبی در برابر آسیب سلولی القا شده با گلو تامات بررسی شده اند.^{۲۶،۳۱،۳۲} هم چنین گزارش شده است که لیکویریتین یک نقش حیاتی در بازسازی آکسونال و ترمیم بافت عصبی ایفا می کند.^۶

علاوه بر مطالعات آزمایشگاهی که تأثیر محافظت عصبی اجزای فعال شیرین بیان را اثبات نموده اند، مطالعات حیوانی نیز در نشان دادن ناحیه ی انفارکت که قابل تشخیص بزرگ در مغز موش صحرایی پس از انسداد موقت شریان مغزی میانی موفق بوده اند.

در سال ۲۰۰۸ یو و همکارانش اثر تزریق داخل صفاقی گلابریدین پس از انسداد شریان مغزی میانی بر وسعت ناحیه ی انفارکت در موش های صحرایی را بررسی نمودند. در مقایسه با افراد گروه کنترل که هیچ دارویی نگرفته بودند، به طور معناداری ناحیه ی انفارکتوس کوچک تری در گروهی که گلابریدین دریافت نموده بودند، مشاهده شد.^{۳۳} کیم و همکارانش در دو مطالعه ی جداگانه در سال های ۲۰۱۱ و ۲۰۱۲ گزارش کردند که تجویز وریدی گلیسیریزینیک اسید قبل و بعد از انسداد موقت شریان مغزی میانی در موش می تواند به طور معناداری وسعت ناحیه ی انفارکت را در مقایسه با گروه کنترل کاهش دهد.^{۱۵،۱۶} نشان داده شده است که آسیب عصبی ایسکمیک-رپرفیوژن پس از متوقف کردن خون رسانی به طور معناداری در موش هایی که گلیسیریزیک اسید دریافت نموده اند، کاهش یافته است.^{۳۵}

به عنوان اولین مدل انسانی، نویسندگان این پژوهش به طور موفقیت آمیزی اثر مفید عصاره ی شیرین بیان در بهبود بالینی بیماران مبتلا به سکته را نشان دادند. ضعف عمده ی این مطالعه، حجم نمونه کم آن بود. جمعیت کم مطالعه نتیجه ی کم کردن جمعیت اولیه طی مطالعه و هم چنین معیارهای خروج سخت گیرانه ای بود که نویسندگان جهت ایمنی حداکثر اعمال نمودند. چون تنها شکل در دسترس شیرین بیان فرم خوراکی است، ما تنها بیمارانی که NIHSS بین ۵ تا ۲۰ و رفلکس بلع سالم داشتند را وارد مطالعه کردیم. بنابراین بیماران شدیداً ناتوان (کسانی که باور بر این است که اثر بیش تری از درمان محافظت عصب می گیرند) وارد مطالعه نشدند (زیرا بلع در اغلب بیماران سکته ای با نمرات NIHSS بالا مختل است). آماده سازی و تجویز فرم های داخل وریدی اجزای فعال شیرین بیان برای تحقیقات آتی، دستیابی به نتایج بهتر و دقیق تر را به کمک وارد کردن بیماران ناتوان تر با نمرات NIHSS و MRS بالاتر تضمین می کند.

به دلیل محدودیت های اجرایی نتوانستیم پیامدهای رادیولوژیکی از جمله تصویربرداری دیفیوژن را مورد سنجش قرار دهیم. مطالعات تصویربرداری شواهد بیش تری را برای اثربخشی درمان محافظت عصبی در بیماران سکته ای فراهم می سازد. نویسندگان پیشنهاد می کنند که تحقیقات آتی با استفاده از اندازه ی ناحیه ی انفارکت به عنوان یک سنجش معتبر پیامد جهت ارزیابی حفاظت عصبی انجام شود.

این مطالعه، ایمنی، تحمل پذیری و اثربخشی نسبی عصاره ی شیرین بیان به عنوان یک درمان محافظت عصب در سکته ی ایسکمیک حاد را نشان داد، اما در جهت اعتبار بخشی شیرین بیان یا مشتقات آن در درمان سکته ی حاد، بایستی کارآزمایی های بالینی بزرگ تری انجام شود.



REFERENCES

1. Adams Jr., H.P., Davis, P.H., Leira, E.C., Chang, K.C., Bendixen, B.H., Clarke, W.R., Woolson, R.F., Hansen, M.D., 1999. Baseline Nih stroke scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the trial of org 10172 in acute stroke treatment (toast). *Neurology* 53, 126–131.
2. Banks, J.L., Marotta, C.A., 2007. Outcomes validity and reliability of the modified rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke* 38, 1091–1096.
3. Bernardi, M., D'Intino, P.E., Trevisani, F., Cantelli-Forti, G., Raggi, M.A., Turchetto, E., Gasbarrini, G., 1994. Effects of prolonged ingestion of graded doses of licorice by healthy volunteers. *Life Sci.* 55, 863–872.
4. Borhani-Haghighi, A., Safari, R., Heydari, S.T., Soleimani, F., Sharifian, M., Yektaparast Kashkuli, S., Nayeibi Khayatghuchani, M., Azadi, M., Shariat, A., Safari, A., Bagheri Lankarani, K., Alsheklee, A., Cruz-Flores, S., 2013. Hospital mortality associated with stroke in southern Iran. *Iran J. Med. Sci.* 38, 314–320.
5. Borhani Haghighi, A., Karimi, A.A., Amiri, A., Ghaffarpassand, F., 2010. Knowledge and attitude towards stroke risk factors, warning symptoms and treatment in an Iranian population. *Med. Princ. Pract.* 19, 468–472.
6. Chen, Z.A., Wang, J.L., Liu, R.T., Ren, J.P., Wen, L.Q., Chen, X.J., Bian, G.X., 2009. Liquiritin potentiate neurite outgrowth induced by nerve growth factor in PC12 cells. *Cytotechnology* 60, 125–132.
7. Chheng, J.M., Lin, H.J., Hung, M.S., Lin, Y.R., Chan, M.H., Lin, J.C., 2006. Inhibition of nuclear factor kappaB is associated with neuroprotective effects of glycyrrhizic acid on glutamate-induced excitotoxicity in primary neurons. *Eur. J. Pharmacol.* 547, 10–21.
8. Fiore, C., Eisenhut, M., Ragazzi, E., Zanchin, G., Armanini, D., 2005. A history of the therapeutic use of liquorice in Europe. *J. Ethnopharmacol.* 99, 317–324.
9. Fisher, M., 2004. The ischemic penumbra: identification, evolution and treatment concepts. *Cerebrovasc. Dis.* 17 (Suppl 1), 1–6.
10. Garcia, J.E., Jones, G.S., Acosta, A.A., Wright, G., 1983. Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration: phase I. *Fertil. Steril.* 39, 167–173.
11. Hacke, W., Donnan, G., Fieschi, C., Kaste, M., Von Kummer, R., Broderick, J.P., Brott, T., Frankel, M., Grotta, J.C., Haley Jr., E.C., Kwiatkowski, T., Levine, S.R., Lewandowski, C., LU, M., Lyden, P., Marler, J.R., Patel, S., Tilley, B.C., Albers, G., Bluhmki, E., Wilhelm, M., Hamilton, S., 2004. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of Atlantis, Ecass, and Ninds rt-PA stroke trials. *Lancet* 363, 768–774.
12. Hwang, I.K., Lim, S.S., Choi, K.H., Yoo, K.Y., Shin, H.K., Kim, E.J., Yoon-Park, J.H., Kang, T.C., Kim, Y.S., Kwon, D.Y., Kim, D.W., Moon, W.K., Won, M.H., 2006. Neuroprotective effects of roasted licorice, not raw form, on neuronal injury in gerbil hippocampus after transient forebrain ischemia. *Acta Pharmacol. Sin.* 27, 959–965.
13. Kao, T., Shyu, M., Yen, G., 2009. Neuroprotective effects of glycyrrhizic acid and 18βglycyrrhetic acid in PC12 cells via modulation of the PI3K/Akt pathway. *J. Agric. Food Chem.* 57, 754–761.
14. Kasner, S.E., 2006. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol.* 5, 603–612.
15. Kim, S.W., Jin, Y., Shin, J.H., Kim, I.D., Lee, H.K., Park, S., Han, P.L., Lee, J.K., 2012. Glycyrrhizic acid affords robust neuroprotection in the postischemic brain via anti-inflammatory effect by inhibiting HMGB1 phosphorylation and secretion. *Neurobiol. Dis.* 46, 147–156.
16. Kim, S.W., Lim, C.M., Lee, H.K., Lee, J.K., 2011. The use of Stronger Neo-Minophagen C, a glycyrrhizin-containing preparation, in robust neuroprotection in the postischemic brain. *Anat. Cell Biol.* 44, 304–313.
17. Kong, W., Wen, J., Yang, Y., Qiu, F., Sheng, P., Yang, M., 2014. Simultaneous targeted analysis of five active compounds in licorice by ultra-fast liquid chromatography coupled to hybrid linear-ion trap tandem mass spectrometry. *Analyst* 139, 1883–1894.
18. Lo, E.H., 2008. A new penumbra: transitioning from injury into repair after stroke. *Nat. Med.* 14, 497–500.
19. Ming, L.J., Yin, A.C., 2013. Therapeutic effects of glycyrrhizic acid. *Nat. Prod. C* 8, 415–418.
20. Mollica, L., Marchis, D.E.F., Spitaleri, A., Dallacosta, C., Pennacchini, D., Zamai, M., Agresti, A., Trisciuglio, L., Musco, G., Bianchi, M.E., 2007. Glycyrrhizin binds to high-mobility group box 1 protein and inhibits its cytokine activities. *Chem. Biol.* 14, 431–441.
21. Muhammad, S., Barakat, W., Stoyanov, S., Murikinati, S., Yang, H., Tracey, K.J., Bendszus, M., Rossetti, G., Nawroth, P.P., Bierhaus, A., Schwaninger, M., 2008. The HMGB1 receptor mediates ischemic brain damage. *J. Neurosci.* 28, 12023–12031.
22. Omar, H.R., Komarova, I., E.L.-Ghonemi, M., Fathy, A., Rashad, R., Abdelmalak, H.D., Yerramadha, M.R., Ali, Y., Helal, E., Camporesi, E.M., 2012. Licorice abuse: time to send a warning message. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 3, 125–138.
23. Qiu, J., Xu, J., Zheng, Y., Wei, Y., Zhu, X., Lo, E.H., Moskowitz, M.A., Sims, J.R., 2010. High-mobility group box 1 promotes metalloproteinase-9 upregulation through Toll-like

receptor 4 after cerebral ischemia. Stroke 41, 2077–2082.

24. Ramos–Cabrer, P., Campos, F., Sobrino, T., Castillo, J., 2011. Targeting the ischemic penumbra. Stroke 42, S7–11.

25. Sulter, G., Steen, C., De Keyser, J., 1999. Use of the Barthel index and modified rankin scale in acute stroke trials. Stroke 30, 1538–1541.

26. Teng, L., Men, Q., Lu, J., Xie, J., Wang, Z., Liu, Y., Wang, D., 2014. Liquiritin modulates Erk and Akt/Gsk3 β dependent pathways to protect against glutamate induced cell damage in differentiated PC12 cells. Mol. Med. Rep. 10, 818–824.

27. van der Worp, H.B., van Gijn, J., 2007. Acute ischemic stroke. New Engl. J. Med. 357, 572–579.

28. van Gelderen, C.E., Bijlsma, J.A., van Dokkum, W., Savelkoul, T.J., 2000. Glycyrrhizic acid: the assessment of a no effect level. Hum. Exp. Toxicol. 19, 434–439.

29. Wang, C. Y., Kao, T. C., Lo, W. H., Yen, G. C., 2011. Glycyrrhizic acid and 18 β glycyrrhetic acid modulate lipopolysaccharide–induced inflammatory response by suppression of NF– κ B through PI3 K p110 δ and p110 γ inhibitions. J. Agric. Food Chem. 59, 7726–7733.

30. Wardlaw, J. M., Zoppo, G., Yamaguchi, T., Berge, E., 2003. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst. Rev. (3) Cd000213.

31. Yang, E. J., Min, J. S., Ku, H. Y., Choi, H. S., Park, M. K., Kim, M. K., Son, K. S., Lee, D. S., 2012. Isoliquiritigenin isolated from Glycyrrhiza uralensis protects neuronal cells against glutamate–induced mitochondrial dysfunction. Biochem. Biophys. Res. Commun. 421, 658–664.

32. Yang, E. J., Park, G. H., Song, K. S., 2013. Neuroprotective effects of liquiritigenin isolated from licorice roots on glutamate–induced apoptosis in hippocampal neuronal cells. Neurotoxicology 39, 114–123.

33. Yu, X. Q., Xue, C. C., Zhou, Z. W., Li, C. G., Du, Y. M., Liang, J., Zhou, S. F., 2008. In vitro and in vivo neuroprotective effect and mechanisms of glabridin, a major active isoflavan from Glycyrrhiza glabra (licorice). Life Sci. 82, 68–78.

34. Zeng, L. H., Zhang, H. D., Xu, C. J., Bian, Y. J., Xu, X. J., Xie, Q. M., Zhang, R. H., 2013. Neuroprotective effects of flavonoids extracted from licorice on kainate induced seizure in mice through their antioxidant properties. J. Zhejiang Univ. Sci. B 14, 1004–1012.

35. Zhang, J., Wu, Y., Weng, Z., Zhou, T., Feng, T., Lin, Y., 2014. Glycyrrhizin protects brain against ischemia–reperfusion injury in mice through Hmgb1–Tlr4–IL–17A signaling pathway. Brain Res. 1582, 176–186.



تأثیر تجویز خوراکی صمغ درخت بنه (*Pistacia atlantica Kurdica*) بر ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری در بیماران با علایم سوء هاضمه: یک کار آزمایی بالینی تصادفی سازی شده

The Effect of Oral Administration of *Pistacia atlantica Kurdica* Gum on the
Eradication of *Helicobacter pylori* in Patients with Dyspepsia: A Randomized
Clinical Trial

Global Journal of Health Science (Online Published: July22,2016)

Hamidollah Afrasiabian, Mohammad Hadi Imanieh, Mohammad Ali Nejati & Alireza Salehi.

ترجمه: دکتر حمید ا... افراسیابیان، علیرضا بزرگی

چکیده

عفونت هلیکوباکتر پیلوری یکی از شایع ترین انواع عفونت ها در دنیا است. از این رو، این مطالعه با هدف بررسی عملکرد ضد میکروبی صمغ درخت بنه (*Pistacia atlantica kurdica*) در ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری طراحی گردید. در این کار آزمایی بالینی تصادفی سازی شده، بیمارانی که تست تنفسی اوره آن ها مثبت بود و یا دارای علایم سوء هاضمه بودند، وارد مطالعه شدند. بیماران به طور تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند. گروه A: سه داروی آموکسی سیلین ۵۰۰ میلی گرم دو بار در روز، کلاریترومایسین ۵۰۰ میلی گرم و امپرازول ۲۰ میلی گرم هر کدام دو بار در روز. گروه B: داروهای گروه A به اضافه ی کپسول حاوی یک گرم پودر صمغ بنه دو بار در روز. گروه C: کپسول حاوی یک گرم پودر صمغ بنه دو بار در روز. گروه D: کپسول حاوی یک گرم دارونما دو بار در روز، به مدت ۱۴ روز دریافت کردند. علایم سوء هاضمه قبل و بعد از دوره ی درمان و نتایج تست تنفسی اوره دو روز قبل از شروع مداخلات و ۳۰ روز پس از اتمام آن ها در ۴ گروه مقایسه گردید. بیماران چهار گروه از لحاظ ویژگی های دموگرافیک تفاوت آماری معناداری نداشتند. میزان موارد ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری در گروه A معادل ۱۹/۲۴، در گروه B معادل ۱۸/۲۴، در گروه C معادل ۱۰/۲۳ و در گروه D معادل ۲/۲۴ بود. ریشه کنی در گروه های B و C به طور معناداری از گروه D بیش تر بود (به ترتیب $P=0.025$ و $P=0.006$). بنه به طور معناداری موجب درمان علایم سوء هاضمه و ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری گردید.

واژه های کلیدی: هلیکوباکتر پیلوری، سوء هاضمه، *pistacia atlantica kurdica*، طب سنتی، طب مکمل

مقدمه

عفونت ۵۰ تا ۶۰ درصد کودکان زیر یک سال و تقریباً ۹۰ درصد بالغین در گروه های سنی مختلف را درگیر می کند، در کشورهای در حال توسعه دیده می شود. الگوی دوم در کشورهای پیشرفته دیده می شود، به طوری که عفونت از سن ۲۰ سالگی رو به افزایش رفته و حدود ۴۰ درصد از بالغین را درگیر می کند^۱. در مناطق مختلف ایران، شیوع عفونت هلیکوباکتر

هلیکوباکتر پیلوری با سیل گرم منفی، S شکل، متحرک و بدون اسپور است که جایگاه اصلی آن مخاط معده ی انسان است^۱. عفونت با هلیکوباکتر پیلوری از شایع ترین انواع عفونت ها در دنیا می باشد. به طور کلی دو الگوی اپیدمیولوژیک در ارتباط با عفونت با هلیکوباکتر پیلوری وجود دارد. در الگوی اول که



دکتر سید علیرضا تقوی
فوق تخصص گوارش و کبد
دانشیار گروه داخلی
دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دیدگاه

با آنتی بیوتیک ها سنجیده اند. نتایج به طور واضحی نشان می دهند که ماده ی مورد مطالعه در افزایش ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری تأثیر گذار نبوده است و بنابراین نباید به عنوان یک عامل درمانی در چنین موقعیتی مورد استفاده قرار گیرد.

مادامی که در قسمتی از بحث این مقاله، نویسندگان خود تلاش می کنند تا توضیحات بیش تری برای عدم وجود تأثیرات صمغ بنه ارایه دهند، نتایج مطالعه نیز بایستی "قابل قبول" باشد و به طور واضح بیان گردد.

استفاده از روش های علمی مناسب برای مطالعه ی تأثیر درمان های طب سنتی در خور ستایش است، اما بخشی از این روش های علمی بیان شفاف یافته ها است، نه پرهیز از بیان نتایج منفی و تأکید بسیار زیاد بر نتایج جنبی (به عنوان مثال تأثیر فرضی بر سوء هاضمه).

هلیکوباکتر پیلوری یکی از رایج ترین عفونت های انسانی در جهان است، که نقش اثبات شده ی آن در بیماری زایی بیماری های زخم معده و آدنوکارسینومای معده موجب گردیده تا ریشه کنی آن به عنوان یک هدف مهم مطرح باشد.

متأسفانه ریشه کنی این ارگانیزم به سادگی امکان پذیر نبوده و غالباً نیاز به استفاده ی همزمان از آنتی بیوتیک های مختلف است که همیشه با نتایج رضایت بخش همراه نمی باشد. بنابراین هر تحقیق جدیدی که میزان ریشه کنی آن را افزایش دهد، مورد استقبال است.

بسیار جالب است که شاهد آزمودن درمان ها و باورهای طب سنتی در کار آزمایی های تصادفی سازی شده ی باطراحی مناسب هستیم. نویسندگان در این کار آزمایی با یک طراحی خوب اثربخشی صمغ درخت بنه بر میزان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری را در مقایسه

می باشد. پوشش گیاهی گونه ی *P. atlantica* از جزایر قناری و کشورهای ساحل دریای مدیترانه تا آسیای صغیر، سوریه، قفقاز، ایران، افغانستان و پاکستان ادامه می یابد و در ایران در حد فاصل استان های فارس و خوزستان به صورت انبوه و در دیگر نقاط کشور به صورت پراکنده دیده می شود^{۱۳-۱۱}. در مطالعات پیشین نشان داده شده است که صمغ گونه های بنه بر روی باکتری های مختلف از جمله استرپتوکوکوس موتانس، استافیلوکوکوس اورئوس، سالمونلا انتریتیدیس، باسیلوس سرئوس، اشریشیا کلی و هم چنین هلیکوباکتر پیلوری، اثر باکتریوسیدال دارند^{۱۴}. آلفاپین که یک ترکیب ضد میکروبی بسیار قوی است، با غلظت بسیار بالا در گونه های بنه گزارش شده است^{۱۵}. تأثیر این گونه ها بر ترمیم زخم های گوارشی^{۱۶،۱۷} و هم چنین درمان عفونت های هلیکوباکتر پیلوری^{۱۸} در مطالعات پیشین مطرح شده است. پیش از این، در طب سنتی به نقش *P. atlantica kurdica* در درمان درد های گوارشی، سوء هاضمه و زخم های معده اشاره شده است^{۱۹}. هم چنین در یک مطالعه ی *in-vitro*، تأثیر ضد میکروبی صمغ طبیعی *P. atlantica kurdica* علیه هلیکوباکتر پیلوری اثبات شده و حتی خاصیت ضد میکروبی این گونه بیش تر از *P. lentiscus* گزارش شده است^{۲۰}. با توجه به مشکلات درمان دارویی عفونت هلیکوباکتر پیلوری که پیش تر اشاره شد، هم چنین کمبود مطالعات بالینی در رابطه با مزایای درمان عفونت مذکور با استفاده از صمغ طبیعی *P. atlantica kurdica*، مطالعه ی حاضر به منظور بررسی عملکرد ضد

پیلوری در بالغین بزرگ تر از ۳۵ سال نزدیک به ۹۰ درصد گزارش شده است^۳. هرچند به نظر می رسد که شیوع عفونت با هلیکوباکتر پیلوری در دهه های اخیر سیر نزولی پیدا کرده و انتظار می رود در کشورهای اروپایی تا ۲۵ درصد کاهش یابد^۴، با این حال، از آن جا که هلیکوباکتر پیلوری عامل اصلی طیف گسترده ای از پاتولوژی های معده نظیر زخم معده، گاستریک لنفوم و آدنوکارسینوما است، درمان عفونت های ناشی از آن به عنوان یک معضل مطرح است^۵. عفونت با هلیکوباکتر پیلوری می تواند به شکل سوء هاضمه بروز کند^۶. این سندرم دستگاه گوارش فوقانی، علایمی چون درد، ناراحتی سر دل، احساس پُری، سیری زودرس، تهوع، استفراغ و آروغ زدن را شامل می شود^۷. سوء هاضمه می تواند عملکردی یا ساختاری باشد، که نوع عملکردی آن شایع تر است و در ۲۰ تا ۳۰ درصد افراد دیده می شود^۸. در رابطه با درمان عفونت های هلیکوباکتر پیلوری چهار مشکل اساسی مطرح است. نخست آن که بایستی دو یا سه آنتی بیوتیک به طور همزمان و همراه با یک داروی مهار کننده ی پمپ پروتون استفاده شود. دومین مسأله عوارض داروها است، که بایستی مورد توجه قرار گیرد. آخرین مسأله نیز هزینه ی دارو و در نهایت مشکل مقاومت در مقابل داروهاست، که به سرعت روبه افزایش می باشد^۹. جنس پسته ۱۱ گونه دارد، که *P. atlantica* یکی از آن ها است. این گونه، به صورت درختان کوتاه یا درختچه ای است که یکی از مهم ترین گونه های بنه بوده و دارای ۳ زیر گونه ی *Kurdica*، *Cabulica*، *Mutica* و

۲-۵- مداخلات

بیماران به طور تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند. گروه A: سه داروی آموکسی سیلین ۵۰۰ میلی گرم، کلاریترومایسین ۵۰۰ میلی گرم و امپرازول ۲۰ میلی گرم هر کدام دو بار در روز، گروه B: داروهای گروه A به اضافه ی کپسول حاوی یک گرم پودر صمغ بنه دو بار در روز، گروه C: کپسول حاوی یک گرم پودر صمغ بنه دو بار در روز، گروه D: کپسول حاوی یک گرم دارونما دو بار در روز، به مدت ۱۴ روز دریافت کردند.

۲-۶- متغیرهای مورد مطالعه

جنس و سن بیماران قبل از انجام مداخلات، علایم سوء هاضمه (بر اساس معیارهای رم III^{۱۱} قبل و بعد از مداخلات، نتایج تست تنفسی اوره دو روز پیش از شروع مداخلات و ۳۰ روز پس از اتمام آن ها و هم چنین عوارض ناشی از درمان در هر چهار گروه حین مداخلات و پس از آن ثبت شدند.

۲-۷- تست تنفسی اوره

برای انجام تست تنفسی اوره از کپسول حاوی کربن نشان دار ۱۳ (13) و دستگاه آنالایزر کربن (Fisher analyzer GmbH) استفاده شد. یک مرتبه قبل از خوردن کپسول و نیم ساعت پس از آن، نمونه ی بازدم فرد وارد دستگاه شده و میزان دی اکسید کربن موجود در بازدم سنجیده شده است. مقدار ۱۳ افزایش یافته نشان دهنده ی حضور هلیکوباکتر پیلوری در معده است و میزان عفونت در این دستگاه به صورت $\Delta\text{DOB} = \Delta\text{DOB}_{\text{after trace intake}} - \Delta\text{DOB}_{\text{baseline}}$ بیان می شود. بر این اساس، $\text{DOB} \leq 4\%$ طبیعی و بالای ۴ درصد به عنوان وجود عفونت با هلیکوباکتر پیلوری تلقی می گردد. در این

میکروبی گیاه مذکور در ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری و هم چنین بهبود علایم گوارشی انجام گردید.

۲- روش ها

۲-۱- طراحی مطالعه

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده است، که از نیمه ی خرداد ماه ۱۳۹۴ تا نیمه ی بهمن ماه ۱۳۹۴ بر روی بیماران مراجعه کننده به درمانگاه فوق تخصصی گوارش شهید مطهری واقع در بیمارستان نمازی شیراز انجام شد.

۲-۲- جمعیت آماری

معیار ورود به مطالعه، وجود علایم سوء هاضمه، تست تنفسی اوره مثبت و رضایت آگاهانه ی بیمار مبنی بر شرکت در مطالعه بود. بیمارانی که باردار یا شیرده بودند، بیمارانی که موارد شناخته شده ی زخم معده یا دوازدهه یا هرگونه مورد شناخته شده ی بدخیمی داشتند، یا از داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی، ضد انعقاد، آنتی بیوتیک (۴ هفته قبل از تست تنفسی اوره)، هرگونه ترکیب بیسموت (۲ هفته قبل از تست تنفسی اوره) و مهار کننده های پمپ پروتون و ضد اسید ها (۳ روز قبل از تست تنفسی اوره) استفاده کرده بودند، از مطالعه خارج شدند. در صورت بروز عوارضی (تهوع، استفراغ، درد شکم، سر درد) که مانع از ادامه ی درمان می شد، عدم مصرف صحیح دارو، عدم امکان پیگیری یا عدم تمایل به ادامه ی همکاری، فرد از مطالعه حذف می گردید.

۲-۳- تعیین نمونه

در طول دوره ی انجام پژوهش، ۱۸۰ نفر به مرکز گاستروانترولوژی مراجعه نمودند، که تست تنفسی اوره ۱۱۱ نفر از آن ها مثبت بود. یازده نفر به علت عدم امکان پیگیری از مطالعه حذف شدند و در نهایت حجم نمونه ۱۰۰ نفر (۲۵ نفر به ازای هر گروه) انتخاب شد، که در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است.

۲-۴- آماده سازی کپسول های صمغ درخت بنه

صمغ درخت *P. atlantica var kurdica* در اواخر شهریور و اوایل پاییز با ایجاد یک برش ۳-۵ سانتی متری در تنه ی درخت به دست آمد. صمغ مذکور حاوی اسانس روغنی و ترکیبات اسیدی، خنثی و پلیمری است. به منظور حصول پودر صمغ، اسانس روغنی صمغ تحت نظر یک متخصص داروساز از طریق تقطیر از آن جدا شد (Model Number xy-1 china juneng Brand). صمغ جامد توسط دستگاه pulverizer مدل TianFeng china 130 D پودر شده و توسط دستگاه کپسول پرکن (کارا صنعت ایران مدل CF800) وارد کپسول های یک گرمی (۱ گرم ± 0.03) شد.

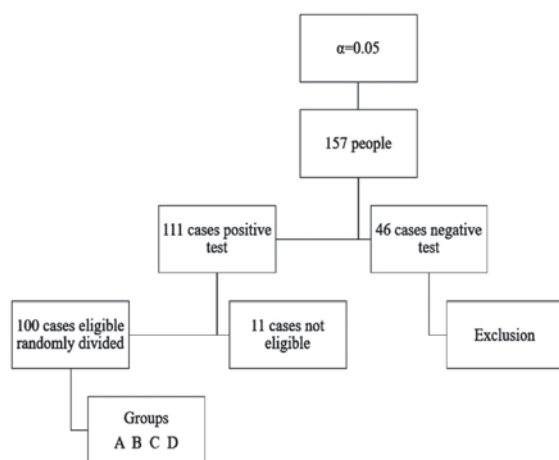


Figure 1. Patients randomly selected and divided into four groups according ninety-five percent confidence ($\alpha=0.05$)

Table 1. Average DOB and eradication rates in the studied groups, before and 30 days after the intervention.

	Eradication	DOB pre (mean)	DOB post (mean)	P value (pre and post)
Group A	19.24 (79.16%)	20.788±9.1788	4.14±3.7418	0.000
Group B	18.24 (75%)	20.338±9.3877	5.09±4.5903	0.000
Group C	10.23 (43.47%)	21.330±7.8172	7.07±5.7584	0.000
Group D	2.23 (8.3%)	21.142±7.7418	17.12±8.5799	0.790
P value (between groups)	0.000	0.980	0.000	

نکردند، از مطالعه حذف شدند و نهایتاً ۹۵ نفر (۴۵ مرد / ۵۰ زن) با میانگین سنی ۳۳ سال وارد مطالعه شدند (گروه A: ۲۴ نفر، گروه B: ۲۴ نفر، گروه C: ۲۳ نفر و گروه D: ۲۴ نفر). بیماران چهار گروه از نظر سن و جنس تفاوت آماری معناداری نداشتند ($P=0.503$).

۳-۲- تست تنفسی اوره

میانگین DOB در گروه های مورد مطالعه تفاوت معناداری پیش از مداخلات نداشت ($P=0.98$) (جدول ۱). پیش از مداخلات درمانی، DOB در ۴۲/۵ درصد از نمونه ها بین ۱۰ تا ۲۰، در ۴۲/۵ درصد بین ۲۰ تا ۳۰، در ۸/۵ درصد بالاتر از ۳۰ و نهایتاً در ۶/۵ درصد بین ۴ تا ۱۰ قرار داشتند. از نظر شدت علایم با میزان DOB در چهار بازه ی مذکور، ارتباط معناداری مشاهده نشد ($P=0.793$). میانگین DOB ۳۰ روز پس از مداخلات، در گروه های مورد مطالعه تفاوت معناداری داشت ($P=0.00$) (جدول ۱). همان طور که انتظار می رفت، بیش ترین میزان DOB ۳۰ روز پس از اتمام مداخلات، در گروه دارونما (D) مشاهده شد و به جز این گروه، در ۳ گروه دیگر DOB به طور معناداری کاهش یافته است (برای هر سه گروه A، B و C، $P=0.000$). اختلاف معنادار در DOB ثانویه بین چهار گروه، در اثر اختلاف معنادار بین گروه های A، B و C با گروه دارونما بود (برای هر سه گروه A، B و C، $P=0.000$). تعداد موارد ریشه کنی هلیکوباکتر

مطالعه، مقادیر DOB به منظور بررسی ارتباط آن با علایم سوء هاضمه، به چهار بازه ی ۴ تا ۱۰، ۱۰ تا ۲۰، ۲۰ تا ۳۰ و بالاتر از ۳۰ تقسیم شد.

۸-۲- ملاحظات اخلاقی

مطالعه ی حاضر توسط کمیته ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شیراز مورد تأیید قرار گرفت (IR.SUMS.REC.1394.48). تمام بیماران کاملاً از اهداف و جزئیات مطالعه آگاه شده و رضایت نامه ی آگاهانه را امضا نمودند. این مطالعه در سامانه ی ثبت کارآزمایی های بالینی با کد IRCT2016042527599N1 ثبت شده است.

۹-۲- تحلیل های آماری

تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ انجام شد. اطلاعات دموگرافیک پایه، علایم سوء هاضمه و نتایج تست تنفسی اوره در گروه های چهارگانه با استفاده از آزمون کای مجذور مورد تحلیل قرار گرفتند. در این مطالعه، فاصله اطمینان معادل ۹۵٪ و سطح معناداری معادل $P=0.05$ در نظر گرفته شد.

۳- نتایج

۱-۳- ویژگی های پایه

در این مطالعه ۵ نفر از افرادی که برای تست تنفسی دوم مراجعه

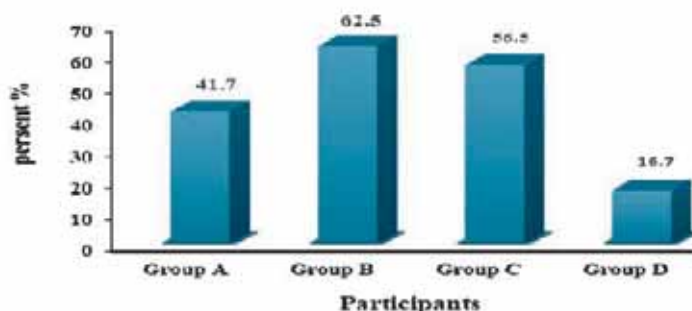


Figure 2. The chart of dyspepsia disposal amount after completion of treatment in four groups

۳-۴- عوارض جانبی

در گروه A دو مورد درد شکم، یک مورد تهوع، یک مورد تپش قلب و یک مورد اسهال، در گروه B دو مورد درد شکم، یک مورد تهوع و یک مورد درد مفاصل، در گروه C تنها دو مورد اسهال خفیف و نهایتاً در گروه D تنها یک مورد درد شکم خفیف مشاهده شد. در هیچ یک از موارد مذکور، بروز عوارض مانع ادامه ی درمان نشد.

۴- بحث

علی رغم کاهش شیوع عفونت هلیکوباکتر پیلوری در دهه های اخیر^۴، باتوجه به این که هلیکوباکتر پیلوری عامل اصلی طیف گسترده ای از پاتولوژی های معده نظیر زخم معده، لنفوم معده و آدنوکارسینوما است، درمان عفونت های ناشی از آن همچنان به عنوان یک معضل پزشکی مطرح است.^۵ عفونت با هلیکوباکتر پیلوری می تواند به شکل سوء هاضمه بروز کند^۶ و علایمی چون درد، ناراحتی سر دل، احساس پری، سیری زودرس، تهوع، استفراغ و آروغ زدن داشته باشد.^۷ صرف نظر از درمان های دارویی رایج برای عفونت هلیکوباکتر پیلوری، تأثیر ضد میکروبی صمغ طبیعی بنه علیه هلیکوباکتر پیلوری اثبات شده است.^{۲۰} هم چنین در طب سنتی ایران به نقش بنه در درمان ناراحتی های گوارشی، سوء هاضمه و زخم های معده اشاره شده است.^{۱۹} در این کارآزمایی بالینی، تأثیر تجویز خوراکی صمغ درخت بنه از طریق کپسول های حاوی پودر این ماده بر ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری در بیماران با علایم سوء هاضمه بررسی شد. بدین منظور ۱۰۰ بیمار با تشخیص سوء هاضمه بر اساس معیارهای رم III که تست تنفسی اوره آن ها مثبت بود، به چهار گروه با درمان های مختلف تقسیم شدند. نتایج تست تنفسی ثانویه ۳۰ روز پس از اتمام مداخلات و بهبود علایم سوء هاضمه مورد بررسی و مقایسه قرار گرفتند. مطالعه ی حاضر، اولین کارآزمایی بالینی در نوع خود می باشد. پیش از این، هیچ مطالعه ی انسانی که به بررسی اثر ضد میکروبی صمغ

پیلوری به ترتیب در گروه A معادل ۷۹/۲ درصد (۱۹/۲۴)، در گروه B معادل ۷۵ درصد (۱۸/۲۴)، در گروه C معادل ۴۳/۵ درصد (۱۰/۲۳) و در گروه D معادل ۸۳ درصد (۲/۲۴) بود. ریشه کنی در گروه های A، B و C در مقایسه با گروه D (دارونما) به طور معناداری بیش تر بود ($P=0.000$ برای گروه A و $P=0.025$ برای گروه C). لذا می توان گفت هر سه رژیم دارویی از جمله کپسول صمغ بنه، در ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری مؤثر بوده اند. البته لازم به ذکر است، رژیم های درمانی در دو گروه A و B در مقایسه با گروه C، به طور معناداری ریشه کنی بیش تری به همراه داشته اند (به ترتیب $P=0.022$ و $P=0.041$). اگرچه درمان گروه A در ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری موفق تر عمل کرد، اما اختلاف میان دو گروه A و B معنادار نبود ($P=0.986$).

۳-۳- سوء هاضمه

در مطالعه ی حاضر، معیارهای سیری زودرس و بی اشتها، نفخ، درد زیر دل، احساس پری و سنگینی زیر دل، بوی بد دهان و حالت تهوع به منظور ارزیابی سوء هاضمه در افراد بررسی شد، که در نمودار ۲ قابل مشاهده است. به طور کلی، علایم سوء هاضمه در ۴۱/۷ درصد از نمونه های گروه A، ۶۲/۵ درصد از نمونه های گروه B، ۵۶/۵ درصد از نمونه های گروه C و نهایتاً ۱۶/۷ درصد از نمونه های گروه D، در پایان دوره ی مداخلات برطرف شده بود. رفع سوء هاضمه در گروه های B و C در مقایسه با گروه D (دارونما) به طور معناداری بیش تر بود (به ترتیب $P=0.006$ و $P=0.025$)، اما گروه A نسبت به گروه D تفاوت معناداری نداشت ($P=0.267$). لذا صمغ بنه به تنهایی نیز بر رفع این علایم تأثیر دارد. رفع علایم در گروه B به طور معناداری بیش تر از گروه های A و C بود (به ترتیب $P=0.023$ و $P=0.039$). لازم به ذکر است که میان گروه A و C تفاوت معناداری از این منظر مشاهده نشد ($P=0.672$).

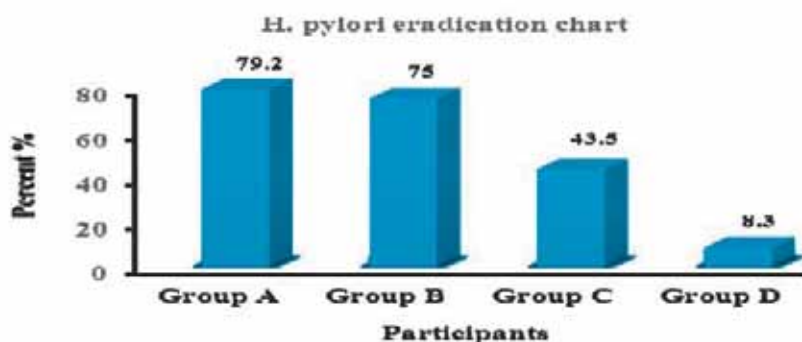


Figure 3. The percentage of *H. pylori* eradication in whole groups after treatment

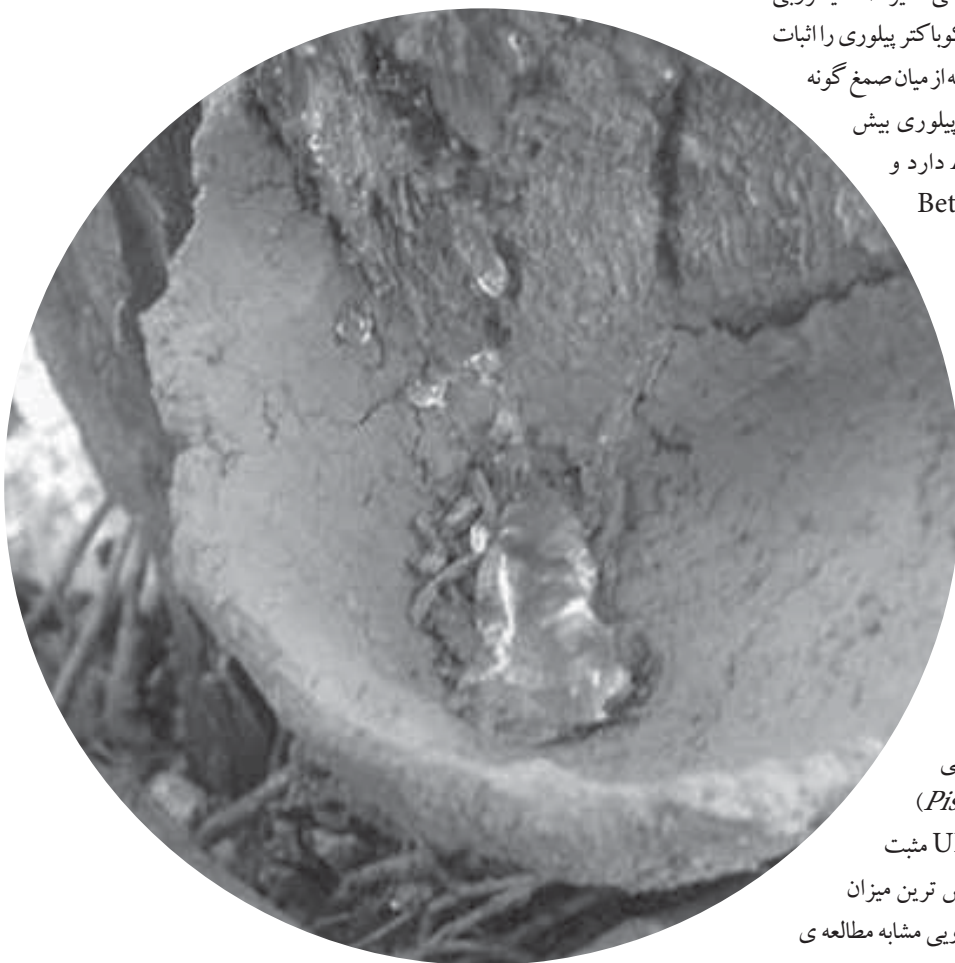
حاضر بود. هر چند صمغ ماستیک نیز به طور معناداری موجب کاهش DOB و ریشه کنی باکتری (۳۰ تا ۴۰ درصد) شد، اما تأثیر رژیم سه دارویی بسیار بیش تر بود.^{۲۳} اگرچه جنس بنه مورد استفاده در این مطالعه و مطالعه ی حاضر متفاوت بوده است، اما میزان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری ضمن درمان انحصاری با صمغ بنه همخوانی دارد. درمان سه دارویی در مطالعه ی Dabos و مطالعه ی حاضر نیز به یک میزان هلیکوباکتر را ریشه کن کرده است (۷۷٪ و ۷۹٪). در مطالعه ی مذکور، همراهی PPI با صمغ ماستیک مانع از فعالیت ضد میکروبی این صمغ شده است، به طوری که در درمان همزمان با صمغ ماستیک و پنتوپرازول نه تنها هیچ مورد ریشه کنی گزارش نشده، بلکه DOB نیز کاهش معناداری نداشته است. این نتایج نیز هم راستا با نتایج مطالعه ی حاضر است. صمغ گونه های بنه برای فعالیت به محیطی اسیدی نیازمند است، که می تواند توجه کننده ی کاهش تأثیر ضد میکروبی آن ها در حضور مهار کننده های پمپ پروتون باشد. رفع سوء هاضمه در دو گروه B (۶۲/۵٪) و C (۵۶/۵٪) در مقایسه با گروه دارونما ۱۶/۷٪ به طور معناداری بیش تر بود، اما میان گروه A (۴۱/۷٪) و D در این خصوص تفاوتی دیده نشد. هر چند صمغ بنه (گروه C) در مقایسه با رژیم سه دارویی (گروه A)

بنه علیه هلیکوباکتر پیلوری یا علایم سوء هاضمه پرداخته باشد، گزارش نشده است. بر اساس نتایج مطالعه ی حاضر، هر سه رژیم درمانی به طور معناداری موجب کاهش DOB ثانویه در مقایسه با DOB قبل از شروع مداخلات شد. در ۷۹٪ از نمونه های گروه A، ۷۵٪ از گروه B، ۴۳/۵٪ از گروه C و ۸/۳٪ از گروه D، ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری بر اساس نتایج تست تنفسی اوره گزارش شد. میزان ریشه کنی در تمام گروه ها به طور معناداری از گروه دارونما بیش تر بود. درمان در دو گروه A و B با استفاده از سه داروی آموکسی سیلین (۵۰۰ میلی گرم، دو بار در روز)، کلاریتروماسین (۵۰۰ میلی گرم، دو بار در روز) و اپرازول (۲۰ میلی گرم، دو بار در روز) با یا بدون کپسول صمغ بنه بیش ترین تأثیر ضد میکروبی را نشان دادند. در واقع اضافه کردن کپسول مذکور (در گروه B) موجب کاهش غیر معنادار میزان ریشه کنی باکتری شد (۷۹٪ در برابر ۷۵٪).

ساز و کار این کاهش مشخص نبوده و احتمالاً با برهم کنش بین آنتی بیوتیک ها و اجزای صمغ در ارتباط است. از آن جا که درمان با صمغ بنه به تنهایی در مقایسه با گروه دارونما موجب افزایش معنادار میزان ریشه کنی باکتری شده است، می توان خاصیت ضد میکروبی این صمغ را اثبات نمود. شریفی و همکاران در یک مطالعه ی آزمایشگاهی تأثیر ضد میکروبی قسمت پلیمر و مونومر صمغ بنه علیه هلیکوباکتر پیلوری را اثبات کرده اند. این محققین هم چنین بیان کرده اند که از میان صمغ گونه

های مختلف جنس *Pistacia*، هلیکوباکتر پیلوری بیش ترین حساسیت را به گونه ی *kurdica* دارد و این خاصیت ضد میکروبی را مرتبط با Beta-myrcene دانسته اند.^{۲۰}

شریفی در یک مطالعه ی آزمایشگاهی دیگر نیز 3-O-acetoxy-3-epiisomasticadienolic acid را فعال ترین ماده ی شیمیایی جدا شده از قسمت اسیدی صمغ *kurdica* معرفی کرده است، که در گونه های دیگر بنه وجود ندارد.^{۲۲} البته Alpha-pinene موجود در صمغ گونه های مختلف بنه نیز می تواند توجه کننده ی خاصیت ضد میکروبی آن ها باشد.^{۱۵} Dabos و همکاران، در مطالعه ای مشابه به بررسی تأثیر ضد میکروبی صمغ ماستیک (*Pistacia. lentiscus*) علیه هلیکوباکتر پیلوری در بیماران با UBT مثبت پرداختند. بر اساس نتایج این مطالعه، بیش ترین میزان ریشه کنی باکتری در استفاده از رژیم سه دارویی مشابه مطالعه ی



حجم نمونه بالاتر است. در این مطالعه، صرفاً از تست تنفسی اوره به منظور بررسی میزان فعالیت هلیکوباکتر پیلوری استفاده شد، اما در مطالعات آتی اضافه کردن اندوسکوپی می تواند به دقت تشخیص و کاهش خطاهای آزمایشگاهی کمک نماید. از طرفی با توجه به کاهش فعالیت صمغ بنه در حضور PPI ها، بررسی تأثیر تجویز همزمان صمغ مذکور با آموکسی سیلین و کلاریترومایسین بدون حضور PPI می تواند اطلاعات مفیدی در رابطه با ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری فراهم نماید. البته ممکن است پیش از شروع درمان ضد میکروبی، یک دوره ی درمان با PPI ها مورد نیاز باشد.

۵- نتیجه گیری

در گروه A از سه داروی آموکسی سیلین، کلاریترومایسین و امپرازول که اثر درمانی بالایی داشتند (۷۹/۲٪)، استفاده شد. در گروه B از رژیم چهار دارویی آموکسی سیلین، کلاریترومایسین، امپرازول و صمغ بنه استفاده شد، که اثر درمان نیز کاهش اندکی داشت.^{۲۷} در گروه B که چهار عامل درمانی مؤثر وجود داشت، میزان اثربخشی نهایی کاهش یافت. با توجه به این که صمغ بنه برای فعالیت در معده به محیطی اسیدی نیاز دارد، امپرازول در این گروه نه تنها اسیدیته ی معده را کاهش می دهد، بلکه در بهبود عملکرد صمغ بنه نیز تأثیر گذار است.^{۲۳}

نتایج مطالعه ی حاضر نشان داد که مصرف یک گرم پودر صمغ بنه دو بار در روز به مدت دو هفته در مقایسه با دارونما، به طور معناداری ریشه کنی و بهبود علائم سوء هاضمه را افزایش می دهد. مؤثرترین درمان در ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری، رژیم سه دارویی رایج بود، اما در رابطه با درمان سوء هاضمه، اضافه کردن صمغ بنه به رژیم سه دارویی، نتایج بهتری در بر دارد.

در درمان علائم سوء هاضمه بیماران موفق تر عمل کرد، اما این تفاوت معنادار نبود. از طرفی دیگر، درمان همزمان با رژیم سه دارویی و بنه (درمان گروه B) به طور معناداری بیش از درمان دو گروه دیگر مؤثر بوده است. لازم به ذکر است، ریشه کنی هلیکوباکتر الزاماً علائم سوء هاضمه را بر طرف نمی کند.^{۲۴} بر این اساس، اگرچه در گروه A ریشه کنی قابل توجه عفونت مشاهده شد، اما رفع علائم سوء هاضمه رضایت بخش نبود. ساز و کار تأثیر صمغ بنه بر رفع علائم سوء هاضمه و هم چنین ساز و کار فعالیت سینرژیک احتمالی آن در همراهی با رژیم سه دارویی مشخص نبوده و نیازمند مطالعات آزمایشگاهی بیش تر است. تنها مطالعه ی مشابه در مورد تأثیر گونه های بنه بر علائم سوء هاضمه، مطالعه ی Dabos و همکاران است، که اثر درمانی *Pistacia Lentiscus var. chia* در بیماران مبتلا به سوء هاضمه ی عملکردی را در مقایسه با دارونما بررسی کرده است. نتایج این مطالعه مشابه با مطالعه ی حاضر و رضایت بخش بود.^{۲۵} در مطالعه ی حاضر، هیچ گونه عارضه ی جدی که مانع از ادامه ی درمان شود، مشاهده نشد و در مطالعات پیشین نیز عارضه ی خاصی گزارش نشده است.^{۲۳،۲۶}

لذا با توجه به افزایش معنادار بهبود علائم سوء هاضمه در رژیم چهار دارویی (آموکسی سیلین، کلاریترومایسین، امپرازول و صمغ بنه) ضمن عدم کاهش معنادار ریشه کنی باکتری، می توان این درمان را جایگزین درمان رایج سه دارویی کرد. از مهم ترین محدودیت های مطالعه ی حاضر، می توان به استفاده از صمغ خام اشاره کرد، که در صورت جداسازی قسمت اسیدی فعال صمغ، خواص ضد میکروبی آن بسیار بیش تر خواهد بود. هر چند ممکن است بر نقش آن در بهبود علائم سوء هاضمه تأثیر گذار باشد، اما این فرضیات نیازمند مطالعات بیش تر با





REFERENCES

1. Shimomura H, Hayashi S, Yokota K, Oguma K, Hirai Y. Alteration in the composition of cholesteryl glucosides and other lipids in *Helicobacter pylori* undergoing morphological change from spiral to coccoid form. *FEMS microbiology letters*. 2004;237(2):407–13.
2. Perez-Perez GI, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2004;9(s1):1–6.
3. Malekzadeh R, Ansari R, Vahedi H, Siavoshi F, Alizadeh B, Eshraghian M, et al. Furazolidone versus metronidazole in quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2000;14(3):299–304.
4. Magalhães Queiroz DM, Luzzi F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2006;11(s1):1–5.
5. Ernst PB, Gold BD. The disease spectrum of *Helicobacter pylori*: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. *Annual Reviews in Microbiology*. 2000;54(1):615–40.
6. Bercik P, Collins S. Current concepts of dyspepsia: the role of the nervous system. *Helicobacter pylori*: Springer; 2000. p. 411–20.
7. Tack J, Lee K. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Journal of clinical gastroenterology*. 2005;39(5):S211–S6.
8. Zagari RM, Law GR, Fuccio L, Cennamo V, Gilthorpe MS, Forman D, et al. Epidemiology of functional dyspepsia and subgroups in the Italian general population: an endoscopic study. *Gastroenterology*. 2010;138(4):1302–11.
9. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 18 ed: McGraw Hill Professional; 2012.
10. Saberi-Firoozi M, Nejabat M. Experiences with *Helicobacter Pylori* Treatment in Iran. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2015;31(4).
11. Taran M, Sharifi M, Azizi E, Khanahmadi M. Antimicrobial activity of the leaves of *Pistacia khinjuk*. *Journal of Medicinal Plants*. 2010;1(33):81–5.
12. Saffarzadeh A, Vincze L, Csapo J. Determination of the chemical composition of acorn (*Quercus branti*), *Pistacia atlantica* and *Pistacia Khinjk* seeds as non-conventional feedstuffs. *Acta Agr Kapos*. 1999;3(3):59–69.
13. Daryaei M, Hoseiny S, Taheri K, Mirzaei J, MZBANI A. Effect of morphological variables of *Pistacia atlantica* on gum and seed Production. 2012.
14. Daifas DP, Smith JP, Blanchfield B, Sanders G, Austin JW, Koukoutsis J. Effects of mastic resin and its essential oil on the growth of proteolytic *Clostridium botulinum*. *International journal of food microbiology*. 2004;94(3):313–22.
15. Douissa FB, Hayder N, Chekir-Ghedira L, Hammami M, Ghedira K, Mariotte AM, et al. New study of the essential oil from leaves of *Pistacia lentiscus* L. (Anacardiaceae) from Tunisia. *Flavour and fragrance journal*. 2005;20(4):410–4.
16. Al-Habbal MJ, Al-Habbal Z, Huwez FU. A Double-Blind Controlled Clinical Trial of Mastic and Placebo in the Treatment of Duodenal Ulcer. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*. 1984;11(5):541–4.
17. Dimas KS, Pantazis P, Ramanujam R. Chios mastic gum: a plant-produced resin exhibiting numerous diverse pharmaceutical and biomedical properties. *in vivo*. 2012;26(5):777–85.
18. Huwez FU, Thirlwell D, Cockayne A, Ala'Aldeen DA. Mastic gum kills *Helicobacter pylori*. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(26):1946–.
19. SHARIFI MS. CHAPTER FIVE PISTACIA ATLANTICA KURDICA. Perspectives on Kurdistan's Economy and Society in Transition: Volume II. 2014;2:64.
20. Sharifi MS, Ebrahimi D, Hibbert DB, Hook J, Hazell SL. Bio-activity of natural polymers from the genus *pistacia*: a validated model for their antimicrobial action. *Global journal of health science*. 2011;4(1):149.
21. Drossman DA, Dumitrascu DL. Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2006;15(3):237.
22. Sharifi MS, Hazell SL. Isolation, analysis and antimicrobial activity of the acidic fractions of Mastic, Kurdica, Mutica and Cabolica gums from genus *Pistacia*. *Global journal of health science*. 2011;4(1):217.
23. Dabos K, Sfika E, Vlatia L, Giannikopoulos G. The effect of mastic gum on *Helicobacter pylori*: a randomized pilot study. *Phytomedicine*. 2010;17(3):296–9.
24. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 18E Vol 2: McGraw Hill Professional; 2012. p. 1262.
25. Dabos KJ, Sfika E, Vlatia LJ, Frantzi D, Amygdalos GI, Giannikopoulos G. Is Chios mastic gum effective in the treatment of functional dyspepsia? A prospective randomised double-blind placebo controlled trial. *Journal of ethnopharmacology*. 2010;127(2):205–9.
26. Kang JS, Wanibuchi H, Salim EI, Kinoshita A, Fukushima S. Evaluation of the toxicity of mastic gum with 13 weeks dietary administration to F344 rats. *Food and chemical toxicology*. 2007;45(3):494–501.
27. Cheer, S., Prakash, A., & Faulds, D. (2003). Pantoprazole: An update of its pharmacological properties and therapeutic use in the among the proton pump inhibitors in terms of management of acid-related disorders. *Drugs*, 63, 101–132. <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200363010-00006>.

سلامت معنوی و عوامل مؤثر بر آن در دانشجویان پزشکی

Spiritual Well-Being and Related Factors in Iranian Medical Students

Journal of Spirituality in Mental Health (2016).
Alireza Salehi, Maryam Marzban & Mohammad Hadi Imanieh.

ترجمه: زهرا نغمه سنج

چکیده

هدف از این مطالعه، بررسی رابطه ی سطح سلامت معنوی و عوامل مؤثر بر آن بر اساس مقیاس سلامت معنوی (SWBS) است. پرسشنامه ی استاندارد سلامت معنوی مورد استفاده در این مقاله به زبان فارسی بود. داده های مطالعه از طریق آزمون t-test، کای مجذور، تحلیل واریانس، تحلیل رگرسیون خطی چند متغیره و فرا تحلیل مورد ارزیابی قرار گرفتند. سطح سلامت معنوی در تحلیل تک متغیره در دانشجویان بدون سابقه ی اختلال روانی در خانم ها نسبت به آقایان، در افراد متأهل نسبت به مجرد ها و در افراد علاقه مند به رشته ی تحصیلی خود بالاتر بود. این رابطه در تحلیل رگرسیون خطی چند متغیره در ارتباط با علاقه مندی به رشته ی تحصیلی و سابقه ی اختلال روانی، معنادار باقی ماند.

واژه های کلیدی: سلامت معنوی، دانشجویان پزشکی، سلامت وجودی، سلامت مذهبی، ایران

در میان مراکز و دانشگاه های مختلف نشان داد که بسیاری از دانش آموختگان به شدت علاقه مند و درگیر مسایل معنوی و مذهبی هستند.^۷ آن ها انتظار دارند که دوران دانشجویی نقش مهمی در توسعه ی معنوی خواهد داشت.

مبحث معنویت با در برگرفتن موضوعات جدید در تحقیقات سلامت، نقش مهمی در سلامت عمومی ایفا می کند.^۸ مطالعات متعددی از این فرضیه حمایت می کنند که سلامت معنوی می تواند عملکرد و سازگاری روانی را بهبود بخشد.^۹ از آن جایی که حرفه ی پزشکی در ارتباط با سلامت جامعه است، سطح سلامت معنوی فارغ التحصیلان پزشکی نقش حیاتی و مهمی در حفظ و ترویج جنبه های مختلف بهداشتی همه ی اعضای جامعه دارد.^{۱۰،۱۱} هم چنین معنویت می تواند موجب تقویت سطح فکری جامعه ی دانشگاهی شود.^{۱۲}

برخی از مطالعات دریافته اند که ادغام معنویت با سایر متغیرها ممکن است در افزایش عملکرد تحصیلی نقش داشته باشد.^{۱۳،۱۴} از سویی دیگر، نوع و اهمیت این متغیرها به طور واضح تعیین نشده است. مطالعات زیادی پیرامون معنویت انجام شده است، اما تعداد کمی از آن ها مرتبط با دانشجویان پزشکی بوده است.

بهر روزی معنوی (Spiritual Well-Being) به عنوان یک وضعیت کلی از سلامت معنوی (Spiritual Health) تعریف شده است، که با حضور معنا، هدف و عملکرد در زندگی، اراده برای زندگی، و اعتقاد و ایمان به خود، دیگران و خدا تحقق می یابد.^۱ از سوی دیگر، سلامت معنوی می تواند با حضور در جامعه، داشتن برنامه در زندگی و اعتقاد به وجود نیروی ماورالطبیعی مشخص شود.^۲ سلامت معنوی در برگیرنده ی سلامت وجودی و مذهبی است. افراد با ایمان، با پروردگار یا نیرویی خارج از جهان مادی ارتباط دارند. سلامت وجودی عنصر روانی و احساسات یک فرد را نشان می دهد.^۳

تعریف و مطالعه ی دین داری و معنویت به دلیل چند بعدی بودن چنین مفاهیمی دشوار است. برای دست یافتن به تعریف معنویت، مطالعات متعددی بر روی گروه های مختلف انجام شده و ابزارهایی نیز برای اندازه گیری این مفهوم پیشنهاد داده اند.^۴ دانشجویان دانشگاه از جمله جوانانی که یک دوره انتقالی را تجربه می کنند، در تلاش برای خودشناسی و درون گرایی هستند.^۵ به واسطه ی این تغییر، بسیاری از دانشجویان جوانی که به جستجوی معنویت می روند، هدف زندگی خود را پیدا می کنند.^۶ مطالعه ای



دکتر مریم سروش
دکترای جامعه‌شناسی
استادیار گروه رفتاری
جهاد دانشگاهی فارس

دیدگاه

در بیش تر تحقیقات انجام شده درباره‌ی سلامت معنوی در حوزه‌ی سلامت در ایران، بر جامعه‌ی آماری بیماران یا افراد دارای مشکل (معتادین، بیماران سرطانی یا بیماران لاعلاج یا صعب‌العلاج دیگر) تأکید شده و تحقیقات کم‌تری درباره‌ی پرسنل درگیر در سلامت انجام گرفته است. مقاله‌ی حاضر این موضوع را در میان دانشجویان بررسی کرده و می‌تواند بر غنای علمی در این حوزه بیافزاید. اهمیت دیگر مقاله این است که از تمام شماری استفاده کرده و اطلاعات از همه‌ی جامعه‌ی مورد بررسی جمع‌آوری شده، که ارزش نتایج به دست آمده را به دلیل خطای کمتر دو چندان می‌کند. مقاله با مقدمه‌ای کوتاه از سلامت معنوی آغاز شده و طراحی تحقیق را به خوبی معرفی کرده و بیش تر حجم مقاله به روش اجرا و ابزارهای اندازه‌گیری و نتایج تحقیق اختصاص داده شده است. یکی از نقاط قوت مقاله، بحث نسبتاً مفصل بر نتایج تحقیق است که روابط معنادار مشاهده شده را با تحقیقات گذشته مقایسه و تلاش کرده که تبیین مناسبی از آن‌ها ارائه دهد. به علاوه، نویسندگان به درستی بر محدودیت‌های تحقیق و پیشنهاد برای تحقیقات آینده تأکید کرده‌اند. استفاده از منابع به روز از یک سو و استفاده از منابع دست اول از سوی دیگر، یکی دیگر از نقاط قوت این مقاله است. با این حال، مقاله با وجود متن خوب و انسجام مناسب، تأکید کمی بر روشن شدن مفاهیم و ابعاد و گونه‌های سلامت معنوی داشته است. بخش مقدمه بسیار کوتاه به مفاهیم و تعاریف پرداخته و در بخش بحث و نتیجه‌گیری بیش تر بر یافته‌های آماری تأکید شده است. دوم این که، بحث از روابطی که معنادار نشده یا عدم وجود تفاوت میان طبقات یک متغیر در برخی مواقع می‌تواند پیشنهاد خوبی برای فهم عمیق‌تر مطلب ارائه کند، که در این تحقیق به آن پرداخته نشده است؛ مثلاً تحصیلات والدین در سلامت معنوی تفاوتی ایجاد نکرده یا با وجود این که جنسیت در تحلیل‌های دو متغیره بسیار با اهمیت ظاهر شده بود، اما در تحلیل رگرسیون وارد نشده است. این یافته‌ها می‌تواند در تبیین کلی سلامت معنوی و عوامل مؤثر بر آن سودمند باشند.

سلامت معنوی یکی از ابعاد سلامت است. سازمان بهداشت جهانی در سال ۱۹۴۶ برای سلامت سه بعد فیزیکی، اجتماعی و روانی در نظر گرفته بود^۱، اما ۲۲ کشور از اعضای منطقه‌ی مدیترانه‌ی شرقی سازمان جهانی بهداشت، در سال ۱۹۸۳ تقاضا نمودند که بعد معنوی به تعریف سلامتی اضافه شود و در سال ۱۹۸۴ در اسناد سازمان جهانی بهداشت اعلام شد که بعد معنوی نقش مهمی در سلامت ایفا می‌کند^۲.

بهروزی معنوی (Spiritual Well-Being) درباره‌ی زندگی درونی انسان و رابطه‌ی آن با دنیای وسیع بیرونی است. معنویت شامل رابطه با محیط، رابطه با دیگران و رابطه با خود است. مطابق دیدگاه صاحب‌نظران، اگرچه برای دین‌داران بخش مهمی از سلامت معنوی به باورهای دینی مرتبط است، اما این مفهوم صرفاً باورهای دینی را بازتاب نمی‌کند و گستره‌ی وسیع‌تری دارد. دین‌اموری را برای انسان فراهم می‌کند که برای سلامتی و بهروزی او مهم هستند؛ از جمله حمایت اجتماعی گروه‌های دین‌دار، معنای وجودی، احساس هدف داشتن دنیا و یک نظام هماهنگ باور. اما این بسته اگر نه به طور کامل، اما به صورتی قابل قبول از منابع دیگر نیز به دست می‌آید؛ به طوری که ناباوران و غیر دین‌داران هم می‌توانند از معنویت سخن گفته و سلامت معنوی داشته باشند. برخی دین‌داری را مخالف با معنویت می‌دانند^{۳،۴،۵}. بنابراین می‌توان گفت معنویت برای هر شخص اساساً با اجتماعی که در آن قرار گرفته و نوع ارتباطاتش متأثر می‌شود. کسی که معنویت بالاتری دارد، ارتباطات مثبت‌تری با دیگران داشته و در صلح با خود و محیط‌اش به سر می‌برد. تحقیقات نشان داده‌اند که بین سطوح مختلف سلامت معنوی با حداقل ۱۱ ویژگی روان‌شناختی و شخصیتی مرتبط با سلامت، رابطه وجود دارد. کسانی که در سلامت معنوی نمرات بالاتری می‌گیرند، عملکرد بهتری نیز در اندازه‌گیری‌های روان‌شناختی مانند احساس تنهایی، عزت نفس و امید دارند. رفتارهای پرخطر در حوزه‌ی سلامتی نیز نشان‌گرهای خوبی در بالا یا پایین بودن سلامت معنوی فراهم می‌کنند^۶.

منابع:

1. Bulletin of the world Health Organization. 1946, No.2:100.
2. Thirty-seventh World Health Assembly, Resolution WHA37.13 WHO document WHA37/1984/Rec/1:6.
3. Heelas P. (2008) spiritualities of life, New age romanticism and consumerist capitalism, Blackwell Publishing.
4. Erlandson, Sven (2000). Spiritual but Not Religious: A Call to Religious Revolution in America. Bloomington: iUniverse.
5. Kenneson, Philip D. (12 May 2015). "What's in a Name? A Brief Introduction to the "Spiritual But Not Religious". Liturgy. 30 (3):5.
6. Hammermeister J.; Peterson EdD M. (2001) "Does spirituality make a difference? Psychosocial and health related characteristics of spiritual well-being" American Journal of Health Education, vol. 32, Issue 5:293-297.

هدف از این تحقیق، بررسی رابطه ی میان سطح سلامت معنوی و عامل های مهم مختلف است.

از آن مرتبط با سلامت مذهبی و ۱۰ مورد در رابطه با سلامت وجودی است. از شرکت کنندگان درخواست

شد تا به تمام موارد مرتبط با سلامت

معنوی (موارد فرد) و موارد مرتبط

با سلامت وجودی (موارد

زوج) طبق مقیاس ۶ سطحی

نمره دهی likert (کاملاً

مخالف=۱، مخالف=۲،

نسبتاً مخالف=۳، نسبتاً

موافق=۴، موافق=۵،

کاملاً موافق=۶)

پاسخ دهند. حداقل

و حداکثر نمرات

برای خرده مقیاس ها

و مقیاس کلی به ترتیب

۶۰-۱۰ و ۱۲۰-۲۰ بود.

طراحی اولیه ی مقیاس سلامت

معنوی توسط Paloutzian و

Ellison در سال ۱۹۸۳ صورت گرفته

و به صورت گسترده به عنوان ابزاری معتبر مورد

استفاده قرار گرفته است.^{۱۵} این مقیاس در مطالعه ای که توسط

فرهانی نیا و همکاران انجام شده، در زبان فارسی استاندارد سازی شده و

دارای پایایی کافی می باشد (۰/۸۷/آلفای کرونباخ)^{۱۶}. نمرات مقیاس

سلامت معنوی به سه گروه استاندارد نمره دهی تقسیم بندی شده است:

۱۲۰-۱۰۰=خوب، ۹۹-۴۱=متوسط و ۴۰-۲۰=بد.

تحلیل آماری

تجزیه و تحلیل آماری از طریق نرم افزار SPSS نسخه ی ۱۹

انجام شد. داده ها با کمک آمار توصیفی شامل فراوانی، درصد،

میانگین و انحراف معیار آنالیز شدند. با توجه به تفاوت های

احتمالی میان نمرات سلامت معنوی در جامعه ی آماری، مقایسه ی دو

گروه به لحاظ جنسیت و وضعیت تأهل از طریق آزمون t-test

و مقایسه ی بیش از دو گروه از طریق تحلیل واریانس یک طرفه

صورت گرفت (از قبیل سکونت، سطح سواد والدین و...). برای

تعیین رابطه ی میان عامل های مختلف سلامت معنوی، از تحلیل

رگرسیون خطی چند متغیره استفاده شد. مقدار P کمتر از ۰/۵

معنادار تلقی شد.

نتایج

از ۵۳۶ دانشجوی، ۵۳۲ نفر (۹۷/۲۰٪) در مطالعه شرکت کردند.

۲۷۹ نفر (۵۲/۴٪) از پاسخ دهندگان زن و ۲۴۲ نفر (۴۵/۵٪) مرد

بودند. اغلب شرکت کنندگان (۶۱٪) در محدوده ی سنی ۲۱

روش ها

طرح تحقیق

این مطالعه ی مقطعی

به روش سرشماری

در میان ۵۳۲

دانشجوی پزشکی

مقطع علوم پایه

دانشگاه علوم

پزشکی شیراز

انجام شد.

داده های مطالعه

در زمان آزمون های

پایان ترم جمع آوری

گردید تا تمام دانشجویان

مقطع علوم پایه حضور داشته

باشند.

جمع آوری داده ها

جمع آوری داده ها در تیرماه ۱۳۹۴ صورت گرفت. پیش از

تکمیل پرسشنامه ها، به طور اجمالی اطلاعاتی پیرامون مطالعه

به دانشجویان داده شد. مشارکت افراد داوطلبانه بود و اطلاعات

تمامی دانشجویان محرمانه نگه داشته شد. این مطالعه توسط کمیته ی

اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شیراز مورد تصویب قرار گرفت. شرکت

کردن داوطلبانه و دانشجو بودن در دانشگاه علوم پزشکی شیراز،

از معیارهای ورود به مطالعه بودند. دانشجویان سایر دانشگاه ها

و مراکز علمی و افرادی که به عنوان مهمان پذیرفته شده بودند،

از مطالعه خارج شدند. دانشجویان پرسشنامه ها را به روش خود

اظهاری تکمیل کردند.

پرسشنامه از ۴۲ پرسش در دو بخش تشکیل شده بود. بخش اول

شامل اطلاعات فردی از قبیل سن، جنس، وضعیت تأهل، سطح

تحصیلات والدین، محل اقامت و سابقه ی اختلالات روانی،

هم چنین سال پذیرش، معدل ترم گذشته، سهمیه ی پذیرش در

دانشگاه و فعالیت های فوق برنامه بود و بخش دوم شامل مقیاس

سلامت معنوی (SWBS) بود. هم چنین سیستم سهمیه بندی که

در ایران برای ورود به سیستم آموزشی با ظرفیت محدود اعمال

می شود، در این مطالعه به عنوان یک متغیر در نظر گرفته شد.

مقیاس سلامت معنوی

SWBS یک ابزار استاندارد ۲۰ موردی است، که ۱۰ مورد

دهنده ی نمرات مقیاس سلامت معنوی و دو خرده مقیاس آن در شرکت کنندگان است.

میانگین نمره ی مقیاس سلامت معنوی در میان خانم ها ($91/75 \pm 17/08$) به طور معناداری بالاتر از آقایان ($P=0.007$ ، $87/66 \pm 17/41$) بود. هم چنین میانگین نمره ی سلامت مذهبی در میان خانم ها به طور معناداری بیش تر از آقایان بود ($P=0.001$).

میانگین نمره ی سلامت مذهبی در دانشجویان متأهل ($9/91 \pm 9/23$) بالاتر از دانشجویان مجرد ($46/44 \pm 9/90$) بود ($P=0/038$). دانشجویان با سابقه ی اختلال روانی، میانگین نمره پایین تری در سلامت معنوی ($P=0/077$) و سلامت مذهبی ($P=0/077$) داشتند. همان گونه که در جدول ۱ نشان داده شده، دانشجویانی که به رشته ی خود علاقه مند نبودند، نسبت به سایرین نمره ی پایین تری در مقیاس سلامت معنوی داشتند ($P=0/0001$)، و حوزه های مذهبی و وجودی با دیگران مقایسه گردید ($P=0/0001$). از این رو، نمره ی مقیاس سلامت معنوی در افراد علاقه مند به

تا ۲۳ سال بودند، که از میان آن ها ۹۱ درصد مجرد و نزدیک به نیمی از آن ها ($48/1\%$) بومی شیراز بودند، که با خانواده ی خود در شیراز زندگی می کردند. بیش از نیمی از دانشجویان (57%) ساکن مراکز استان ها بودند. میانگین معدل تمام شرکت کنندگان $15/8$ بود و ۶ درصد از دانشجویان، ترم گذشته ی خود را به صورت مشروط گذرانده بودند. کمتر از یک سوم والدین تحصیلات دانشگاهی داشتند. اختلالات روانی در میان $5/6$ درصد از دانشجویان گزارش شده بود و $7/7$ درصد از شرکت کنندگان به رشته ی تحصیلی خود علاقه مند نبودند. محدوده ی سنی شرکت کنندگان بین ۱۹ تا ۲۵ سال بود (جدول ۱).

میانگین کل نمره ی سلامت معنوی برابر با $17/83 \pm 11/54$ بود. میانگین نمره ی سلامت مذهبی و سلامت وجودی به ترتیب $10/28 \pm 46/17$ و $9/4 \pm 43/37$ بود. نمرات مقیاس سلامت معنوی برای رده های خوب، متوسط و بد به ترتیب $30/8\%$ (164 نفر)، $67/7\%$ (360 نفر) و $0/6\%$ (3 نفر) بود. جدول ۲ نشان

Table 1. Spiritual well-being scores of medical students in Shiraz University of Medical Sciences.

Characteristic	Category	n (%)	Spiritual well-being M ± SD	Statistic*	Sig.	Existential well-being M ± SD	Statistic	Sig.	Religious well-being M ± SD	Statistic	p-value
Sex	Female	279 (52.4)	91.75 ± 17.08	2.70	0.007	43.98 ± 9.29	1.28	0.694	47.77 ± 9.53	3.490	.001
	Male	242 (45.5)	87.66 ± 17.41			42.95 ± 9.09			44.71 ± 10.41		
Entrance exam quota	Region 1	232 (43.6)	90.17 ± 16.16	0.774	0.509	43.21 ± 8.90	0.567	0.637	46.95 ± 9.37	1.714	.163
	Region 2	148 (27.8)	88.95 ± 18.02			43.86 ± 9.33			45.09 ± 10.84		
	Region 3	85 (16.0)	90.27 ± 17.00			43.44 ± 8.89			46.82 ± 9.50		
	Martyr families	28 (5.3)	94.14 ± 13.73			45.42 ± 9.05			48.71 ± 6.09		
Conditional pass semester	Yes	32 (6.0)	83.90 ± 19.38	-1.91	0.057	40.37 ± 10.44	-1.84	0.066	43.53 ± 11.67	-1.60	.110
	No	441 (82.9)	89.97 ± 17.17			43.49 ± 9.13			46.47 ± 9.91		
Place of residence	Native	256 (48.1)	90.57 ± 16.14	0.699	0.485	43.32 ± 9.09	-0.617	0.787	47.25 ± 8.94	1.77	.076
	Expatriates	253 (47.6)	89.52 ± 17.55			43.81 ± 8.97			45.71 ± 10.54		
Types of residencies	Center of province	303 (57.0)	89.63 ± 17.02	0.446	0.640	43.39 ± 9.06	0.431	0.650	46.23 ± 10.25	0.353	.703
	Small city	148 (27.8)	91.22 ± 17.26			44.14 ± 8.86			47.07 ± 9.35		
	Village	8 (1.5)	91.12 ± 13.52			43.25 ± 10.51			47.87 ± 5.98		
Marriage status	Single	484 (91.0)	89.96 ± 17.08	-0.719	0.472	43.52 ± 9.15	-0.425	0.671	46.44 ± 9.90	-0.888	.038
	Married	30 (5.6)	92.26 ± 15.10			45.03 ± 6.25			47.23 ± 9.91		
Father's education level	Illiterate	14 (2.6)	82.64 ± 16.95	1.077	0.375	39.50 ± 10.83	1.657	0.130	43.14 ± 9.85	0.836	.542
	Under diploma	39 (7.3)	92.33 ± 12.78			44.02 ± 6.45			48.30 ± 7.38		
	Diploma	92 (17.3)	90.28 ± 15.81			43.36 ± 8.77			46.91 ± 9.03		
	Associate	52 (9.8)	93.59 ± 14.50			46.51 ± 7.59			47.07 ± 8.84		
	Bachelor	170 (32)	88.95 ± 18.86			43.38 ± 9.87			45.56 ± 11.17		
	Master	67 (12.6)	90.40 ± 16.27			43.70 ± 8.25			46.70 ± 10.02		
	PhD/physician	76 (14.3)	89.46 ± 18.04			42.38 ± 9.60			47.07 ± 9.75		
Mother's education level	Illiterate	23 (4.3)	87.21 ± 16.34	1.36	0.229	41.95 ± 10.15	1.23	0.289	45.26 ± 9.02	1.15	.327
	Under diploma	77 (14.5)	93.5 ± 13.01			44.92 ± 6.77			48.23 ± .67		
	Diploma	132 (24.8)	89.77 ± 16.94			43.00 ± 9.43			46.77 ± 9.15		
	Associate	46 (8.6)	93.06 ± 20.40			45.52 ± 10.51			47.54 ± 10.97		
	Bachelor	157 (29.5)	90.19 ± 16.89			43.89 ± 8.73			46.29 ± 10.46		
	Master	42 (7.9)	87.95 ± 15.81			42.57 ± 8.01			45.38 ± 10.53		
	PhD/physician	37 (7)	85.37 ± 21.11			41.70 ± 11.30			43.67 ± 12.18		
Sport hours in week	<2	173 (32.5)	89.34 ± 17.11	1.25	0.29	46.12 ± 9.91	1.22	0.300	43.22 ± 8.84	0.958	.413
	2-4	83 (15.6)	93.59 ± 13.45			48.21 ± 8.15			45.37 ± 7.38		
	5-8	78 (14.7)	90.08 ± 18.14			46.20 ± 10.59			43.88 ± 9.62		
	8+	38 (7.1)	89.73 ± 18.67			46.84 ± 9.59			42.89 ± 10.92		
History of mental disorder	Yes	28 (5.3)	82.17 ± 18.49	-2.722	0.007	40.35 ± 10.32	-2.11	0.199	41.82 ± 12.54	-2.700	.007
	No	486 (91.4)	90.81 ± 16.20			43.94 ± 8.64			46.87 ± 9.43		
Family's mental disorder	Yes	49 (9.2)	86.95 ± 17.57	-1.35	0.491	42.65 ± 9.38	-0.747	0.718	44.30 ± 11.60	-1.65	.223
	No	465 (87.4)	90.40 ± 16.88			43.66 ± 8.99			46.74 ± 9.62		
Extracurricular activity	Yes	235 (44.2)	90.64 ± 16.87	0.990	0.323	43.86 ± 9.24	0.968	0.452	46.77 ± 9.82	0.814	.700
	No	268 (50.4)	89.14 ± 16.97			43.08 ± 8.86			46.06 ± 9.83		
Interest in major	Very low-low	28 (5.3)	74.89 ± 16.95	31.27	0.000	35.67 ± 10.09	38.66	0.000	39.21 ± 11.04	15.38	.000
	Medium	66 (12.4)	80.07 ± 16.31			37.21 ± 9.68			42.86 ± 8.83		
	High-very high	421 (79.1)	92.76 ± 15.93			45.18 ± 8.11			47.57 ± 9.63		
Grade point average	<14	71 (13.3)	88.40 ± 18.01	2.078	0.127	42.11 ± 9.87	1.204	0.301	46.29 ± 9.81	2.73	.066
	14-16	171 (32.1)	88.26 ± 17.28			43.04 ± 9.03			45.22 ± 10.05		
	16>	124 (23.3)	92.07 ± 15.13			44.14 ± 8.66			47.92 ± 9.44		

Note. *A t test was used for two groups, and an ANOVA test was used for more than two groups. Due to missing information, the sum of percentages did not add up to 100%.

Table 2. The spiritual health scale and subscales in medical students of Shiraz University of Medical Sciences.

Variable	n	%
Spiritual health		
Good	164	30.8
Medium	360	67.7
Bad	3	0.6
Existential well-being		
Good	144	27.1
Medium	380	71.4
Bad	4	0.8
Religious well-being		
Good	230	43.2
Medium	288	54.1
Bad	8	1.5

Table 3. The result of the spiritual well-being scale for various years of medical students in Shiraz University of Medical Science.

Scales and subscales	1st year	2nd year	3rd year	4th year	ANOVA test result	Subgroup difference
n (%)	124 (23.3)	134 (25.2)	170 (32.0)	73 (13.7)		
Religious well-being ^a	47.45 ± 9.02	47.52 ± 8.88	44.82 ± 10.54	47.01 ± 8.48	0.041	3rd/1st = 0.019 3rd/2nd = 0.014
Existential well being ^a	45.49 ± 8.21	44.09 ± 8.35	42.50 ± 9.44	42.00 ± 9.69	0.013	3rd/1st = 0.005 4th/1st = 0.008
Spiritual well-being ^b	92.94 ± 15.54	91.61 ± 15.30	87.33 ± 17.75	89.01 ± 16.62	0.019	2nd/4th = 0.004 3rd/2nd = 0.024

^aPossible total = 60. ^bPossible total = 120.

۱۰۸ بود^{۲۱}، و در دانشجویان اردنی عربی و مالزیایی مسلمان در اردن، به ترتیب ۹۴ و ۱۰۲ بود^{۲۲}. در مطالعه ای بر روی دانشجویان پرستاری آمریکایی، میانگین نمره ی سلامت معنوی ۷۴ بود^{۲۳}. در مقایسه با مطالعه ای که بر روی دانشجویان کانادایی، مالزیایی و اردنی انجام شده بود، دانشجویان در مطالعه ی ما از سطح پایین تری از سلامت معنوی برخوردار بودند. ویژگی های فرهنگی اثر مهم و مؤثری بر روی سطوح مختلف سلامت معنوی در نقاط مختلف دارد^{۲۴}. از سویی دیگر، تفاوت در پاسخ دهی نمونه ها به مقیاس سلامت معنوی می تواند ناشی از استفاده از نمونه های متفاوت، نمونه گیری از قومیت ها یا فرهنگ های مختلف و / یا عدم استفاده از تحلیل های آماری مناسب باشد^{۲۵}.

در این مطالعه، نمره ی مقیاس سلامت معنوی و حوزه های مذهبی آن در خانم ها به طور معناداری بالاتر از آقایان بود. یافته های ما با نتایج مطالعاتی که نقش جنسیت را در سلامت معنوی مهم تلقی می کردند، مطابقت داشت^{۱۷،۲۶،۲۹}.

نمره ی کسب شده ی بالاتر توسط خانم ها می تواند ناشی از نحوه ی زندگی آن ها و اجتماعی تر بودن آن ها باشد. ارتباط مستقیم میان سلامت معنوی و انطباق با جامعه، در دیگر مطالعات اثبات شده است^{۲۷،۲۸}. این اختلاف واضح جنسیتی می تواند به دلیل تفاوت در نقش های مورد انتظار، تجربه های زندگی و مکانیسم های خود آگاه باشد^{۲۶}. ویژگی ها و رفتارهای خانم ها با برخی اصول کلی مذهبی سازگارتر است^{۳۰}. مطالعات پیشین نشان

رشته ی تحصیلی افزایش می یافت.

یک روند کاهشی نسبی در سلامت معنوی و حوزه های سلامت مذهبی و وجودی از سال اول به سال سوم تحصیل مشاهده شد (جدول ۳).

با استفاده از تحلیل رگرسیون خطی چند متغیره، رابطه ی معناداری ($P = 0.001$) میان سلامت معنوی و سن ($\beta = 0.015$ ، ۹۵٪ CI [0.005، 0.024])، سابقه ی اختلال روانی ($\beta = -0.301$ ، ۹۵٪ CI [-0.449، -0.152]) و علاقه مندی به رشته ی تحصیلی ($P = 0.0001$) یافت شد.

بحث

نتایج مطالعه ی پیش رو، سطح نسبتاً بالایی از سلامت معنوی دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی شیراز را نشان می دهد. جنسیت، سابقه ی اختلال روانی و علاقه مندی به رشته ی تحصیلی، از عوامل مهمی هستند که سلامت معنوی را تحت تأثیر قرار می دهند.

مطالعات متعددی در ایران سطح سلامت معنوی را در گروه ها و موقعیت های مختلف سنجیده اند^{۱۷،۱۸،۱۹}. تنها یک مطالعه سطح سلامت معنوی دانشجویان پزشکی ایرانی را مورد ارزیابی قرار داده است، که در آن میانگین نمره ی این مقیاس برابر با ۶/۰۲ ± ۷۲/۱۲ بود و در دو حوزه پایین تر از سطح مطالعه ی ما بود^{۲۰}. در دانشجویان پرستاری کانادایی، میانگین نمره ی سلامت معنوی

داده اند که خانم‌ها نسبت به آقایان تمایل بیش تری به مذهبی بودن دارند.^{۳۱،۳۲}

در مطالعه‌ی ما، دانشجویان متأهل نسبت به دانشجویان مجرد از سطح بالاتر سلامت مذهبی برخوردار بودند. در مطالعه‌ی طبیبی و همکاران، تأهل نقش مثبتی بر نتایج مقیاس سلامت معنوی داشت، اما دو مطالعه‌ی ایرانی دیگر هیچ گونه رابطه‌ی معناداری میان وضعیت تأهل و سلامت معنوی نشان ندادند.^{۳۳} برای حل این اختلاف و رسیدن به یک نتیجه‌ی قطعی، انجام مطالعات بیش تر مورد نیاز است.

در این مطالعه، دانشجویان با سابقه‌ی اختلالات روانی از سطح پایینی از سلامت معنوی برخوردار بودند. مطالعات نشان داده اند که افسردگی، اعتماد به نفس پایین^{۳۴}، سلامت عاطفی پایین، عدم رضایت کافی از زندگی^{۳۵}، بی ثباتی عاطفی و اختلالات خلقی^{۳۶} و استرس^{۳۷}، رابطه‌ی معناداری با کاهش سلامت معنوی دارند. مطالعات پیشین در ایران نشان داده اند که رابطه‌ی معناداری میان سلامت معنوی و اختلالات روانی وجود دارد.^{۱۷،۳۸} یک مطالعه نشان داده است که سلامت معنوی نقش مثبتی بر ارتقا سلامت روانی افراد و کاهش اختلالات روانی دارد و عوامل تهدید کننده‌ی سلامت روانی افراد را کاهش می دهد.^۸ در مطالعه‌ی دیگر نیز اثر معنادار آموزش معنوی بر بهبود سطح سلامت روانی نشان داده شده است.^{۳۹}

در این مطالعه، نمرات مقیاس سلامت معنوی در دانشجویان پزشکی سال سوم نسبت به سال اول کاهش یافته بود. در مطالعه‌ی ای که بر روی دانشجویان پرستاری کانادایی انجام شده بود، نیز دانشجویان سال چهارم به لحاظ سلامت معنوی میانگین نمره‌ی پایین تری نسبت به دانشجویان سال اول داشتند^{۴۱}، که این موضوع نیازمند تحقیقات بیش تر است.

بر اساس اطلاعات به دست آمده، این مطالعه اولین مطالعه‌ی ای است که رابطه‌ی میان سطح پایین نمره‌ی مقیاس سلامت معنوی و عدم علاقه مندی به رشته‌ی تحصیلی را در میان دانشجویان پزشکی نشان داده است، اما مطالعات متعددی تأثیر علاقه مندی به رشته‌ی تحصیلی را بر عملکرد دانشجویان پزشکی گزارش کرده اند.^{۴۰}

یک مرور نظام مند، ارتباط میان انگیزه‌ی بالاتر و کسب نمرات بالاتر دانشگاهی را نشان داده است^{۴۱}. بنابراین ارتباط میان نمرات مقیاس سلامت معنوی و علاقه مندی به رشته‌ی تحصیلی نیازمند مطالعات بیش تر است.

همان گونه که پیش تر ذکر شد، این مطالعه تنها بر روی دانشجویان پزشکی مقطع علوم پایه انجام شد، که با میزان پاسخ دهی بالا و داده‌های از دست رفته‌ی ناچیزی همراه بود. بر این موضوع واقف هستیم که دانشجویان پزشکی نقش مهمی بر مراقبت پزشکی ایفا می کنند؛ با این حال، مطالعات محدودی سلامت

معنوی در این گروه‌ها را مورد ارزیابی قرار داده اند. یکی از محدودیت‌های مطالعه‌ی ما این بود که دانشجویان مقطع علوم پایه نمی توانستند با مقاطع بالینی، اینترنتی و دستیاری مقایسه شوند. اینترنت‌ها و دستیاران در بخش‌های مختلفی از بیمارستان‌ها مشغول به کار هستند. بنابراین، جمع آوری نقطه نظرات این گروه‌ها نیازمند انرژی و همکاری در سطح بالایی است و مستلزم انجام مطالعات بیش تر می باشد. اگرچه وضعیت سلامت روانی تأثیر زیادی بر نمره‌ی سلامت معنوی دارد، اما به دلیل وجود اطلاعات متنوع و ناهمگن، جمع آوری داده‌های مناسب دشوار است. بنابراین مطالعات بیش تری برای تعیین عوامل مهمی چون سابقه‌ی اختلالات روانی یا سلامت معنوی در جامعه‌ی مورد مطالعه نیاز است. اغلب شرکت کنندگان در این مطالعه مسلمان بودند. مطالعه بر روی دانشجویان بدون اعتقادات مذهبی خاص، می تواند اطلاعات بیش تری حاصل نماید.

نتیجه گیری

یافته‌های این مطالعه، تأثیر سلامت معنوی بر سلامت روانی را نشان می دهند. ما هم چنین توصیه می کنیم که سلامت معنوی دانشجویان پزشکی به طور منظم مورد ارزیابی قرار گیرد. ارزیابی و سنجش این گرایش‌ها، راه را برای سیاست گذاری‌های آینده در جهت بهبود وضعیت سلامت دانشجویان پزشکی در حوزه‌های مختلف اجتماعی، معنوی و روانی هموار می کند. علاوه بر این، انجام مطالعات چند مرکزی به منظور مقایسه‌ی وضعیت و شرایط متفاوت دانشجویان امری ضروری است. مهم تر از همه این که، اختلالات مرتبط با سلامت روان در دانشجویان بایستی توسط هر دانشگاه کنترل و بررسی شود. از این رو، تحقیقات و ارزیابی‌ها پیرامون وضعیت سلامت روان در دانشجویان مقاطع مختلف پزشکی ضروری به نظر می رسد.





REFERENCES

- Gabbuat, K. (2014). Nurses' perceptions of spiritual care. Retrieved from <https://scholarspace.manoa.hawaii.edu/handle/10125/33928>
- Hawks, S. R., Hull, M. L., Thalman, R. L., & Richins, P. M. (1995). Review of spiritual health: Definition, role, and intervention strategies in health promotion. *American Journal of Health Promotion*, 9(5), 371-378.
- Ellison, L. L. (2006). The spiritual well-being scale. *NewsNotes*, 44(1), 1-10.
- Paloutzian, R. F., & Ellison, C. W. (1991). *Manual for the spiritual well-being scale*. Nyack, NY: Life Advance.
- Burke, A., Van Olphen, J., Eliason, M., Howell, R., & Gonzalez, A. (2014). Re-examining religiosity as a protective factor: Comparing alcohol use by self-identified religious, spiritual, and secular college students. *Journal of Religion and Health*, 53(2), 305-316.
- Keup, J. R., & Stolzenberg, E. B. (2004). The 2003 Your First College Year (YFCY) survey: Exploring the academic and personal experiences of first-year students. Columbia, SC: National Resource Center for the First-Year Experience and Students in Transition.
- Astin, A. W., Astin, H. S., Lindholm, J., Bryant, A., Szelényi, K., & Calderone, S. (2005). The spiritual life of college students: A national study of college students' search for meaning and purpose. Los Angeles, CA: UCLA Higher Education Research Institute.
- Hill, P. C., & Pargament, K. I. (2008). Advances in the conceptualization and measurement of religion and spirituality: Implications for physical and mental health research. *Psychology of Religion and Spirituality*, 1(9), 3-17.
- Bassett, R. L., Camplin, W., Humphrey, D., & Dorr, C. (1991). Measuring Christian maturity: A comparison of several scales. *Journal of Psychology and Theology*, 19(1), 84-93.
- Hicks, T. (1999). Spirituality and the elderly: Nursing implications with nursing home residents. *Geriatric Nursing*, 20(3), 144-146. 10 A. SALEHI ET AL.
- Miller, W. R., & Thoresen, C. E. (2003). Spirituality, religion, and health: An emerging research field. *American Psychologist*, 58(1), 24.
- Anye, E. T., Gallien, T. L., Bian, H., & Moulton, M. (2013). The relationship between spiritual well-being and health-related quality of life in college students. *Journal of American College Health*, 61(7), 414-421.
- Khan, K. S. A., & Kausar, Y. (2014). Spiritual well-being in relation to achievement motivation among students of science and commerce streams. *Indian Journal of Health and Wellbeing*, 5(1), 53.
- Walker, K. L., & Dixon, V. (2002). Spirituality and academic performance among African American college students. *Journal of Black Psychology*, 28(2), 107-121.
- Paloutzian, R. F., & Ellison, C. W. (1991). *Manual for the spiritual well-being scale*. Nyack, NY: Life Advance.
- Farahaninia, M., Abbasi, M., Givari, A., & Haghani, H. (2006). Nursing students' spiritual well-being and their perspectives towards spirituality and spiritual care perspectives. *Iran Journal of Nursing*, 18(44), 7-14.
- Jafari, E., Dehshiri, G. R., Eskandari, H., Najafi, M., Heshmati, R., & Hoseinifar, J. (2010). Spiritual well-being and mental health in university students. *Procedia-Social and Behavioral Sciences*, 5, 1477-1481.
- Rezaei M, Seyedfatemi N, Hosseini F. Spiritual Well-being in Cancer Patients who Undergo Chemotherapy. *Hayat* 2008; 3-4(39):33-9.
- Seyed Fatemi N, Rezaei M, Givari A, Hoseini F. The effect of Prayer on spiritual health in patients with cancer. *Payesh*. 2006; 5(4):295-304.
- Maryamn Taebi, H. A. T., Arabshahi, S. K. S., Heidari, S., & Abdi, Z. (2013). The relationship between spiritual health and progressing education in medical students of Ghom University of Medical Science. *Journal of Ghom University of Medical Science*, 7(2), 72-78.
- Pesut, B. (2002). The development of nursing students' spirituality and spiritual care-giving. *Nurse Education Today*, 22(2), 128-135.
- Musa, A. S. (2014). Factor structure of the spiritual well-being scale cross-cultural comparisons between Jordanian Arab and Malaysian Muslim university students in Jordan. *Journal of Transcultural Nursing*. Advance online publication. doi:10.1177/1043659614537305.
- Fehring, R. J., Brennan, P. F., & Keller, M. L. (1987). Psychological and spiritual well-being in college students. *Research in Nursing & Health*, 10(6), 391-398.
- Utsey, S. O., Bolden, M. A., Williams, O., Lee, A., Lanier, Y., & Newsome, C. (2007). Spiritual well-being as a mediator of the relation between culture-specific coping and quality of life in a community sample of African Americans. *Journal of Cross-Cultural Psychology*, 38(2), 123-136.
- Miller, G., Fleming, W., & Brown-Anderson, F. (1998). Spiritual well-being scale ethnic differences between Caucasians and African-Americans. *Journal of Psychology and Theology*, 26(4), 358-364.
- Hammermeister, J., Flint, M., El-Alayli, A., Ridnour, H., & Peterson, M. (2005). Gender differences in spiritual well-being: Are females more spiritually-well than males? *American Journal of Health Studies*, 20(1/2), 80.
- Fisher, J. W., Francis, L. J., & Johnson, P. (2002). The personal and social correlates of spiritual well-being among primary school teachers. *Pastoral Psychology*, 51(1), 3-11.

28. House, J. S., Landis, K. R., & Umberson, D. (1988). Social relationships and health. *Science*, 241(4865), 540-545.
29. Kellums, K. J. (1995). Gender analysis of the spiritual well-being scale (Unpublished doctoral dissertation). George Fox University, Newberg, OR.
30. Levin, J. S., Taylor, R. J., & Chatters, L. M. (1994). Race and gender differences in religiosity among older adults: Findings from four national surveys. *Journal of Gerontology*, 49(3), S137-S145.
31. Miller, A. S., & Hoffmann, J. P. (1995). Risk and religion: An explanation of gender differences in religiosity. *Journal for the Scientific Study of Religion*, 3(6), 63-75.
32. Mir-Hosseini, Z. (1999). *Islam and gender: The religious debate in contemporary Iran*. Princeton, NJ: Princeton University Press.
33. Rahimi, N., Esmat, N., & Nakhaee, N. (2001). [Spiritual health and their related factor in Nursery students in Shiraz University of medical science]. *Jahad Daneshgahi Database*, 19(4), 55-65.
34. Genia, V. (2001). Evaluation of the spiritual well-being scale in a sample of college students. *The International Journal for the Psychology of Religion*, 11(1), 25-33.
35. Kim, J., Heinemann, A. W., Bode, R. K., Sliwa, J., & King, R. B. (2000). Spirituality, quality of life, and functional recovery after medical rehabilitation. *Rehabilitation Psychology*, 45(4), 365.
36. Leach, M. M., & Lark, R. (2004). Does spirituality add to personality in the study of trait forgiveness? *Personality and Individual Differences*, 37(1), 147-156.
37. Woodbury, A. M. (1992). Social support networks and adjustment in childhood: A longitudinal analysis. (Doctoral dissertation, Boston University, MA). *Dissertation Abstract International*, 52, 4524B.
38. Dastgheib, Z. (2014). The relationship between mental health and spiritual health in students of Shiraz University of Medical Sciences. *Nursery Journal*, 24(84), 84-92.
39. Maryamn Taebi, H. A. T., Arabshahi, S. K. S., Heidari, S., & Abdi, Z. (2013). The relationship between spiritual health and progressing education in medical students of Ghom University of Medical Science. *Journal of Ghom University of Medical Science*, 7(2), 72-78.
40. Mosley, T. H., Jr., Perrin, S. G., Neral, S. M., Dubbert, P. M., Grothues, C. A., & Pinto, B. M. (1994). Stress, coping, and well-being among third-year medical students. *Academic Medicine*, 69(9), 765-767.
41. Kusurkar, R., Ten Cate, T. J., Van Asperen, M., & Croiset, G. (2011). Motivation as an independent and a dependent variable in medical education: A review of the literature. *Medical Teacher*, 33(5), e242-e262.



ارزیابی اثربخشی هومیوپاتی: مرور نظام مند مطالعات مرور نظام مند

A systematic review of systematic reviews of homeopathy

E. Ernst.
The British Journal of Clinical Pharmacology (2002).

ترجمه: فرانک عالم بی زر، علیرضا بزرگی

چکیده

هومیوپاتی یکی از بحث برانگیزترین موضوعات درمانی است. این مقاله تلاش می کند تا بر اساس مطالعات مرور نظام مندی که اخیراً انجام گرفته، به بررسی تأثیر این شیوه ی درمانی بپردازد. مطالعات مرور نظام مند و فرا تحلیل مرتبط، در بانک های اطلاعاتی الکترونیک مورد جست و جو قرار گرفتند. هدفه مقاله با معیارهای ورود ما مطابقت داشتند، که شش مورد از آن ها مربوط به آنالیزهای مجدد فرا تحلیلی بود که در زمان خود نقطه عطفی به شمار می رفته است. به طور کلی این مقالات نشان دادند که پس از تجزیه و تحلیل انتقادی داده های این فرا تحلیل، نتیجه ی مثبت و کلی آن مورد تأیید واقع نمی شود. یازده مطالعه ی مرور نظام مند مستقل وجود داشت که به طور کلی هیچ گونه شواهد قطعی به نفع هومیوپاتی ارایه نمی کردند. به طور خاص نیز هیچ گونه شواهد قطعی مبنی بر این که درمان با هومیوپاتی نسبت به دارونما و دیگر مداخلات کنترل شده بهتر است، وجود نداشت. هم چنین هیچ یک از درمان های هومیوپاتی اثرات بالینی قطعی متفاوتی نسبت به دارونما نشان نمی دادند. از این رو، می توان نتیجه گرفت که تا کنون بهترین شواهد بالینی موجود در ارتباط با هومیوپاتی نیز توصیه های مثبت آن در موارد بالینی را تأیید نمی کنند.

واژه های کلیدی: طب جایگزین، کارآزمایی های بالینی، هومیوپاتی، فرا تحلیل، مرور نظام مند

مقدمه

تعداد بسیار کمی از درمان ها هستند که بیش از هومیوپاتی مورد بحث و مناظره واقع شده باشند. در طول تاریخ ۲۰۰ ساله ی هومیوپاتی، بسیاری از اصول آن به دلیل نقض اصول علمی مورد انتقاد واقع شده است. با این حال، طرفداران آن معتقدند که رد کردن این رویکرد مفید درمانی تنها به این دلیل که هیچ کس نمی تواند توضیح دهد چگونه عمل می کند، از روی کوتاه فکری است.^۱ آن ها هم چنین کارآزمایی های به ظاهر دقیقی را نقل کرده اند که حاکی از اثربخشی هومیوپاتی است، در حالی که منتقدان برای نقل کردن مطالعات بی طرفانه ی دقیقی که خلاف آن باشد، با مشکل چندانی مواجه نبوده اند. وجود شواهد ضد و نقیض در روش های درمانی، غیر معمول نیست. یکی از راه های موجود برای برطرف نمودن چنین تناقض هایی، انجام مطالعات مرور نظام مند و فرا تحلیل بر روی مطالعات انجام

هومیوپاتی یک روش درمانی است که فرآورده های آن دارای موادی هستند که اثرات آن هنگام استفاده در افراد سالم، با علائم اختلال (علائم، نشانه های بالینی، شرایط پاتولوژیک) در بیمار مورد نظر یکسان است. این روش درمانی توسط ساموئل هانمن (۱۷۷۵-۱۸۴۳ میلادی) بنیان گذاری شده و در حال حاضر در سراسر جهان استفاده می شود.^۱ هومیوپاتی بر دو اصل عمده بنا شده است^{۲-۳}. بر اساس اصل "مشابهت"، هر ماده ای که بتواند یک سری علائم و نشانه ها را در فرد سالم ایجاد نماید، می تواند همان علائم و نشانه ها را در فرد بیمار بهبود بخشد. بر اساس اصل دوم، داروهای هومیوپاتی پس از رقیق سازی مداوم همچنان فعالیت زیست شناختی خود را حفظ می کنند؛ حتی اگر میزان آن بیش از عدد آوگادرو باشد.



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

دیدگاه

ارنست به تجارب خود ادامه داد و حتی خود به عنوان بیمار از درمان هومیوپاتی استفاده کرد و همچنان ذهن خود را نسبت به توان های بالقوه ی این درمان باز نگه داشت. اگر ثابت می شد که هومیوپاتی مؤثر است، وی و همکارانش بسیار خوشحال می شدند؛ چرا که این امر می توانست امیدی تازه به بیماران بخشیده و راهی نوین برای تحقیقات طبی، زیستی، شیمی و حتی فیزیک بگشاید. متأسفانه زمانی که ارنست قدمی به عقب برداشت و شروع به نگرستن به تحقیقات در این زمینه نمود، به شکلی فزاینده ناامید شد.

یکی از کلیدی ترین بخش تحقیقات که به تغییر دیدگاه ارنست کمک کرد، در سال ۱۹۹۱ از سوی داروشناس آلمانی پروفسور دلبو.اچ هوپف (W.H. Hopff) انجام شد. او آزمون های اولیه ی ساموئل هانمن (بنیان گذار هومیوپاتی) را در مورد سین کونا تکرار کرد. بر طبق گزارش هانمن، اگر دارویی که باعث معالجه ی مالاریا می شود به فرد سالمی داده شود، موجب ایجاد علایم بیماری در وی می شود. هوپف با استفاده از دانشجویان خود به مقایسه ی سین کونا با دارونما دست زد و هیچ تفاوتی مشاهده نکرد، نه مثبت و نه منفی. نتایج هانمن که اساسی برای تأسیس هومیوپاتی شدند، غلط بوده اند. چنین کار آزمایی برای ارنست روشن کرد که معجون های هومیوپاتی چیزی بیش از دارونماهای پر زرق و برق نیستند.

سخن کوتاه، هومیوپاتی در صورتی که بتواند ادعای خود مبنی بر اثربخشی اش را ثابت کند، یکی از بنیادی ترین قوانین فیزیک یعنی قانون "آووگادرو" را نقض کرده است. در محلول ها و معجون های هومیوپاتی حتی یک مولکول از ماده مؤثره ی اولیه وجود ندارد و به عبارتی آن محلول از نظر فیزیکی تفاوتی با آب خالص ندارد.

مقاله ی حاضر، مقاله ای است ارزشمند که از سوی اِذارد ارنست نوشته شده است. برای درک بیش تر ارزش این نوشتار، آشنایی با زندگی نویسنده شاید کمک کننده باشد.

وی در سال ۱۹۷۸ در آلمان به عنوان پزشک عمومی فارغ التحصیل شده و سپس دوره هایی مشخص را در طب گیاهی، هومیوپاتی، طب سوزنی، دست کاری درمانی ستون فقرات (Spinal Manipulation) و ماساژ درمانی می گذراند. سپس به عنوان استاد طب فیزیکی و توانبخشی در دانشکده ی پزشکی هانوفر و ریاست بخش طب فیزیکی و توانبخشی دانشگاه وین به کار مشغول می شود. در سال ۱۹۹۳ به انگلستان مهاجرت کرده و ریاست بخش طب مکمل در دانشگاه اکستر را بر عهده می گیرد.

کتاب ارزشمند دکتر ارنست که به همراه سیمون سینگ فیزیک دان نوشته شده^۱، یکی از منابع اصلی کتاب تألیف شده از سوی اینجانب تحت عنوان "علم و شبه علم: نگاهی انتقادی به طب جایگزین و مکمل"^۲ بوده است.

سینگ و ارنست در فصل مربوط به هومیوپاتی چنین می نویسند: "... شایان ذکر است که نتایج ما در مورد هومیوپاتی بر اساس یک ارزیابی عادلانه، منسجم و عالمانه ی مدارک و شواهد به دست آمدند. ما هیچ منفعت شخصی و غرض ورزی در این مورد نداشتیم و همیشه با ذهنی باز در ارزیابی های خود عمل کردیم. علاوه بر این، یکی از ما دارای تجارب قابل ملاحظه ای در هومیوپاتی بوده و حتی مدتی به عنوان هومیوپات به کار مشغول بوده است. پس از فارغ التحصیل شدن از یک دانشکده ی پزشکی رسمی، پروفسور ارنست به عنوان یک هومیوپات آموزش دید. او حتی در یک بیمارستان هومیوپاتی در مونیخ به کار پرداخت.....".

منابع:

1. Singh s, Ernst E: Trick or treatment. Alternative medicine on trial, Benta Press, 2008.

۲- علی فیروزآبادی: علم، شبه علم: باور، حقیقت و خیال، نگاهی انتقادی به طب مکمل و جایگزین، انتشارات نوید شیراز، (با مشارکت دانشگاه علوم پزشکی شیراز و مرکز تحقیقات طب سنتی)، ۱۳۹۳.

تنها مطالعات مرور نظام مند دارای فرا تحلیل که شامل کارآزمایی های بالینی مرتبط با هومیوپاتی در بیماران یا داوطلبان انسانی بودند، وارد مطالعه شدند و مطالعات مروری با تحقیقات غیر بالینی از مطالعه خارج شدند. تمام مقالات توسط نویسنده ی این مقاله ارزیابی شدند و اطلاعاتی از جمله معیارهای ورود و خروج، حجم نمونه، ارزیابی کیفیت روش شناسی، نتایج فرا تحلیل ها و نتیجه گیری کلی نویسندگان از مقالات اصلی استخراج گردید.

شده ی دقیق در آن موضوع است. در سال ۱۹۹۷، Linde و همکارانش^۳ این کار را انجام دادند. نتایج فرا تحلیل آن ها که به لحاظ فنی بسیار خوب طراحی شده بود، نشان داد که داروهای هومیوپاتی بیش از یک دارونمای صرف هستند. اما نویسندگان این مطالعه اظهار داشتند که هیچ نشانه ای مبنی بر این که تأثیر این داروها بیش از دارونما است، یافت نگردید. علی رغم این مورد و دیگر هشدارها، درمانگران هومیوپاتی در سراسر جهان انتشار این نتایج را به عنوان تأیید نهایی درمان خود جشن گرفتند.

HOMEOPATHY



نتایج

شش تحلیل مجدد از فرا تحلیل های اصلی Linde و همکارانش^۳ تعیین شدند^{۴-۹}. اطلاعات کلیدی این مطالعات و تحلیل های مجدد آن ها در جدول شماره ۱ به صورت خلاصه آمده است. نتایج این تحلیل های مجدد نشان می دهند که کارآزمایی های دقیق تر دارای اندازه اثرهای کوچک تری هستند و به نوبه ی خود اثر کلی معناداری را ارائه نمی دهند^{۵،۶،۸}. در یک تحلیل مجدد ذکر شده است که نتیجه ی اولیه ی مثبت فرا تحلیل^۳ تا حد زیادی به دلیل سوگیری انتشار بوده است؛ ایده ای که توسط نویسندگان اصلی مطرح گردیده و توسط آن ها نیز رد شده است. نویسندگان یک فرا تحلیل اصلی^۳ که شاید بتوان به عنوان یکی از مهم ترین نمونه های سوگیری انتشار به آن اشاره کرد، نتیجه گرفتند که یافته های آن فرا تحلی به واسطه ی تحلیل مجدد آن ها کاهش یافته است^۶. در مجموع، این تحلیل های مجدد نشان می دهند که نتایج اولیه ی Linde و همکارانش^۳ پس از ارزیابی انتقادی داده ها مورد تأیید واقع نمی شوند.

علاوه بر این، ۱۱ مرور نظام مند مستقل در زمینه ی هومیوپاتی تعیین شدند^{۱۰-۲۰} که اطلاعات کلیدی آن ها در جدول شماره ۲ به صورت خلاصه آورده شده است. در مجموع، یافته ها هیچ گونه شواهد قطعی به نفع هومیوپاتی ارائه نمی دهند. به جز ایلئوس بعد از عمل جراحی^{۱۰} و آنفولانزا^{۱۷}، هومیوپاتی در هیچ موقعیتی به صورت قانع کننده مؤثر نبوده است^{۱۰،۱۱،۱۳،۱۸-۲۰}. آرنیکا که یکی از معروف ترین داروهای آزموده شده ی هومیوپاتی است، به صورت کاملاً واضح هیچ تفاوتی با دارونما ندارد^{۱۲،۱۵}. یکی از داروهای هومیوپاتی به نام *oscillococcinum* که به عنوان

از آن پس، یک علاقه ی ناگهانی نسبت به هومیوپاتی ایجاد شد و چندین مرور نظام مند دیگر نیز منتشر گردید. این مقاله تلاش می کند تا به صورت منتقدانه تمام مقالات مرتبط با تأثیر بالینی داروهای هومیوپاتی که از سال ۱۹۹۷ منتشر شده اند را ارزیابی نماید.

روش ها

مقالات مرتبط، با واژه های کلیدی هومیوپاتی، کارآزمایی بالینی، فرا تحلیل، اثربخشی، تأثیر و مرور نظام مند در بانک های اطلاعاتی Medline، Embase، Amed و CISCOM جست و جو شدند. برای انجام این مطالعه از ۵ متخصص هومیوپاتی کمک گرفته شد و تمام پرونده های پزشکی اینجانب نیز مورد بررسی قرار گرفتند. هم چنین فهرست کتاب های استفاده شده در مقالات به منظور یافتن منابع مرتبط بیش تر، به طور اجمالی بررسی شدند. برای جستجوی منابع و مقالات مرتبط هیچ گونه محدودیت زبانی لحاظ نگردید.

Table 1 The systematic review by Linde *et al.* [3] and its subsequent re-analyses.

Reference	Included trials (number)	Total patient number	Assessment of methodological quality	Meta-analysis	Overall conclusion*	Comment
Linde (1997) [3]	All double-blind and/or randomized placebo-controlled trials of any clinical condition ($n = 186$)	2588	Yes	Of 89 trials which could be submitted to meta-analysis: OR = 2.45; of 26 'good quality trials': OR = 1.66 (both in favour of homeopathy)	Clinical effects of homeopathy are not completely due to placebo	Review was criticised for 1) including different remedies 2) including different conditions 3) including nonrandomized trials
Ernst (1998) [4]	All studies from Linde <i>et al.</i> [3] which received 90 (of 100) points in at least 1 of the 2 quality ratings, using highly dilute remedies, following the principles of 'classical' homeopathy ($n = 5$)	587	Yes	OR = 1.0 (no evidence in favour of homeopathy)	Homeopathic remedies are associated with the same clinical effects as placebo	This analysis specifically tested the efficacy of highly diluted remedies (other remedies could still work via conventional pharmaceutical effects)
Linde (1998) [5]	All trials from Linde <i>et al.</i> [3] which tested 'classical' homeopathic remedies against placebo, no treatment or another treatment ($n = 32$)	1778	Yes	19 placebo-controlled trials were submitted to meta-analysis: OR = 1.62; however, when this analysis was restricted to the methodologically best trials the effect was no longer significant	Individualized homeopathy has an effect over placebo; the evidence, however, is not convincing	Not all of the included trials were randomized and many had other serious methodological weaknesses
Linde (1999) [6]	All trials from Linde <i>et al.</i> [3] which could be submitted to meta-analysis ($n = 89$)	n.d.p.	Yes	The mean OR of the best studies was not in favour of homeopathy	There was clear evidence that studies with better methodological quality tended to yield less positive results	The authors felt that these results 'weaken the findings of [their] original meta-analysis'
Morrison (2000) [7]	26 trials classified by Linde <i>et al.</i> [3] as high quality ($n = 26$)	n.d.p.	Yes	None	No significant trend was seen when correlating security of randomization and trial result	Large multicentre trials were recommended
Ernst (2000) [8]	All trials from Linde <i>et al.</i> [3] that received quality ratings between 1 and 4 on the Jadad score ($n = 77$)	n.d.p.	Yes	None	There is a... strong linear correlation between OR and Jadad score ($n = 0.97$, $P < 0.05$); homeopathic remedies are, in fact, placebos	Extrapolation from this correlation implies that the most rigorous studies yield an effect size of zero
Sterne (2001) [9]	89 trials of Linde <i>et al.</i> [3] review compared with 89 trials of allopathic medicines	n.d.p.	Yes	Strong evidence for publication bias causing a false positive result in favour of homeopathy	When adjusting high quality trials [of homeopathy] for publication bias, the OR changed from 0.52 to 1.19 but remained unchanged for allopathy	Paper probably not peer-reviewed, adjusting for bias nullified the effect of homeopathy but not for allopathy

R.C.T = randomized clinical trial, OR = odds ratio, * = verbatim quotes, n.d.p. = no details provided. ^aClassical homeopathy = approach where remedies are individualized according to patient characteristics deemed important by homeopaths.

Table 2 Independent systematic reviews of homeopathy.

Reference	Included trials (numbers)	Total patient number	Assessment of methodological quality	Meta-analysis	Overall conclusion*	Comment
Barnes (1997) [10]	All placebo-controlled trials of homeopathy for postoperative ileus ($n = 6$)	776	Yes	Weighted mean difference to time until first sign of peristalsis was in favour of homeopathy (-7.4 h)	Homeopathic treatment can reduce the duration of postoperative ileus, however, several caveats preclude a definitive judgement	The methodologically best trial was convincingly negative
Ernst (1998) [11]	All placebo-controlled trials of homeopathy for delayed onset muscle soreness (DOMS) ($n = 8$)	311	Yes	No meta-analysis possible, all randomized trials were negative	The evidence does not support the hypothesis that homeopathic remedies are more efficacious than placebo for DOMS	DOMS was chosen because it was submitted to clinical trials more often than any other condition
Ernst (1998) [12]	All placebo-controlled trials of homeopathic arnica ($n = 8$)	338	Yes	No meta-analysis possible, no clear trend in favour of homeopathy	The claim that homeopathic arnica is efficacious beyond a placebo effect is not supported by rigorous clinical trials	This analysis set out to test the remedy that had been most frequently submitted to clinical trials, i.e. arnica (see also Lüdtke below)
Ernst (1999) [13]	All RCTs of homeopathy for migraine prophylaxis ($n = 4$)	284	Yes	No meta-analysis possible; 3 of 4 trials were negative (including the methodologically best)	The trial data ... do not suggest that homeopathy is effective in the prophylaxis of migraine or headache beyond a placebo effect	This analysis tested the efficacy for a condition that homeopaths often treat in clinical practice
Ernst (1999) [14]	All controlled clinical trials of 'classical' homeopathy vs conventional treatments ($n = 6$)	605	No	No meta-analysis possible	No clear trend in favour of homeopathy	Nonrandomized studies were also included
Lüdtke (1999) [15]	All controlled clinical trials of homeopathic arnica ($n = 37$)	n.d.y.	Yes	No meta-analysis possible	No clear evidence in favour of homeopathic arnica was found	Paper probably not peer-reviewed, trials that used arnica in combination with other remedies and those which were not placebo controlled were also included
Cucherat (2000) [16]	All RCTs of homeopathy vs placebo with clinical or surrogate endpoints ($n = 16$)	2617	Yes	Combined 2-tailed P value was highly significant ($P = 0.000056$) in favour of homeopathy	There is some evidence that homeopathic treatments are more effective than placebo	Strength of evidence was estimated to be low by the authors
Vickers (2000) [17]	All RCTs of homeopathic oscillococcinum vs placebo for influenza ($n = 7$)	3459	Yes	$RR = 0.64$ for influenza prevention $RR = 0.28$ for influenza treatment	Treatment reduced length of illness significantly by 0.28 days	The authors stated that 'the data are not strong enough to make a general recommendation'
Linde (2000) [18]	All RCTs of homeopathy vs placebo for chronic asthma ($n = 3$)	154	Yes	No meta-analysis possible	No clear trend in favour of homeopathy	Not enough evidence for reliable assessment
Jonas (2000) [19]	All controlled clinical trials of homeopathy for rheumatic conditions ($n = 6$)	392	Yes	Combined $OR = 2.19$	Homeopathic remedies work better than placebo	Not enough trials for any specific condition to allow reliable assessment
Long (2001) [20]	All RCTs of homeopathy for osteoarthritis ($n = 4$)	406	Yes	No meta-analysis possible	No clear trend in favour of homeopathy	Not enough evidence for reliable assessment

RCT = randomized clinical trial, OR = odds ratio, RR = relative risk. *Classical homeopathy = approach where remedies are individualized according to patient characteristics deemed important by homeopaths.

ممکن است شواهد کارآزمایی های جدیدتری که هنوز در مطالعات مرور نظام مند بررسی نشده اند، نشان دهند که اثر داروهای هومیوپاتی بیش از دارونما است. اما از آن جا که مطالعات مرور نظام مند، تمام کارآزمایی های بالینی دارای نتایج مثبت^{۲۴-۲۷} و نتایج منفی^{۲۵-۲۷} را شامل می شوند، تغییر اساسی نتایج مطالعات مرور نظام مند به واسطه ی یافته های جدید این گونه مطالعات غیر محتمل است.

مشاهدات اخیر مبنی بر این که مواد نامحلول با افزایش رقت محلول به صورت خوشه در می آیند، توسط چندین هومیوپات این گونه تفسیر شده است که داروهای هومیوپاتی اثری بیش از دارونما دارند^{۲۸}. اما این یافته ی جدید بایستی به صورت مستقل تکرار شود. به علاوه، این گونه مشاهدات (در صورتی که تأیید شوند) نمی توانند چگونگی تأثیر خوشه های موجود در محلول را بر سلامت انسان توضیح دهند. از این رو، هم شواهد بالینی و هم پژوهش های بنیادین تأیید کننده ی هومیوپاتی همچنان نمی توانند قانع کننده باشند.

اگر این نتیجه گیری فرضاً مورد قبول واقع شود، چه پیامدهایی می تواند برای پژوهش های آتی در برداشته باشد. دو دیدگاه متفاوت در این رابطه وجود دارد. یک دیدگاه تأکید بر انجام یک کارآزمایی نهایی و حل و فصل تمام ابهامات دارد^{۲۹} و دیدگاه دیگر، انجام کارآزمایی های جدید را در اولویت پژوهشی قرار نمی دهد و از مطالعات پیامدها (outcomes studies) حمایت می کند تا تصمیمات اختصاصی درمانی مورد ارزیابی قرار گیرند... و پیامدها با درمان رایج مقایسه شوند^{۳۰}. این گونه مطالعات در زمینه ی هومیوپاتی وجود دارند و دارای ضعف های بسیاری در روش شناسی هستند، که مهم تر از همه احتمال سوگیری در انتخاب و گزارش همیشگی یافته های متقاعد کننده به نفع رویکرد هومیوپاتی است^{۳۱}. این مسأله می تواند به طور ضمنی بیان کند که این رویکرد اختصاصی و زمان بری که بسیاری از هومیوپات ها در مراقبت از سلامتی اتخاذ نموده اند، نتایج بالینی خوبی به همراه دارد. هم چنین بر اهمیت مواجهه ی درمانی تأکید داشته و با بسیاری از اطلاعات در این زمینه مطابقت دارد^{۳۲}. با این وجود، پاسخی برای "پرسش دارونما" وجود ندارد و برای روشن شدن صحت علمی این موضوع و شاید روند بالینی آن، این پرسش نیازمند پاسخ است.

به عنوان نتیجه گیری، هر فرضیه ای مبنی بر این که داروهای هومیوپاتی اثرات مثبت بالینی دارند که با دارونما متفاوت است یا تأثیر بیش تری نسبت به دیگر مداخلات پزشکی دارند، با شواهد موجود از مطالعات مرور نظام مند تأیید نمی شوند و تا زمانی که نتایج متقاعد کننده ای در این زمینه حاصل نشود، نمی توان به هومیوپاتی به عنوان یک درمان مبتنی بر شواهد نگاه کرد.

درمان و پیشگیری آنفلانزا شناخته شده و ادعا می شود بیش از دارونما مؤثر است، اندازه اثر کوچکی دارد و ارتباط بالینی قابل بحثی ندارد^{۱۷}. به علاوه، میزان شواهد موجود برای این دارو پایین است و به طور کامل قطعی نمی باشد. مرور نظام مند ما بر روی انواع درمان های هومیوپاتی که برای ایلنوم بعد از عمل انجام شده بود، یک نتیجه ی مثبت کلی در برداشت^{۱۱}. اما هشدارها باید جدی گرفته شوند و مهم تر از همه این که به منظور تکرار مطالعات کوچک تری که نتوانسته اند اثرات مثبت هومیوپاتی را نشان دهند، بایستی مطالعات نهایی به صورت کارآزمایی های تصادفی سازی شده ی چند مرکزی طراحی گردند^{۱۱}. یک مطالعه ی مروری مستقل بر روی تمام کارآزمایی های بالینی هومیوپاتی، بدون در نظر گرفتن مشخصه و نوع درمان، نتیجه ی مثبتی در برداشته است^{۱۶}. اما رویکرد آماری و اعتبار مطالعه برای تعمیم این نتیجه مورد بحث و تردید است و نویسندگان با کمال میل اشاره می کنند که نتیجه ی کلی ضعیف است و برای توصیه ی قطعی کافی نمی باشد.

بحث

در مجموع، این داده ها شواهد دقیق و محکمی را برای این مسأله که داروهای هومیوپاتی به لحاظ بالینی با دارونما متفاوت اند، ارایه نمی دهند. با این وجود، تحلیل کنونی محدودیت هایی دارد که می بایست برای تفسیر نتایج در نظر داشت. اگرچه در این تحقیق استراتژی بی عیب و نقصی اتخاذ شده بود، اما هیچ گونه تضمینی وجود ندارد که از تمامی مقالات مرتبط استفاده شده باشد. بسیاری از مطالعات مروری بررسی شده در این تحقیق، مربوط به تیم نویسنده ی این تحقیق بود و می توانست موجب سوگیری مطالعه شود. انجام یک مرور نظام مند بر روی مطالعات مرور نظام مند، محدودیت های خود را دارد و مهم ترین آن ها این است که اطلاعاتی را خلق نمی کند که قبلاً وجود نداشته است.

شواهد بالینی که به صورت خلاصه ذکر گردید، بی شباهت با داده های پیش بالینی نیستند. در مرور نظام مندی که بر روی تحقیقات پیش بالینی هومیوپاتی توسط Vickers انجام شده^{۲۱}، با وجود این که تعداد ۱۲۰ مقاله مورد ارزیابی قرار گرفته است، نویسنده ی آن به این نتیجه دست یافته که فقدان تکرارهای مستقل، وجود کاستی های جدی در روش شناسی و نتایج متناقض، مانع از هر گونه نتیجه گیری قطعی شده است. این مرور نظام مند نیز به دلیل تردیدهای قابل توجه پیرامون یکی از فرضیه های اصلی هومیوپاتی شکل گرفت، که مبنی بر این بود که داروهای هومیوپاتی حتی اگر بیش از عدد آوگادرو رقیق شوند، فعالیت زیست شناختی خود را حفظ می کنند.



REFERENCES

1. Swayne J. International Dictionary of Homeopathy. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000.
2. Ernst E. Homeopathy, past present future. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44:435–437.
3. Linde K, Clausius N, Ramirez G, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet* 1997; 350:834–843.
4. Ernst E. Are highly dilute homeopathic remedies placebos? *Perfusion* 1998; 11:291–292.
5. Linde K, Melchart D. Randomized controlled trials of individualised homeopathy: a state-of-the-art review. *J Alt Complementar Med* 1998; 4:388.
6. Linde K, Scholz M, Ramirez G, Clausius N, Melchart D, Jonas WB. Impact of study quality on outcome in placebo controlled trials of homeopathy. *J Clin Epidemiol* 1999; 52:631–636.
7. Morrison B, Lilford RJ, Ernst E. Methodological rigour and results of clinical trials of homeopathic remedies. *Perfusion* 2000; 13:132–138.
8. Ernst E, Pittler MH. Re-analysis of previous meta-analysis of clinical trials of homeopathy. *J Clin Epidemiol* 2000; 53:1188 (letter).
9. Sterne J, Egger M, Smith GD. Investigating and dealing with publication and other biases. In *Systematic Reviews in Healthcare: Meta-analysis in Context*, eds Egger M, Smith GD, Altman DG, pp. 189–208. London: BMJ Publishing Group, 2001.
10. Barnes J, Resch KL, Ernst E. Homeopathy for Postoperative Ileus. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25:628–633.
11. Ernst E, Barnes J. Are homeopathic remedies effective for delayed-onset muscle soreness? A systematic review of placebo-controlled trials. *Perfusion* 1998; 11:4–8.
12. Ernst E, Pittler MH. Efficacy of homeopathic arnica. A systematic review of placebo-controlled clinical trials. *Arch Surg* 1998; 133:1187–1190.
13. Ernst E. Homeopathic prophylaxis of headaches and migraine? A systematic review. *J Pain Sympt Managem* 1999; 18:353–357.
14. Ernst E. Classical homeopathy versus conventional treatments: a systematic review. *Perfusion* 1999; 12:13–15.
15. Lütke R, Wilkens J. Klinische Wirksamkeitsstudien zu Arnica in homeopathischen Zubereitungen. In *Carstens Stiftung Company Report*. Essen, Germany: Carstens Stiftung, 1999.
16. Cucherat M, Haugh MC, Gooch M, Boissel J-P. Evidence of clinical efficacy of homeopathy. A meta-analysis of clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56:27–33.
17. Vickers AJ, Smith C. Homeopathic oscillocoquinum for preventing and treating influenza and influenza-like syndromes. *Cochrane Library* 2001; 1:1–10.
18. Linde K, Jobst KA. Homeopathy for chronic asthma. *Cochrane Library* 1998; 1:1–7.
19. Jonas WB, Linde K, Ramirez G. Homeopathy and rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26:117–123.
20. Long L, Ernst E. Homeopathic remedies for the treatment of osteoarthritis: a systematic review. *Br Homeopath J* 2001; 90:37–43.
21. Vickers AJ. Independent replication of pre-clinical research in homeopathy: a systematic review. *Forsch Komplementarmed* 1999; 6:311–320.
22. Taylor MA, Reilley D, Llewellyn-Jones RH, McSharry C, Aitchison TC. Randomised controlled trial of homeopathy versus placebo in perennial allergic rhinitis with overview of four trial series. *Br Med J* 2000; 321:471–476.
23. Jacobs J, Springer DA, Crothers D. Homeopathic treatment of acute otitis media in children: a preliminary randomized placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:177–183.
24. Oberbaum M, Yaniv I, Ben-Gal Y, et al. A randomized, controlled clinical trial of the homeopathic medication TRAUMEEL S® in the treatment of chemotherapy-induced stomatitis in children undergoing stem cell transplantation. *Cancer* 2001; 92:684–690.
25. Walach H, Lowes T, Mussbach D, et al. The long-term effects of homeopathic treatment of chronic headaches: one year follow-up and single case time series analysis. *Br Homeopath J* 2001; 90:63–72.
26. Friese K-H, Feuchter U, Lütke R, Moeller H. Results of a randomized prospective double blind clinical trial on the homeopathic treatment of adenoid vegetations. *Eur J Gen Pract* 2000; 7:48–54.
27. Lewith GT, Watkins AD, Hylands ME, et al. Use of ultramolecular potencies of allergen to treat asthmatic people allergic to house dust mite: double blind randomized controlled clinical trial. *Br Med J* 2002; 32:520–523.
28. Samal S, Geckeler KE. Unexpected solute aggregation in water on dilution. *Chem Commun* 2001; Oct:2224–2225.
29. Lancaster T, Vickers A. Larger trials needed. *Br Med J* 2000; 321:476.
30. Feder G, Katz T. Randomised controlled trials for homeopathy. *Br Med J* 2002; 324:498–499.
31. Riley D, Fisher M, Singh B, Haidvogel M, Heger M. Homeopathy and conventional medicine: an outcomes study comparing effectiveness in a primary care setting. *J Alt Complementar Med* 2001; 7:149–159.
32. Di Blasi Z, Harkness E, Ernst E, Georgiou A, Kleijnen J. Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2001; 357:757–762.

طب سوزنی و درمان گرگرفتگی در بیماران مبتلا به سرطان سینه: یک فرا تحلیل به روز شده

Acupuncture for treating hot flashes in breast cancer patients: an updated meta-analysis

Support Care Cancer (2016).
Alireza Salehi, Maryam Marzban & Abbas Rezia Zadeh.

ترجمه: شقایق احمدی

چکیده

هدف: هدف از این مطالعه ارزیابی تأثیر طب سوزنی در درمان گرگرفتگی زنان مبتلا به سرطان سینه بود. **روش ها:** در این مطالعه، ۱۲ بانک اطلاعاتی تا آوریل ۲۰۱۵ مورد جستجو قرار گرفت و منابع مقالات و مطالعات مروری مرتبط بررسی و ارزیابی شدند. این مطالعه شامل تمام مقالاتی بود که تأثیر طب سوزنی به همراه یا بدون تحریکات الکتریکی را در درمان گرگرفتگی بر روی بیماران انسانی مبتلا به سرطان سینه گزارش کرده بودند. کیفیت روش شناسی از طریق Jadad score تغییر یافته ارزیابی گردید.

نتایج: با جستجوهای انجام شده، ۱۲ مقاله ی مرتبط برای ورود به مطالعه شناسایی شدند. فرا تحلیل نتوانست تأثیرات مطلوب طب سوزنی در کاهش دفعات گرگرفتگی پس از مداخله را بدون هیچ زیرگروه و تعدیل کننده ای نشان دهد ($n=680$, $SMD = -0.478$, $95\% CI -0.397$ to 0.241 , $P=0.632$) و ناهمگنی زیادی را در نتایج ارائه داد (Q value = 83.200 , $P=0.000$, $I^2 = 83.17$, $\tau^2 = 0.310$).

نتیجه گیری: فرا تحلیل انجام شده نتایج متناقضی در پی داشت و هیچ دلیل متقاعد کننده ای مبنی بر پیشنهاد طب سوزنی به عنوان روش درمانی مؤثر در گرگرفتگی بیماران مبتلا به سرطان سینه حاصل نشد. بنابراین بررسی اثربخشی طب سوزنی در درمان گرگرفتگی بیماران مبتلا به سرطان سینه نیازمند مطالعات چند مرکزی با حجم نمونه ی بالا است.

واژه های کلیدی: طب سوزنی، گرگرفتگی، سرطان سینه، مرور نظام مند، فرا تحلیل

مقدمه

و شدت، اضطراب و مدت زمان آن نیز طولانی تر است.^۴ درمان های هورمونی برای کنترل چنین علائمی در زنانی که در مرحله ی یائسگی قرار دارند به کار می رود، اما برای زنانی که سرطان سینه دارند توصیه نمی شوند، زیرا می توانند موجب تحریک رشد سرطان شوند. اثربخشی درمان های غیر هورمونی هنوز نامشخص است. طب سوزنی یکی از معروف ترین انواع طب مکمل است.^{۵،۶} در حال حاضر این روش مداخله ای به طور گسترده در درمان گرگرفتگی مورد قبول است. به نظر می رسد

گرگرفتگی در زنان با سابقه ی سرطان سینه شایع است.^۱ تقریباً دو سوم بیماران مبتلا به سرطان سینه گرگرفتگی را گزارش می دهند.^۱ ساز و کار دقیق ایجاد کننده ی این مشکلات مشخص نیست، اما یکی از دلایل پیشنهادی، غلظت استروژن است.^۲ انواع مختلفی از طب مکمل برای کنترل این علائم به کار گرفته شده اند.^۳ زنان با سابقه ی سرطان سینه در مقایسه با آن هایی که یائسگی طبیعی دارند، به دفعات بیش تری گرگرفتگی را تجربه می کنند



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

دیدگاه

(شامل: طب سوزنی، هورمون تراپی، مصرف داروهای ضد افسردگی و تمرینات تن آرامی) نیز بررسی گردیده است.

در سال ۲۰۰۹ نیز یک فرا تحلیل توسط Lee و همکارانش بر روی تنها ۲ مقاله انجام شده بود، که نتایج آن به نفع تأثیر مفید طب سوزنی بر گرگرفتگی همراه با سرطان سینه بوده است، اما انجام مطالعات بیش تری را پیشنهاد کرده بودند. محققین انجام دهنده ی فرا تحلیل اخیر مطرح کرده اند که با وجود گذشت زمان از فرا تحلیل lee و همکارانش و علی رغم به چاپ رسیدن تعداد زیادی مقالات در این زمینه، هنوز هم فرا تحلیل جدید قادر نبوده است در مورد تأثیر طب سوزنی بر گرگرفتگی همراه با سرطان سینه اظهار نظر قطعی کند و نیاز به انجام تحقیقات بیش تر ضروری می نماید.

در نهایت، نویسندگان فرا تحلیل حاضر پیشنهاد کرده اند که جهت پاسخ به این سؤال بایستی در آینده مطالعات بزرگ تر با حجم نمونه های بیش تر به صورت چند مرکزی و شفافیت بیش تر، با تصادفی سازی حداقل یک سویه کور و با قدرت آماری کافی و رعایت اصول اخلاقی همراه با بررسی و اعلام عوارض ناشی از طب سوزنی انجام گردد. هم چنین لازم است که این مطالعات بالینی با روش شناسی قوی و راهبرد مناسب به نحوی طراحی و انجام گردد که در نهایت بتواند به طور محکم و قطعی وجود و یا عدم وجود تأثیر مثبت طب سوزنی را برای درمان گرگرفتگی در سرطان سینه نشان دهد. از این بحث نتیجه گیری می شود زمانی که کیفیت مقالات، تصادفی سازی، کورسازی، شفافیت و روش شناسی مقالات موجود در خصوص یک موضوع به اندازه ی کافی قوی و مناسب نباشد و ناهمگنی زیادی میان نتایج تحقیقات وجود داشته باشد، فرا تحلیل هم قادر نخواهد بود که نتیجه ی محکم و قطعی را نشان دهد. این موضوع تأکید دیگری بر اهمیت روش شناسی صحیح، حجم نمونه ی کافی و تصادفی سازی در مطالعات بالینی مداخله ای است.

گرگرفتگی یا Hot flash در خانم های مبتلا به سرطان سینه که تحت درمان جراحی، شیمی درمانی و رادیوتراپی قرار گرفته اند، بسیار شایع است. این عارضه در دوران یائسگی طبیعی به دنبال کاهش تولید استروژن از تخمدان ها و بروز اختلال در تنظیمات مرکز کنترل حرارت بدن در هیپوتالاموس ایجاد می شود. خانم هایی که تحت درمان سرطان سینه هستند، گرگرفتگی های شدیدتر، طولانی تر و زودتر از زمان طبیعی را تجربه می کنند، که بسیار آزار دهنده است. از آن جا که مصرف هورمون های استروژن و پروژسترون به عنوان درمان استاندارد گرگرفتگی در سرطان سینه ممنوعیت دارد، برای کنترل آن بایستی راه های دیگری انتخاب شود. استفاده از طب مکمل، مصرف داروهای ضد افسردگی و تمرینات تن آرامی راهکارهای دیگری هستند که جهت کنترل گرگرفتگی پیشنهاد می گردند.

در این مطالعه، به دنبال جستجوی مروری با ساختاری نظام مند و انجام یک فرا تحلیل تلاش شده به این سؤال که "آیا انجام طب سوزنی برای درمان گرگرفتگی در خانم های با سرطان سینه مفید است یا خیر؟" پاسخ داده شود. در این تحقیق ابتدا با روشی کاملاً علمی و استاندارد تعداد زیادی از منابع اطلاعاتی با کلمات کلیدی مناسب و مرتبط بررسی شده و مقالات زیادی به دست آمده است. در مرحله ی بعد، کیفیت روش شناسی مقالات مداخله ای بالینی با استفاده از Jadad Score محاسبه و مقالات با کیفیت قابل قبول انتخاب شده اند. در نهایت، اطلاعات مورد نظر مربوط به ۶۸۰ بیمار شرکت کننده در ۱۲ مقاله ی منتخب استخراج و آنالیز شده است. بر اساس نتایج این فرا تحلیل، تأثیر مفید طب سوزنی بر گرگرفتگی خانم های مبتلا به سرطان سینه نشان داده نشده است. نتایج مقالات بررسی شده، ناهمگنی و تفاوت های زیادی با هم داشته اند. در این مطالعه، طول زمان های مختلف درمان و انواع مختلف مداخلات

منابع:

- 1-Avis, N. E., Legault, C., Coeytaux, R. R., Pian-Smith, M., Shifren, J. L., Chen, W., et al. A randomized, controlled pilot study of acupuncture treatment for menopausal hot flashes. Menopause 2008;15:1070-1078.
- 2-Freedman R, Subramanian M. Effects of symptomatic status and the menstrual cycle on hot flash-related thermoregulatory parameters. Menopause 2005;12:156-159.
- 3-Mao JJ, Leed R, Bowman MA, Desai K, Bramble M, Armstrong K, Barg F. Acupuncture for hot flashes: decision making by breast cancer survivors. J Am Board Fam Med. 2012 May-Jun;25 (3):323-32.

نیز پوشش می داد.

استخراج داده ها، ارزیابی کیفیت و اعتبار

داده ها توسط نویسندگان مطالعه (A.S و M.M) بر اساس معیارهای از پیش تعیین شده از مقالات استخراج شدند. Jadad score تغییر یافته با ارزیابی تصادفی سازی، کورسازی، و معیارهای انصراف از مطالعه با امتیازی در محدوده ی ۰ تا ۵ محاسبه گردید^{۱۰،۱۱}. با توجه به این که کورسازی بیماران و درمانگران نسبت به استفاده از طب سوزنی امکان پذیر نبود، در صورتی که در هر مطالعه ارزیاب پیامد بی اطلاع بود، ۱ امتیاز داده می شد. در ارزیابی این گونه موارد امکان هیچ گونه عدم توافق میان نویسندگان وجود نداشت. با این وجود، چنانچه ارزیابی دو نویسنده با یکدیگر همخوانی نداشت، این تفاوت ها با مباحثه و اظهار نظر ارزیاب سوم (A.R.Z.) حل می شد.

تحلیل داده ها

تأثیر طب سوزنی بر روی نتایج به صورت تغییر میانگین دفعات گرگرفتگی بعد از درمان و طی آن در مقایسه با سطح پایه بیان شد. با استفاده از نرم افزار جامع فرا تحلیل CMA نسخه ۲/۲ ویندوز، فاصله اطمینان ۹۵٪ از هر مطالعه تعیین شد. یک دوره ی پیگیری به عنوان سطح پایه تعیین شد و برای مطالعه متغیری مهم در نظر گرفته شد. دوره ی پیگیری به پنج دسته تقسیم شد که به صورت کم تر از یک ماه (اولین دسته)، ۱ تا ۲ ماه (دومین دسته)، ۳ تا ۶ ماه (سومین دسته)، ۷ تا ۱۲ ماه (چهارمین دسته)، و ۱۳ تا ۲۴ ماه (پنجمین دسته) ارایه شدند. به عنوان مثال، اگر مقاله ای به ترتیب به ۳ و ۶ ماه تخصیص می یافت، در سومین و دومین دسته قرار می گرفت. برای ارزیابی ناهمگنی از آزمون های Q test، T^2 test و I^2 استفاده شد.

انتخاب مقالات

جستجوی داده ها ۱۵۲ نتیجه در برداشت که از میان آن ها ۴۷ مورد به دلیل تکرار و قرارگیری آن ها در بانک های اطلاعاتی مختلف حذف شدند. هم چنین ۹۳ مقاله از مطالعه خارج شدند که از آن میان ۳۷ مورد به توصیف گرگرفتگی می پرداختند، ۱۸ مورد مرتبط با دوران یائسگی بودند و به بیماران مبتلا به سرطان مربوط نمی شدند، ۱۴ مورد به سرطان پروستات و سایر موارد بدخیم مرتبط بودند، ۹ مورد مرور طبقه بندی شده داشتند، ۹ مورد به صورت چکیده و یا گزارش مورد موارد (case series) بودند، ۲ مورد در ارتباط با مغناطیس درمانی بودند، ۲ مورد وابسته به مطالعات کیفی بودند و ۲ مورد به گرگرفتگی مربوط نمی شدند و به صورت جداگانه گزارش نشده بودند، اما به طور کلی از طریق شاخص Kupperman و یا مقیاس HFRDI ارایه شده بودند و امکان مقایسه ی آن ها با مطالعات متفاوت وجود نداشت^{۱۲،۱۳}. در نهایت، ۱۲ مقاله ی

که طب سوزنی در کاهش علائم گرگرفتگی مؤثر باشد. ادعا می شود که طب سوزنی در بهبود علائم روان شناختی و تعدیل سیستم عصبی خودمختار (Autonomic) نقش دارد^{۷،۸}.

اگرچه تحقیقات اخیر در موضوع بررسی اثربخشی طب سوزنی در کاهش گرگرفتگی بیماران مبتلا به سرطان هیچ نتیجه ی قطعی یا شواهد آماری روشنی ارایه نمی دهند، اما روندی مثبت را نشان می دهند که بایستی بیش تر بررسی گردد. Lee و همکاران^۹، تأثیر طب سوزنی بر روی گرگرفتگی در بیماران مبتلا به سرطان سینه را به صورت نظام مند بررسی کردند، که به شش مطالعه مربوط می شود و هیچ گونه برآورد مطلوب یا نتیجه گیری قطعی در خصوص میزان اثربخشی آن ارایه نکرده اند. از سوی دیگر، آن ها طول دوره ی درمان را به عنوان متغیری مهم در نظر نگرفته بودند، در حالی که در انجام مطالعه ی حاضر مبنای به روز کردن اطلاعات موجود بود.

هدف این مطالعه، خلاصه کردن و ارزیابی منتقدانه ی تأثیر طب سوزنی بر درمان گرگرفتگی در بیماران مبتلا به سرطان سینه با استفاده از روش مرور نظام مند و فرا تحلیل بود.

روش ها

منابع داده ها

بانک های اطلاعاتی MEDLINE, CINAHL, EMBASE The Cochrane Breast Cancer Group Specialized Register, CENTRAL (The Cochrane Library), DOAJ, Ovid, BMJ و WILEY, Science Direct, EBSCO, Springer Link تا آوریل ۲۰۱۵ مورد جستجو قرار گرفتند.

اصطلاحات مورد استفاده شامل طب سوزنی یا تحریک الکتریکی عصب یا تظاهر به آن ها، سرطان سینه یا مواد سرطان زا یا رشد بدخیم سرطان سینه، و یا گرگرفتگی بود. به علاوه، لیست منابع مطالعات مروری که به طریق دستی جستجو شدند، شامل مقالات و مجموعه مقالات همایش ها بود. نسخه های چاپی تمام مقالات نیز به طور کامل مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفتند.

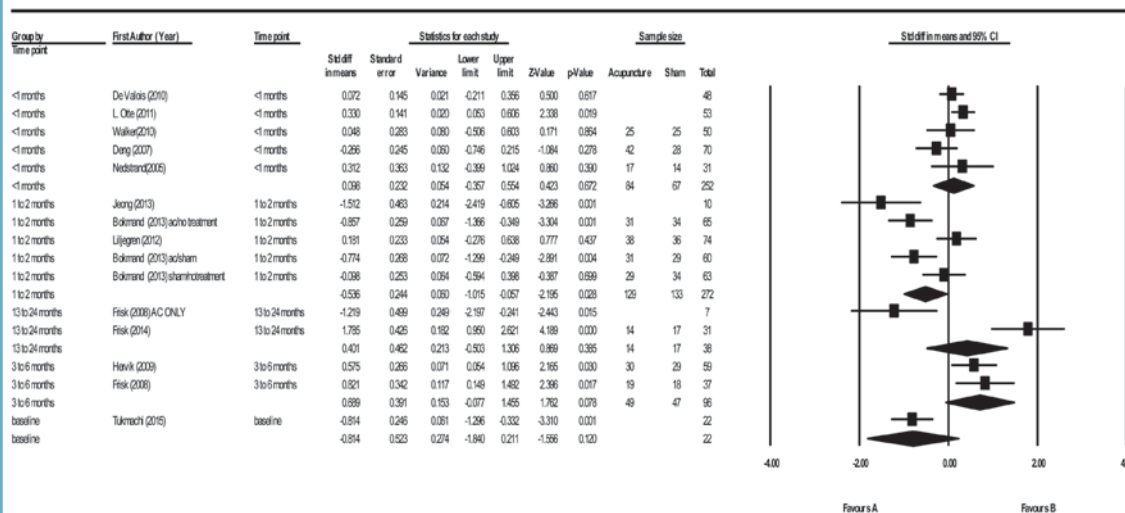
انتخاب مطالعات

این مطالعه شامل تمام مقالاتی بود که در آن ها بیماران انسانی مبتلا به سرطان سینه با علائم گرگرفتگی تحت درمان با طب سوزنی همراه یا بدون تحریک الکتریکی قرار گرفته بودند. برخی مقالات، درمان با طب سوزنی را به تنهایی یا به عنوان درمان کمکی در سایر درمان ها نشان می دادند، که اثربخشی آن ها در این مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفت. مطالعاتی که ذکر شدند، شامل هیچ نوع مداخله یا مداخلات فعالی که فاقد طب سوزنی یا تظاهر به طب سوزنی باشد نمی شدند. این مطالعه ی مروری علاوه بر مقالات انگلیسی، پایان نامه ها و چکیده ها را

به مداخله ی طب سوزنی^{۲۱،۲۳،۲۵} یا طب سوزنی الکتریکی مقایسه شده بودند^{۱۵}. هم چنین، در دو مطالعه درمان با هورمون گزارش شده بود^{۱۴،۲۰} و در یک مطالعه از تمرینات تن آرامی استفاده شده بود^{۱۷}. در چهار مطالعه نیز تظاهر به طب سوزنی انجام شده بود^{۱۸،۱۹،۲۴،۲۶}. بزرگ ترین و کوچک ترین حجم نمونه در

باقی مانده به صورت کیفی مورد بررسی قرار گرفتند. برخی از مقالات میزان تأثیر را به عنوان میانه بیان کرده بودند^{۱۴،۱۵}. این مقالات در مطالعه ی ما لحاظ شدند و به منظور جلوگیری از آسیب رسیدن به اطلاعات مفید، مقیاس های میانگین، واریانس، دامنه و حجم نمونه از طریق Hozo formula محاسبه شدند^{۱۶}.

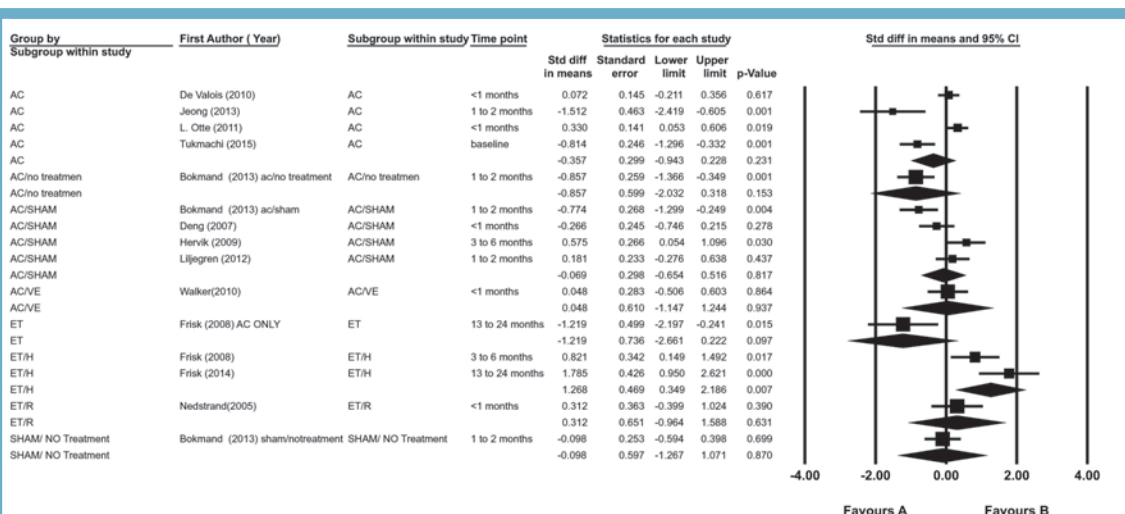
Fig 1. Forest plot of acupuncture for reading hot flash in patients with breast cancer based on duration of follow-up time



نتایج

مطالعات تعیین شده به ترتیب ۸۴ و ۱۰ شرکت کننده بود. مجموع مداخلات بین ۵ تا ۱۶ جلسه بود و طول مدت پیگیری در محدوده ی ۴ هفته تا ۲۴ ماه بود.

از میان ۱۲ مقاله ی تعیین شده، چهار کارآزمایی در سوئد^{۱۴،۱۵،۱۷،۱۸} و سه کارآزمایی در آمریکا انجام شده بودند^{۱۹،۲۱}. دو مورد از انگلستان بودند^{۲۲،۲۳} و سه کارآزمایی از نروژ^{۲۴}، کره^{۲۵} و دانمارک^{۲۶} گزارش شده بود. در پنج مطالعه، گروه های جفتی تنها با توجه



Meta Analysis

Fig. 2 Forest plot of acupuncture for reducing hot flash in patients with breast cancer based on type of interventions



پیامدها

فرا تحلیل نتوانست تأثیرات مطلوب طب سوزنی در کاهش دفعات گرگرفتگی پس از مداخله را بدون هیچ زیرگروه و تعدیل کننده ای نشان دهد ($n=680$, $SMD=-0.478$, $95\% CI (-0.397 \text{ to } 0.241)$, $P=0.632$) و ناهمگنی زیادی را نشان داد ($Q \text{ value}=83.200$, $P=0.000$, $I^2=83.17$, $\tau^2=0.310$).

طول دوره ی پیگیری

قدم بعدی شامل آنالیز زیرگروه های دوره های زمانی مختلف بود. همان طور که در شکل ۱ نشان داده شده، اثر معنادار ($n=272$, $SMD=-2.195$, $95\% CI -1.015 \text{ to } -0.057$, $P=0.028$) پس از یک تا دو ماه پیگیری حاصل شد. با این وجود، هیچ تفاوت معناداری میان زمان های مختلف پیگیری مشاهده نشد.

انواع مختلف مداخلات

آنالیز گروه ها در مورد انواع مختلف مداخلات در شکل ۲ نشان داده شده است، که هیچ تفاوت معناداری را میان آن ها نشان نمی دهد و همراه با کاهش شاخص ناهمگنی ($Q\text{-value}=13.62$, $P=0.058$) بود.

مطالعات خارج شده

چهار مطالعه^{۱۴،۱۵،۲۳،۲۵} که به نظر می رسید بدون داشتن تفاوت معنادار میان اندازه اثرها (effect sizes) بالاترین ناهمگنی را در کاهش گرگرفتگی با استفاده از شکل های مختلف طب سوزنی دارند، بر اساس مدل اثرات ثابت ($SMD=0.344$ $95\% CI: -0.111$) $P=0.731$ (to 0.158, $P=0.731$) با شاخص ناهمگنی ($Q\text{-value}=32.255$, $P=0.000$, $I^2=72.097$, $\tau^2=0.358$) تصادفی ($SMD=-0.294$ $95\% CI -0.309 \text{ to } 0.228$) ($P=0.768$) و شاخص ناهمگنی ($Q\text{-value}=32.255$, $P=0.000$, $I^2=72.09$, $\tau^2=0.358$) کنار گذاشته شدند.

بحث

این فرا تحلیل نتایج متناقضی را آشکار کرد و نتوانست شواهد قانع کننده ای در مورد تأثیرگذاری طب سوزنی فراهم سازد. این مطالعات اثربخشی بالاتر طب سوزنی در مقایسه با تظاهر به طب سوزنی، درمان با هورمون، داروهای ضد افسردگی، یا تمرینات تن آرامی را نشان ندادند. در مجموع، این مطالعه نتوانست تأثیرگذاری طب سوزنی در کنترل اعصاب محرک رگ ها در بیماران مبتلا به سرطان سینه را نشان دهد.

مطالعات نظام مند پیشین، اثربخشی طب سوزنی یا دیگر مداخلات مکمل را در درمان گرگرفتگی در بیماران مبتلا به سرطان سینه نشان داده بودند. در این زمینه، مطالعه ی انجام گرفته توسط Rada با یک مقاله بر روی طب سوزنی، بیش تر به مداخلات غیر هورمونی مربوط می شد و به طور مستقیم به تأثیر طب سوزنی نمی پرداخت.^۱ هم چنین مطالعه ای که توسط Young Ju Jeong و همکارانش بر روی کارآزمایی های بالینی در زمینه ی درمان گرگرفتگی در بیماران مبتلا به سرطان سینه صورت گرفته بود، شامل فرا تحلیل نمی شد.^{۲۵} نویسندگان این مطالعه با در نظر گرفتن مطالعات مروری نظام مند طب سوزنی در مراقبت های سرطان، تلاش کردند تا احتمال سوگیری (bias) در هفت مطالعه را ارزیابی کنند، که از میان آن ها ۵ مورد^{۱۴،۱۵،۱۷،۱۸،۲۰} احتمال سوگیری بالاتری داشتند و با توجه به دو مطالعه ی مروری دیگر^{۱۹،۲۴} مشخص نبودند. شبیه ترین مطالعات مروری در این زمینه توسط Lee و همکارانش گزارش شده که به طور مستقیم تأثیر طب سوزنی بر روی گرگرفتگی را در میان بیماران مبتلا به سرطان سینه ارزیابی کرده اند. اگر چه Lee و همکارانش اولین کسانی بودند که به ارزیابی تأثیر طب سوزنی بر روی گرگرفتگی در سرطان سینه می پرداختند، آن ها فرا تحلیل را تنها در دو مورد از شش مطالعه گزارش کردند. به علاوه، آن ها تأثیر معنادار طب

ارزیابی کرده اند^{۱۵،۱۹}، اما برخی از آن ها به ارزیابی عوارض جانبی نپرداخته اند^{۱۷،۱۸،۲۳،۲۴}. از این رو پیشنهاد می شود تا در مطالعات آتی عوارض جانبی نیز در نظر گرفته شوند. بانک های اطلاعاتی که در این فرا تحلیل لحاظ شدند، محدود به زبان انگلیسی بودند. بنابراین ضرورت دارد که سایر مطالعات گزارش شده به زبان های مختلف نیز در نظر گرفته شوند.

نتیجه گیری

به سبب وجود مطالعات ناهمگن و تعداد محدود بیماران، هم چنین لحاظ نشدن روش شناسی مناسب برای کاهش سوگیری و حذف داده های اولیه ی ضعیف، مطالعه ی حاضر هیچ گونه شواهد قانع کننده ای مبنی بر تأثیر انواع مختلف طب سوزنی بر روی گرگرفتگی در بیماران مبتلا به سرطان سینه فراهم نمی سازد. اگرچه Lee و همکارانش تحقیقات بیش تری برای بررسی تأثیر گذاری طب سوزنی در درمان گرگرفتگی بیماران مبتلا به سرطان سینه پیشنهاد کردند، این موقعیت بر خلاف افزایش مطالعات همچنان بدون تغییر باقی مانده است. بنابراین به طور جدی پیشنهاد می گردد به منظور تأیید اثرات سودمند طب سوزنی، راهبردی جامع برای استفاده در کارآزمایی های بالینی چند مرکزی فراهم شود.



سوزنی بر روی گرگرفتگی در بیماران مبتلا به سرطان را مشاهده کردند، اما به هیچ گونه شواهد قانع کننده ای مبنی بر پیشنهاد آن به عنوان درمان مؤثر در چنین مواردی دست نیافتند^۹. عدم معناداری نشان دهنده ی عدم وجود هر گونه تأثیر بود. با این وجود، یافته های مطالعات مختلف متناقض هستند و ما نیز در این فرا تحلیل با این مشکل مواجه بودیم. عدم موفقیت در یافتن نتایج معنادار می تواند به دلیل ضعیف بودن قدرت آنالیز در کشف یک تأثیر عمده باشد.

اکثر مطالعات دارای فرا تحلیل، به منظور شفاف ساختن نقش طب سوزنی در مدیریت گرگرفتگی، انجام مطالعات تصادفی سازی شده و کنترل شده با حجم نمونه ی بزرگ تر را پیشنهاد داده اند. در این مطالعه نیز فرا تحلیل قادر به اثبات تأثیر طب سوزنی در کاهش گرگرفتگی در تمام بیماران مبتلا به سرطان سینه نبود، هر چند در کاهش میزان دفعات گرگرفتگی در ۱ تا ۲ ماه پیگیری ارتباط معناداری وجود داشت.

اختلاف میانگین استاندارد سازی شده ی (SMD) دفعات گرگرفتگی، که در مطالعات مختلف به دلیل اندازه گیری پارامترهای مشابه قابل مقایسه بود، به عنوان یک اندازه اثر مناسب به کار گرفته شد. در مطالعات Frisk و همکارانش^{۱۴،۱۵} نیز از تبدیل میانه به میانگین اجتناب شده بود، چرا که باعث ناهمگنی زیادی در میان مطالعات می شده است. تحقیقات آتی بایستی بر روی استاندارد سازی مقایسه ی گروه های درمانی مانند استفاده از روش های یک سو به کور، ارزیابی شاخص های بیولوژیک و داشتن قدرت آماری کافی تمرکز کنند و از چندین متخصص طب سوزنی نیز کمک گیرند. هم چنین توصیه می شود که کارآزمایی های بالینی متعددی با حجم نمونه های بزرگ تر انجام شود تا برای دستیابی به نتایج دلخواه کمک کننده باشند، چرا که مطالعه ی حاضر به ۱۲ بانک اطلاعاتی و ۶۸۰ شرکت کننده محدود می شد. بنابراین نمی توان نتایج به دست آمده را با تمام کسانی که در سراسر جهان به سرطان سینه مبتلا هستند قیاس کرد. به علاوه، در برخی از مطالعات به دلیل این که تنها دسترسی به چکیده ممکن بود و امکان دسترسی به متن کامل مطالعات وجود نداشت، از این بررسی کنار گذاشته شدند^{۱۵}. از سوی دیگر، احتمال سوگیری در اکثر مطالعات بالا بود، به طوری که در اکثر موارد تخصیص پنهانی بیماران و کورسازی وجود نداشت^{۱۴،۱۵،۱۷،۲۰-۲۳}. عدم وجود کورسازی و تخصیص پنهانی در این مطالعات می تواند منجر به نتایج غیر قابل اعتماد و اثر درمان غیر واقعی شود.

مطالعات متعددی شامل کارآزمایی های بالینی تصادفی سازی شده بودند، اما جزئیات ملاحظات اخلاقی را ارایه نکرده بودند^{۱۹،۲۰،۲۳}. یک دلیل مهم برای استفاده از طب سوزنی این است که ایمن بوده و عوارض جانبی کم تری نسبت به دارو درمانی دارد. برخی از مطالعات، تأثیرات زیان بار طب سوزنی یا طب سوزنی الکتریکی را



REFERENCES

1. Rada G, Capurro D, Pantoja T, Corbalán J, Moreno G, Letelier LM, et al (2010) Non hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer. The Cochrane Library.
2. Bachmann GA (1999) Vasomotor flushes in menopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 99:180:312-356.
3. Antoine C, Vandromme J, Fastrez M, Carly B, Liebens F, Rozenberg S (2008) A survey among breast cancer survivors: treatment of the climacteric after breast cancer. *Climacteric* 11:322-328.
4. Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, Hynes HE, Rosenbluth RJ, Kirshner JJ, Pierce HI, Dragalin V, Gary R (2000) Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study. *Ann Intern Med* 132:788-793.
5. Daley A, MacArthur C, McManus R, Stokes-Lampard H, Wilson S, Roalfe A (2006) Factors associated with the use of complementary medicine and non-pharmacological interventions in symptomatic menopausal women. *Climacteric* 9:336-346.
6. Kessel B, Kronenberg F (2004) The role of complementary and alternative medicine in management of menopausal symptoms. *Endocrinol Metab Clin N Am* 33:717-739.
7. Kronenberg F, Fugh-Berman A (2002) Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 137:805-813.
8. Newton KM, Buist DS, Keenan NL, Anderson LA, LaCroix AZ (2002) Use of alternative therapies for menopause symptoms: results of a population-based survey. *Obstet Gynecol* 100:18-25.
9. Lee MS, Kim K-H, Choi S-M, Ernst E (2009) Acupuncture for treating hot flashes in breast cancer patients: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 115:497-503.
10. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. (1996) Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 17:1-12.
11. White A, Ernst E (1999) A systematic review of randomized controlled trials of acupuncture for neck pain. *Rheumatology* 38:143-147.
12. Bao T, Cai L, Snyder C, Betts K, Tarpinian K, Gould J, et al. (2014) Patient-reported outcomes in women with breast cancer enrolled in a dual-center, double-blind, randomized controlled trial assessing the effect of acupuncture in reducing aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms. *Cancer* 120:381-389.
13. Zaborowska E, Brynhildsen J, Damberg S, Fredriksson M, Lindh Åstrand L, Nedstrand E, et al. (2007) Effects of acupuncture, applied relaxation, estrogens and placebo on hot flushes in postmenopausal women: an analysis of two prospective, parallel, randomized studies. *Climacteric* 10:38-45.
14. Frisk J, Källström A-C, Wall N, Fredrikson M, Hammar M (2012) Acupuncture improves health-related quality-of-life (HRQoL) and sleep in women with breast cancer and hot flushes. *Support Care Cancer* 20:715-724.
15. Frisk J, Carlhäll S, Källström A-C, Lindh Åstrand L, Malmström A, Hammar M (2008) Long-term follow-up of acupuncture and hormone therapy on hot flushes in women with breast cancer: a prospective, randomized, controlled multicenter trial. *Climacteric* 11:166-174.
16. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I (2005) Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC* 5:13.
17. Nedstrand E, Wyon Y, Hammar M, Wijma K (2006) Psychological well-being improves in women with breast cancer after treatment with applied relaxation or electro-acupuncture for vasomotor symptom. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 27:193-199.
18. Liljegren A, Gunnarsson P, Landgren B-M, Robeus N, Johansson H, Rotstein S (2012) Reducing vasomotor symptoms with acupuncture in breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 135:791-798.
19. Deng G, Vickers AJ, Yeung KS, D'Andrea GM, Xiao H, Heerdt AS, et al. (2007) Randomized, controlled trial of acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 25:5584-5590.
20. Walker EM, Rodriguez AI, Kohn B, Ball RM, Pegg J, Pocock JR, et al. (2010) Acupuncture versus venlafaxine for the management of vasomotor symptoms in patients with hormone receptor-positive breast cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 28:634-640.
21. Otte JL, Carpenter JS, Zhong X, Johnstone PA (2011) Feasibility study of acupuncture for reducing sleep disturbances and hot flashes in post-menopausal breast cancer survivors. *CNS* 25:228.
22. de Valois BA, Young TE, Robinson N, McCourt C, Maher EJ (2010) Using traditional acupuncture for breast cancer-related hot flashes and night sweats. *J Altern Complement Med* 16:1047-1057.
23. Tukmachi E (2000) Treatment of hot flushes in breast cancer patients with acupuncture. *Acupunct Med* 18:22-27.
24. Hervik J, Mjåland O (2009) Acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients: a randomized, controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 116:311-316.
25. Jeong YJ, Park YS, Kwon HJ, Shin IH, Bong JG, Park SH (2013) Acupuncture for the treatment of hot flashes in patients with breast cancer receiving antiestrogen therapy: a pilot study in Korean women. *J Altern Complement Med* 19:690-696.
26. Bokmand S, Flyger H (2013) Acupuncture relieves menopausal discomfort in breast cancer patients: a prospective, double blinded, randomized study. *Breast* 22:320-323.

رویکرد سیستم ها به طب سنتی شرقی

A systems approach to traditional oriental medicine

Nature biotechnology (2015).

Hyun Uk Kim, Jae Yong Ryu, Jong Ok Lee & Sang Yup Lee.

ترجمه: مژگان عابدان زاده

چکیده

آنالیز شباهت های ساختاری میان ترکیبات گرفته شده از طب سنتی شرقی و متابولیت های انسانی، رویکرد نظام مندی است که می تواند به شناسایی مکانیسم های عمل این ترکیبات کمک کرده و راه هایی را برای کاهش سمیت آن ها پیشنهاد دهد. بیش تر داروهای نوین حاوی یک مؤلفه یا جزء فعال هستند، که فعالیت آن ها در برابر یک هدف بیولوژیکی واحد حول یک آزمون تأیید فرضیه توسعه یافته است. با توجه به این که بدن انسان سیستم پیچیده ای از شبکه های متابولیکی، تنظیم کننده و تعاملی در هم پیچیده و زیادی است، فعالیت هر دارو بر روی یک هدف واحد به طور قطع ساده تر است. ما در این جا خصوصیات داروهای سنتی شرقی (TOMs) را که برخلاف داروهای مرسوم بر پایه ی رویکرد چند جزئی و چند هدفی هستند، در سطح مولکولی و سیستمی بررسی می کنیم. این مقاله نشان می دهد که چگونه شباهت های ساختاری ترکیبات گرفته شده از داروهای سنتی شرقی با متابولیت های انسانی، می تواند شناسایی مکانیسم های عمل آن ها را تسهیل نماید و سمیت های احتمالی را کاهش دهد. در نهایت نشان می دهیم که چنین راهبردهایی می تواند تکمیل داروهای سنتی شرقی به سمت توسعه و کشف داروهای نوین را تسهیل نماید.

متابولیسم و مکانیسم دارو

داروهای سنتی شرقی دارای قدمتی طولانی در مصرف بالینی گسترده در کشورهای آسیایی در قالب های مشخص است، که در برخی از اصول رایج سهیم می باشد^{۱،۲}. دانش استفاده از داروهای سنتی شرقی طی هزاران سال به صورت تجربی از طریق کار آزمودگی و آداب و رسوم اجدادی رشد یافته است، اما محصولات غالباً بدون اشاره به مکانیسم عمل یا اثر بر روی مکانیسم متضمن ایجاد کننده ی بیماری، برای درمان بسیاری از علائم ظاهراً غیر مرتبط به کار می روند. همزمان میلیاردها نفر از مردم جهان هر روز از داروهای سنتی شرقی استفاده می کنند و این محصولات طبیعی سرآغاز چندین برنامه ی موفق توسعه ی دارویی غربی از جمله لووستاتین (Mevacor®) برای کلسترول، آرتیمیسینین برای مالاریا و کارفیلزومب (Kyprolis®) برای میلوما ی چند گانه (Multiple Myeloma) بوده اند. هدف نهایی داروی سنتی شرقی، بازایی و حفظ انرژی و

تعادل کلی بدن انسان است^۱، که اساساً با کشف و توسعه ی دارویی غربی که بر پایه ی عقیده ی هدف گیری یک گیرنده ی اختصاصی، کانال یونی، آنزیم یا پروتئین تنظیم کننده ی دخیل در ایجاد بیماری و علامت است، تفاوت دارد. با در نظر گرفتن این که بدن انسان یک سیستم فعل و انفعالات پیچیده از تعداد زیادی شبکه در سطح سلول ها، بافت ها، اندام ها و کل بدن است، طب غربی به صورت فزاینده ای متضمن فارماکولوژی چند گانه به عنوان مکمل نگرش مرسوم استفاده از یک جزء فعال برای رسیدن به یک هدف واحد می باشد^{۳،۴}. از این رو، رویکردهای چند جزئی، چند هدفی به عنوان ابزار توانمند برای درمان بیماری های پیچیده ی ایجاد شده توسط تداخلات غیر طبیعی میان مولکول ها و مسیرهای چند گانه در یک سیستم بیولوژیکی مورد توجه می باشند^{۵-۷}. یک مثال قابل توجه از داروی سنتی شرقی، Regular-Indigo naturalis formula است که در آن اجزای اصلی تترا آرسنیک تترا سولفید، ایندیروبین و



دکتر سلیمان محمدی سامانی
متخصص فارماسیوتیکس
استاد گروه فارماسیوتیکس
دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دیدگاه

سیستم‌های چند جزئی نیز محتمل می‌باشد، که اغلب مورد توجه و شناسایی سریع قرار نمی‌گیرد. اما این نگاه کلی نگر از این جهت که می‌تواند به عنوان یک الگو برای شناسایی مولکول‌های مؤثر دارویی مورد توجه باشد، حایز اهمیت است. نگاه ویژه‌ی نویسندگان این دیدگاه تأکید بر وجود اثرات سینرژیسم در میان ترکیبات متنوع یک داروی مورد استفاده در طب شرقی است، اما نباید احتمال وجود ترکیبات مضر ناشناخته در داروهای طب شرقی را از نظر دور داشت؛ زیرا ممکن است بروز عوارض جانبی جدی در این ارتباط هدف اولیه‌ی استفاده‌ی دارو را برای درمان تحت الشعاع قرار دهد. این دیدگاه می‌تواند به منظور گشایش و آغاز تحقیقات جدید به منظور شناسایی داروهای مؤثر و جدید مورد استفاده قرار گیرد، اما تأکید بر این موضع به عنوان مناسب تر بودن داروهای طب شرقی در مقایسه با داروهای شیمیایی موجود در بسیاری از موارد نمی‌تواند دیدگاه قابل دفاعی باشد و لازم است به صورت موردی نسبت به هر دارو قضاوت متناسب با توجه به یافته‌های علمی صورت گیرد.^{۲،۳}

امروزه علی‌رغم پیشرفت‌های قابل توجه‌ای که در پزشکی و داروسازی حاصل شده است، هنوز بیماری‌های صعب‌العلاج زیادی وجود دارند که درمان و یا کنترل علائم این بیماری‌ها و مهار پیشرفت آن‌ها به خوبی امکان‌پذیر نمی‌باشد. توجه به طب شرقی و استفاده از پتانسیل‌های موجود در جهت دستیابی به داروهای مؤثرتر و یا دارای عوارض جانبی کمتر، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. نکته‌ی مهم و قابل توجه در این سیستم درمانی که حاصل طب شرقی است، توجه به کل به جای توجه به جزء می‌باشد^۱ و اعتقاد بر این است که حضور ترکیبات مشابه متعدد به جای یک ترکیب فعال که در درمان با ترکیبات شیمیایی و مولکول‌های کوچک دیده می‌شود، می‌تواند در ایجاد اثرات سینرژیسم و هم‌چنین در کاهش عوارض جانبی مؤثر واقع گردد. اگر چه در این دیدگاه تأکید بر تشابه بیش تر مولکول‌های موجود در اجزای داروهای شرقی به متابولیت‌های درون‌زای بدن است و در موارد متعدد تأکید بر مشابهت بیش تر این مواد به متابولیت‌های بدن در مقایسه با مولکول‌های دارویی کوچک شده است، اما بایستی توجه نمود که احتمال بروز عوارض جانبی ناخواسته در بافت‌ها و اندام‌های غیر هدف در

منابع:

1. Chen ST, Dou J, Temple R, Agarwal R, Wu K-M, Walker S. New therapies from old medicines. Nature biotechnology. 2008; 26 (10):1077-83.
2. Shaw D. Toxicological risks of Chinese herbs. Planta medica. 2010; 76 (17):2012-8.
3. Saad B, Azaizeh H, Abu-Hijleh G, Said O. Safety of traditional Arab herbal medicine. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2006; 3 (4):433-9.

این داروها فراهم کند، که نه تنها آثار دارویی تقویت شده‌ای دارند، بلکه عوارض جانبی یا سمیت‌های کمتری دارند. هم‌چنین امکان رسیدن به مسیرهای بیولوژیکی با هدف‌های چندگانه توسط ترکیب سیستماتیک، عوامل مختلف را فراهم می‌سازد و بیماری‌های مرتبطی که پاتولوژی زمینه‌ای دارند را با یک منطق علمی همراه می‌کند.

تا کنون تلاش‌ها در جهت کشف داروهای مرسوم، به سمتی گرایش داشته‌اند که در شرایط پاتولوژیکی به جای تمرکز بر متابولیسم انسانی و اجزای آن (به عنوان مثال آنزیم‌ها، پروتئین‌های ناقل و پروتئین‌های تنظیم‌کننده) که اهمیت بیش تری در پدیده‌های

نانشینون IIA سینرژی‌هایی را از طریق مداخله در فرآیندهای بیولوژیکی معجزه‌آسا برای درمان لوکمای پرولیموسیتی به وجود می‌آورند.^۸

یکی از مشکلاتی که از پذیرش گسترده تر داروی سنتی شرقی در مراقبت‌های بهداشتی مدرن جلوگیری می‌کند، درک اندک ما از مکانیسم‌های عمل بسیاری از این محصولات طبیعی است. با توجه به این که بسیاری از اجزای شیمیایی فعال داروهای سنتی شرقی پتانسیل ایجاد سمیت کبدی و کلیوی دارند، این موضوع از اهمیت بالینی بالایی برخوردار است. فهم بیش تر از مکانیسم‌های عمل می‌تواند بینشی را در روند فرموله کردن ترکیبات شیمیایی

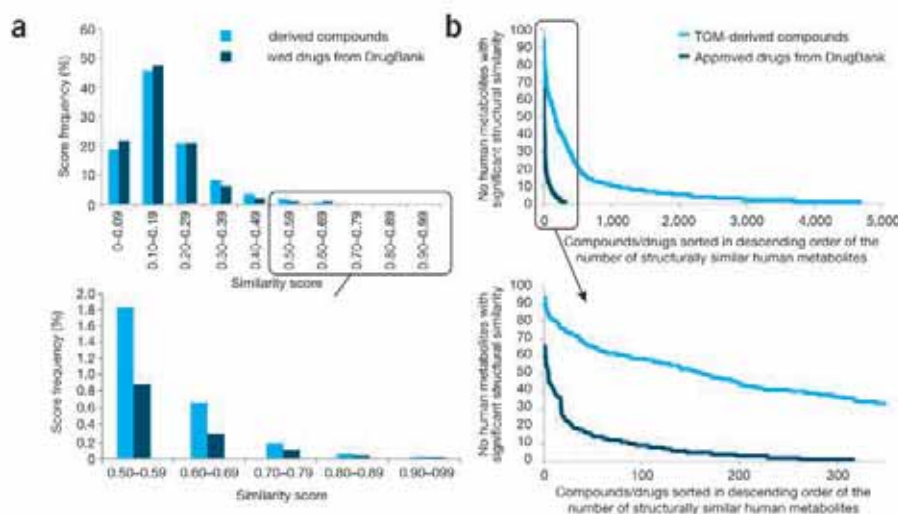


Figure 1. Overall trends in the pairwise structural comparisons of the compounds in TOM and the approved drugs from DrugBank against human metabolites. **(a)** Score frequencies for each similarity score interval of 0.1. **(b)** The number of human metabolites structurally similar to 4,679 compounds in TOM and 316 approved drugs from DrugBank having similarity scores ≥ 0.77 and < 1.0 .

سیستم هادر جهت پیشرفت های بعدی در زمینه ی داروی سنتی شرقی می پردازیم.

شباهت های ساختاری

ما مقایسه ی ساختاری وسیعی از مواد گرفته شده از داروی سنتی شرقی و داروهای تأیید شده در برابر متابولیت های انسانی را انجام دادیم. فایل داده ها حاوی اطلاعات ساختاری مواد فعال دیده شده در داروهای سنتی شرقی و متابولیت های انسانی، به ترتیب از پایگاه های اطلاعاتی TCM Database@Taiwan^{۱۹} و KEGG^{۲۰} دانلود شده است. به عنوان کنترل، فایل های داده های شیمیایی مشابه برای داروهای تأیید شده، از بانک دارویی نسخه ۳^{۲۱} SMSD^{۲۲} انجام شده است. یک مقایسه از ساختار شیمیایی مواد گرفته شده از داروی سنتی شرقی با متابولیت های انسانی در شکل شماره ۱ نشان داده شده است.

نتایج مربوط به مقایسه های گسترده ی ساختاری دو به دو، نشان می دهد که مواد در داروی سنتی شرقی نسبت به داروهای تأیید شده از بانک دارویی از لحاظ ساختاری به متابولیت های انسانی شباهت بیش تری دارند (به عبارت دیگر، آن ها امتیاز تشابه بیش تری دارند، شکل ۱a). زمانی که امتیاز تشابه کمتر از ۰/۲ باشد، در بانک دارویی ترکیبات بیش تری نسبت به ترکیبات موجود در داروی سنتی شرقی مشابه متابولیت های انسانی هستند. بالعکس، برای امتیازات تشابه بیش تر از ۰/۲، ترکیبات داروی سنتی شرقی نسبت به همان ترکیبات در بانک دارویی، شباهت بیش تری به متابولیت های انسانی دارند. اختلافات در تعداد ترکیبات مشابه به لحاظ ساختاری در میان داروهای سنتی شرقی و داروهای تأیید

فیزیولوژیکی دارند، بر روی اجزای سیگنال دهنده، مسیرها و شبکه ها تمرکز کنند.^۹ در میان رویکردهای شیمیایی، فارماکولوژیکی و بیولوژیکی سیستم های به کار رفته در طبقه بندی داروهای سنتی شرقی^{۱۱}، شباهت های ساختاری ترکیبات گرفته شده از داروهای سنتی شرقی به متابولیت های انسان، می تواند شناسایی مکانیسم عمل آن ها را تسهیل نماید. همان طور که توسط آنالوگ های متابولیتی درمان کننده در بیماری های گوناگونی از جمله سرطان ها نشان داده شده است، نگرش شباهت متابولیتی در کشف دارویی سنتزی مهم بوده است^{۱۱،۱۲}. در واقع نشان داده شده است که چندین ماده ی فعال گرفته شده از داروی سنتی شرقی که از نظر ساختاری با متابولیت ها مشابه دارند، با پروتئین های هدف تداخل می کنند. به عنوان مثال، جنیستین که از نظر ساختاری شبیه استروژن است، به عنوان یک آگونیست برای گیرنده ی استروژن بتا عمل می کند^{۱۳}، در حالی که امودین با شباهت ساختاری که با کورتیزون دارد، ۱۱-بتا-هیدروکسی استروئید دهیدروژناز نوع ۱ را مهار می کند^{۱۴}. با این حال، عملکرد بسیاری از مواد گرفته شده از داروی سنتی شرقی مبهم باقی مانده است.

در ادامه ی مقاله، یک بررسی سیستماتیک از شباهت ساختاری ترکیبات گرفته شده از داروی سنتی شرقی و داروهای کوچک مولکول تأیید شده با متابولیت های انسانی فراهم آورده ایم. اگر چه قبلاً محصولات طبیعی در معرض این نوع از آنالیزهای شیمیایی گسترده قرار گرفته اند^{۱۵-۱۸}، آنالیزهای با جزئیات بیش تر در سطح سیستم ها مورد نیاز است. هم چنین ما اصول طراحی ترکیبات سینرژیک مواد گرفته شده از داروی سنتی شرقی که اخیراً گزارش شده را مرور می کنیم و در نهایت به ارایه ی یک نقش کلیدی برای بیولوژی

شده، برای امتیازات میان $0/7 - 0/5$ بیش تر از ۲ برابر می شود (شکل ۱a).

ترکیبات بسیار بیش تری از داروی سنتی شرقی به لحاظ ساختاری نسبت به داروهای تأیید شده مشابه متابولیت های انسانی هستند (شکل ۱b). اگرچه تعداد مسیرهای بیولوژیکی با متابولیت های ساختاری مشابه، در ترکیبات داروی سنتی شرقی و داروهای تأیید شده تقریباً یکسان می باشد (به ترتیب ۱۵۲ و ۱۵۲ مسیر)، تعداد ترکیبات داروی سنتی شرقی با حداقل یک متابولیت مشابه بسیار بیش تر است. به طور خاص، بخش هایی از ترکیبات داروی سنتی شرقی و بانک دارویی که حداقل یک متابولیت مشابه به لحاظ ساختاری دارند، به ترتیب معادل $32/7\%$ و $22/7\%$ می باشد.

اندازه گیری شباهت متابولیتی، دانش مکانیسم عمل ترکیبات گرفته شده از داروی سنتی شرقی را افزایش می دهد. ترسیم متابولیت هایی که از نظر ساختاری مشابه مواد داروی سنتی شرقی هستند، در محدود کردن مسیرها یا واکنش های کاندید برای روشن کردن مکانیسم عمل آثار سینرژیستیک گرفته شده از داروی سنتی شرقی مفید است. به عنوان مثال، متابولیت هایی از جمله کاربامازپین، ۲-هیدروکسی کاربامازپین و ۳-هیدروکسی کاربامازپین مشابه با ایندیروبین یافت شده در Regular-Indigonaturalisformula،

به نظر می رسد که در متابولیسم دارو دخیل باشد و در واقع، ایندیروبین برای القای متابولیسم دارو توسط فعال سازی سیتوکروم ها شناخته شده است.^{۳۳} نشان داده شده است که متابولیت های مشابه Danshensu که به طرز جالبی شدیداً با متابولیسم تیروزین در ارتباط هستند (به عنوان مثال، ۳- (۴-هیدروکسی فنیل) لاکتات، ۳ و ۴-دی هیدروکسی-ال-فنیل آلانین، ۲-کربوکسی-۲ و ۳-دی هیدرو-۵ و ۶-دی هیدروکسی ایندول، ۳- (۴-هیدروکسی فنیل) پیرووات و ال-تیروزین)، فسفریلاسیون تیروزین را مهار می کنند و در نتیجه در نگهداری چسبندگی سلول به سلول شرکت می کنند.^{۳۴} این نکته بایستی ذکر گردد که در زمان جستجوی چنین متابولیت هایی، نیاز است تا مرز امتیاز برای شباهت ساختاری به صورت سیستماتیک تنظیم شود، بدین منظور که مجموعه های متفاوتی از متابولیت های پیش بینی شده بررسی گردد.

ترکیبات سینرژیستیک

یکی از فواید بالقوه ی داروی سنتی شرقی این است که حضور مواد یا اجزای فعال چندگانه در هر محصول، فرصت تأثیر بر چند هدف را فراهم می نماید.^۵ پیش از این نیز Ma و همکاران^{۲۵}، بیست و چهار ترکیب تأیید شده از ترکیبات داروی سنتی شرقی که مکانیسم های عمل آن ها شناخته شده است را گزارش کرده اند.

کادر ۱: گروه بندی ترکیبات

ما اثرات ترکیب اجزای داروی سنتی شرقی را به ۴ نوع از ترکیبات سینرژیستیک گروه بندی کردیم^{۲۵،۳۶} (شکل ۲): اول، عمل تکمیل کننده؛ دوم، عمل خنثی کننده؛ سوم، عمل تسهیل کننده و چهارم، تقویت کننده ی فارماکو کینتیک. سه ترکیب اول می توانند به عنوان سینرژیسم فارماکو دینامیکی^{۳۶} در نظر گرفته شوند، در حالی که مورد آخر به سینرژیسم فارماکو کینتیکی مربوط می شود.

عمل تکمیل کننده معمولاً چندین جزء را که به صورت مثبت، هدف یا فرآیند هدف گیری را کنترل می کنند، درگیر می کند. عمل خنثی کننده، یک جزء داروی سنتی شرقی را که عوارض جانبی جزء داروی سنتی شرقی دیگری را به صورت کاهنده تنظیم می کند، درگیر می کند. عمل تسهیل کننده مربوط می شود به عمل یک جزء که فعالیت جزء دیگری را افزایش می دهد (به عنوان مثال، یک جزء یک ناقل را برای ورود جزء دیگری به سلول باز می کند) و در نهایت، عمل تقویت کننده ی فارماکو کینتیک دسترسی زیستی افزایش یافته از یک ترکیب را بیان می کند (به عنوان مثال، از طریق مهار تجزیه ی متابولیکی جزء فعال توسط جزیی دیگر).

گروه بندی این ترکیبات سینرژیستیک برای استفاده از اجزای دارویی سنتی غیر گیاهی نیز کاربردی است.^{۳۶} (جالب است که این ۴ گروه از سینرژی دارویی، با اصول طراحی سنتی Kun-Shin-Choa-Sa^{۳۷} تشابهاتی دارند).

استفاده از این گروه ها برای عمل اجزای خاص داروی سنتی شرقی، هر فرد را قادر می سازد تا چگونگی تعاملات آن ها را پیش بینی کند. به عنوان مثال، ترکیب سینرژیستیک خنثی کننده، یک جزء اصلی از داروی سنتی شرقی که دارای یک مکانیسم عمل به همراه اثربخشی و عوارض جانبی است و یک جزء تکمیل کننده ی دوم که موجب کاهش عوارض جانبی می شود (اما نه اثربخشی، شکل ۲) را درگیر می سازد. با این حال، بایستی ذکر شود که برخی از ترکیب ها ممکن است این پیش بینی های ساده را دشوار کنند. به عنوان مثال، یک ترکیب تکمیل کننده ی سینرژیستیک از محلی که اجزای اصلی و تکمیل کننده اثر یکسانی در محل های هدف متفاوت نشان می دهند (شکل ۲).

توجه: مقاله ی تکمیلی به صورت آنلاین با کد (doi:10.1038/nbt.3167) در دسترس است.

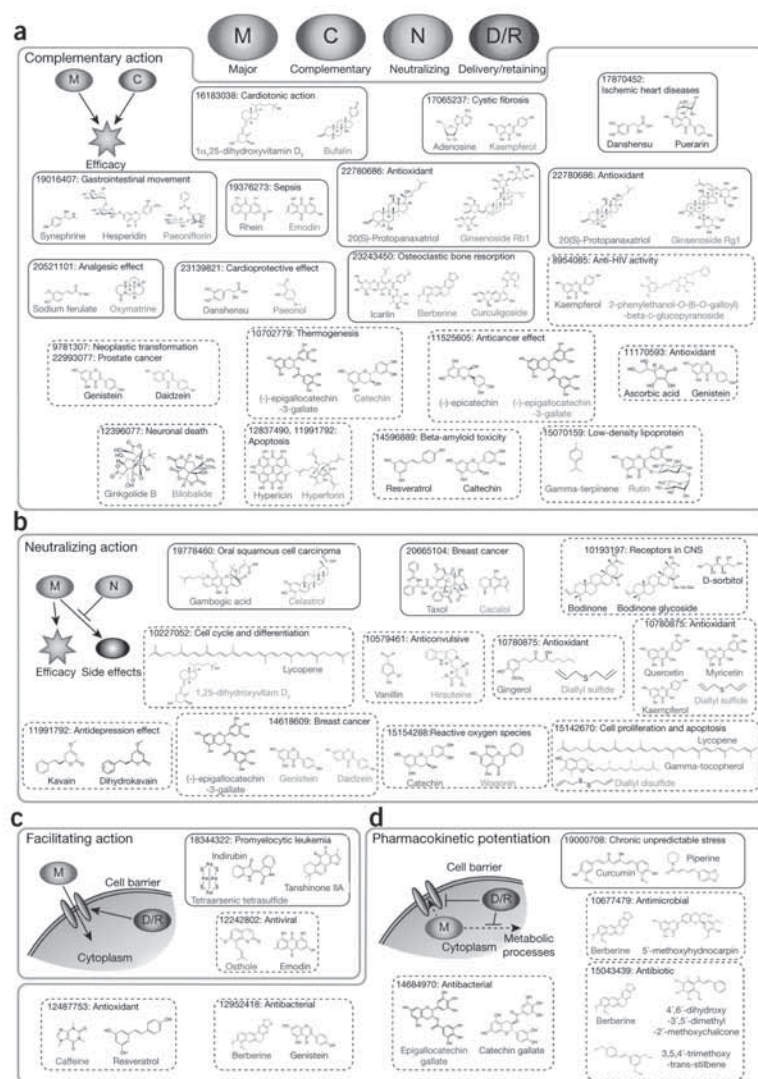


Figure 2. Mechanisms of action of 38 TOM-derived synergistic combinations. Each combination is presented in a small box; boxes with solid lines indicate combinations reviewed in this study, boxes with dashed lines, combinations from Ma et al.²⁵. (a-d) Numbers shown in each small box represent PubMed identifier (PM ID) of the relevant literature. Next to them are relevant diseases or treatment effects associated with the presented synergistic combinations, including complementary action (a), neutralizing action (b), facilitating action (c) and pharmacokinetic potentiation (d). In each combination, the major component is shown in red, whereas supportive components are shown in green (complementary component; a), light blue (neutralizing component; b) or purple (delivery/retaining component; c and d). If the roles of each component in synergistic combination are not clear, their component names are shown in black. In b, the combination of Taxol and caca lol (PMID: 20665104) can also be said to belong to the complementary action because caca lol itself also induces apoptosis of breast cancer cells.

دیدگاه ها

درجه ی شباهت ساختاری میان ترکیبات داروی سنتی شرقی و متابولیت های انسانی بسیار بیش تر از شباهت ساختاری میان داروهای کوچک مولکول رایج و متابولیت های انسانی است. تعداد بیش تری از چنین ترکیباتی در داروی سنتی شرقی، از پتانسیل آن ها برای نشان دادن چندین هدف در شرایط *in vivo* نشانه هایی را فراهم می کنند. به علاوه، ترسیم متابولیت های مشابه ساختاری بر روی مسیرهای بیولوژیکی مربوط به آن ها، می تواند محل های دارای پتانسیل تداخل میان ترکیبات گرفته

هم چنین ما ترکیبات سینرژیستیک مواد داروی سنتی شرقی که در مطالعه ی کامل مقالات از سال ۲۰۰۰ تا کنون گزارش شده است را آنالیز کردیم و مطالعات ترکیبی صورت گرفته پیش از این بازه ی زمانی را غیر سیستماتیک در نظر گرفتیم.

جستجوی مقالات ما مجموع ۳۸ ترکیب (شامل ۱۴ مورد جدید) از مواد داروی سنتی شرقی را مشخص کرد، که تمام آن ها اطلاعاتی از ساختار مواد و اهداف مولکولی مداخله کننده شان دارند (کادر ۱ و شکل ۲). سپس ما اجزا را بر اساس ۴ دسته بندی مختلف از فعالیت ها شامل عمل تکمیل کننده، عمل خنثی کننده، عمل تسهیل کننده و عمل تقویت کننده ی فارماکوکینتیک آنالیز کردیم (کادر ۱). بر اساس این آنالیز، به نظر می رسد که عمل تکمیل کننده فراوان ترین مکانیسم عمل است، که نشان دهنده ی ۱۹ ترکیب می باشد (با ۱۰ ترکیب یافت شده ی جدید). مکانیسم عمل رایج تر بعدی یک ترکیب، عمل خنثی کننده بود (۱۱ ترکیب با ۲ ترکیب یافت شده ی جدید) و پس از آن ها، عمل های تقویت کننده ی فارماکوکینتیک (۶ ترکیب با ۱ ترکیب یافت شده ی جدید) و تسهیل کننده (۲ ترکیب با ۱ ترکیب یافت شده ی جدید) (شکل ۲ و ۳).

در مورد مسیرهای متابولیک که بیش تر توسط مواد داروی سنتی شرقی مورد هدف قرار می گیرند، به نظر می رسد که متابولیسم اسید آمینه بیش ترین

تعداد متابولیت های با ساختار مشابه ترکیبات سینرژیستیک از اجزای فعال را دارد (شکل ۳). به علاوه، مسیرهای متابولیک وابسته به کوفاکتورها و ویتامین ها توسط هر چهار نوع ترکیب سینرژیستیک بهره مند شده اند. هر ترکیب سینرژیستیک با توجه به تعداد متابولیت های با ساختار مشابه، اشکال متمایزی از مسیرهای بیولوژیکی را نشان می دهد، که نشان دهنده ی مکانیسم عمل تمایز یافته ی احتمالی آن ها است.

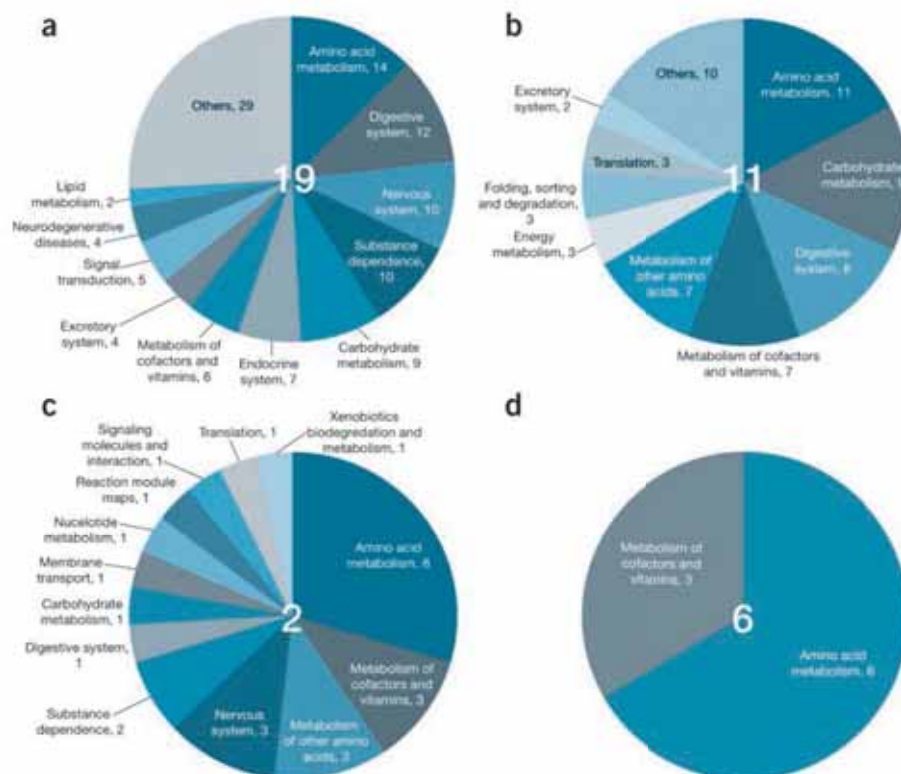


Figure 3. Distribution of submetabolisms associated with the metabolites having high structural similarities (similarity scores ≥ 0.77 and < 1.0) with the TOM-derived compounds. (a-d) Synergistic combinations include complementary action (a), neutralizing action (b), facilitating action (c) and pharmacokinetic potentiation (d). Large white numbers in the middle of each pie chart represent the number of elucidated synergistic combinations. Numbers next to each submetabolism category indicate the frequency of submetabolisms targeted by synergistic combinations of the compounds in TOM. Submetabolism categories are based on the KEGG. 'Others' in a and b indicate submetabolisms having one or two structurally similar metabolite(s).

سیر تکامل طبیعی و کثرت ترکیبات موجود در داروهای سنتی شرقی، می‌تواند در شباهت بیش‌تر آن‌ها با متابولیت‌های انسانی نسبت به آن‌چه برای داروهای تأیید شده مشاهده شده است، سهمیم باشد^{۵،۱۸}. تفسیر دیگر آن است که داروهای تأیید شده معمولاً برای برگزیدن هدف از بهینه‌سازی شیمیایی عبور می‌کنند و منجر به متابولیت‌های مشابه کم‌تر می‌شود. به تبع آن، هر یک ترکیب موجود در صف گسترده‌ی داروهای سنتی شرقی، از طریق تداخل با تعداد بیش‌تری از مولکول‌های بیولوژیکی، گستره‌ی وسیع‌تری از مسیرهای متابولیکی انسانی را به سادگی می‌تواند تحت تأثیر قرار دهد.

ترکیبات گرفته شده از داروی سنتی شرقی به دلیل شباهت‌های ساختاری زیاد نسبت به متابولیت‌های انسانی، می‌توانند مکانیسم‌های عمل احتمالی از خود نشان دهند. متابولیت‌هایی که مصرف‌کننده‌ی آن‌زیم هستند و به لحاظ ساختاری با ترکیبات گرفته شده از داروی سنتی شرقی شباهت دارند، به عنوان اهداف بالقوه‌ی این ترکیبات در نظر گرفته می‌شوند^{۱۳،۱۴،۲۸}. این مفهوم قبلاً توسط چندین مطالعه‌ی نظری و عملی معتبرسازی شده است، که ۲ مطالعه مواد شیمیایی شبه متابولیت را که به طور مؤثری به ترتیب از رشد پاتوژن‌های

شده از داروی سنتی شرقی و بیولوژی انسانی را نشان دهد. آنالیز مکانیسم‌های عمل ترکیبات داروی سنتی شرقی، موقعیت‌هایی را برای کشف اهداف جدید و داروهای جدید فراهم می‌آورد و می‌تواند مکملی باشد برای رویکردهای رایجی که تاکنون برای توسعه‌ی داروهای تأیید شده و ترکیبات آن‌ها استفاده شده است^{۲۶}.

یک مطالعه‌ی پیشین بر روی شباهت‌های ساختاری فرآورده‌های طبیعی که در TCM Database@Taiwan^{۱۹} قابل دسترسی است، داده‌های ما را تأیید می‌کند^{۱۸}. ما عنوان کردیم که یک گزارش نشان داده است که بر حسب تشابه Tanimoto، فرآورده‌های طبیعی نسبت به متابولیت‌های انسانی شباهت‌های بیش‌تری به داروهای شیمیایی دارند (۰/۸۵ در برابر ۰/۵۸)^{۱۷}. یک علت برای این تفاوت می‌تواند استفاده از ترکیبات از پایگاه اطلاعاتی ZINC NP باشد^{۲۷}، چراکه تنها حاوی اطلاعاتی از ترکیبات تجاری در دسترس می‌باشد. این نشان می‌دهد که جستجو برای ترکیبات گرفته شده از داروی سنتی شرقی با پتانسیل برای هدف‌های چندگانه، بایستی فراتر از فرآورده‌های طبیعی تجاری در دسترس صورت پذیرد.

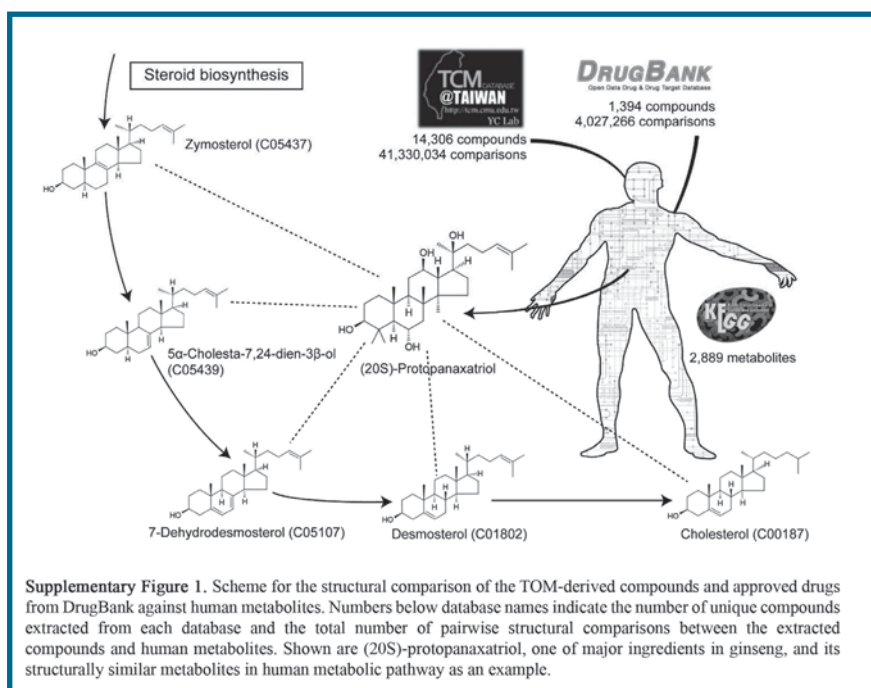
مهم ترین که، مکانیسم عمل برای هر ترکیب بایستی با دقت تفسیر شود، زیرا آن ها می توانند از آن چه در مکتوبات به عنوان نتیجه ی تأثیرات شرایط ژنتیکی و محیطی (به عنوان مثال سبک زندگی) هر فرد توصیف شده است، پیچیده تر باشند.

برای تلفیق کامل داروی سنتی شرقی با داروهای مدرن، ارزیابی دقیق مکانیسم عمل اجزای فعال آن کلیدی است. ترکیبات بی شمار گرفته شده از داروی سنتی شرقی، چه تنها و یا در ترکیب، با توجه به آثارشان بر روی بیماری های خاص هنوز باید شناسایی و توصیف شوند. اسناد باستانی شده مربوط به داروی سنتی شرقی که قرن ها پیش نوشته شده است، با توجه به این که گاهاً دستورالعمل های روشنی برای استفاده ی بالینی گیاهان و حیوانات خاص برای درمان بیماری ها یا بهبود شرایط بیماری دارند، هنوز می توانند ارزشمند باشند. ما انتظار داریم که شناسایی ترکیبات فعال داروی سنتی شرقی و اهداف مؤثر آن ها برای سال ها به عنوان چالشی باقی بماند، اما بیولوژی سیستم ها یک رویکرد مطمئن را برای شناسایی این مشکل پیشنهاد می دهد. برای رمز گشایی رویکردهای گوناگون بیولوژیکی سیستم ها، نیاز است تا آن ها در سطح سیستمی به کار گرفته شوند.

اصل چند جزئی / چند هدفی که هدف آن حفظ وضعیت سلامت کل بدن انسان می باشد، بسیار با دید کل نگرانه ی بیولوژی سیستم ها سازگار است، که تداخلات میان اجزا (به عنوان مثال: ژن ها، RNAها، پروتئین ها، متابولیت ها و مسیرهای متابولیکی) در سطوح و شبکه های گوناگون در یک سیستم بیولوژیکی داده شده را در نظر می گیرد^{۶،۳۱}. به عنوان مثال، رویکردهای شبکه ای سیستم های بیولوژی با برقراری ارتباط میان ترکیبات داروی سنتی شرقی و اهداف آن ها در سطح کلی شبکه ی کنترل کننده و متابولیکی

میکروبی جلوگیری می کنند^{۲۹} و سرطان کبد^{۱۱} را درمان می کنند، شناسایی کرده اند و یک مطالعه نیز محل های ناخواسته و خارج از هدف داروهای تجاری را پیش بینی کرده است^{۳۰}. بنابراین ما انتظار داریم که مکانیسم عمل ترکیبات داروی سنتی شرقی از طریق مطالعات دقیق بر پایه ی تشابه متابولیتی، آشکار شوند. این استراتژی به ویژه برای شناسایی ترکیباتی نظیر امو دین^{۱۴} که متابولیسم را هدف می گیرند و پیش تر نیز به آن اشاره شد، مناسب می باشد. ترکیباتی که با پروتئین های سیگنال دهنده و تنظیم کننده تداخل دارند یا آن ها را مختل می کنند، لزوماً می توانند شباهت های ساختاری با متابولیت ها را نشان بدهند یا ندهند. بنابراین استفاده ی همزمان ترکیبات داروی سنتی شرقی که آنزیم های متابولیک، تنظیم کننده و پروتئین های انتقال دهنده را مورد هدف قرار می دهند، با سایر ترکیبات که پروتئین های سیگنال دهنده و تنظیم کننده را مورد هدف قرار می دهند، چه طبیعی و چه سنتزی، گستره ی وسیعی از اهداف دارویی سلولی را پوشش می دهند و به صورت بالقوه سینرژی بین داروی سنتی شرقی، اجزای فعال آن و داروهای کوچک مولکولی مرسوم را ایجاد می کند.

آنالیز ما در خصوص انواع تداخلات میان اجزای متفاوت داروی سنتی شرقی، نشان می دهد که رایج ترین آن ها فعالیت های تکمیل کننده میان اجزا می باشد. این لزوماً بدین معنا نیست که داروی سنتی شرقی اثربخشی را بیش تر از طریق فعالیت های تکمیل کننده نشان می دهد. در مقایسه با سایر انواع ترکیبات سینرژیک، گروه بندی به عنوان فعالیت تکمیل کننده به سادگی می تواند برای معتبر سازی آنالیز بیوشیمیایی قابل پاسخ گویی باشد.



شرقی اختصاصی در زمینه ی یک بیماری خاص، به عنوان مثال از طریق برقراری ارتباط میان سطوح بیان ژن‌ها و پروتئین‌های مربوطه با ترکیبات داروی سنتی شرقی تجویز شده، افزایش یابد. بدون شک چنین مطالعاتی در زمینه ی بیولوژی سیستم‌ها، به امروزی کردن داروی سنتی شرقی و پایه گذاری استراتژی چند جزئی/چند هدفی به عنوان نمونه ای نوین در پزشکی کمک خواهد کرد. همان طور که تشخیص داده شده، اجزای فعال در داروی سنتی شرقی می توانند به صورت مؤثرتری از طریق مهندسی متابولیسم و/یا سنتز شیمیایی تولید گردند. به جای تکیه بر عصاره های گیاهی ناخالص یا مقادیر ناچیز ترکیبات خالص شده برای بخش محدودی از مطالعات، ترکیبات فعال خالص شده در مقادیر زیاد به ما این اجازه را می دهند تا مطالعات نظام مند بیش تری را در ترکیبات گوناگون اجرا نماییم.

و استفاده از تکنیک‌های با توان بالا، بر شناخت و بینش مادر این زمینه می افزاید و در نتیجه امکان پیش بینی ترکیبات سینرژستیک مؤثرتری فراهم می گردد^{۳۳}.

به علاوه، مدل های شبکه ی متابولیک انسانی در مقیاس ژنوم نظیر مجموعه های Recon^{۳۳} و HMR^{۳۴} که اخیراً به روز رسانی شده اند، می توانند محل مناسبی برای یکپارچگی و آنالیز داده های مربوط به داروی سنتی شرقی باشد. در حال حاضر، محدوده ی وسیعی از داده های Omics برای انواع گوناگون سلول های انسانی فراهم است. با توسعه ی روش های پیشرفته برای یکپارچگی داده های Omics با مدل شبکه ی متابولیک انسانی (به عنوان مثال، HMR 2.0 و Recon 2.0)^{۳۵}، این امکان وجود دارد که دانش ما در مکانیسم های عمل یک داروی سنتی



REFERENCES

- Cheung, F. Nature 480, S82–S83 (2011).
- Jung, J. Y., Lee, J. H. & Chung, S. H. Uisahak 20, 1–28 (2011).
- Dar, A. C., Das, T. K., Shokat, K. M. & Cagan, R. L. Nature 486, 80–84 (2012).
- Gujral, T. S., Peshkin, L. & Kirschner, M. W. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 111, 5048–5053 (2014).
- Schmidt, B. M., Ribnicky, D. M., Lipsky, P. E. & Raskin, I. Nat. Chem. Biol. 3, 360–366 (2007).
- van der Greef, J. Nature 480, S87 (2011).
- Xu, Z. Nature 480, S90–S92 (2011).
- Wang, L. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 105, 4826–4831 (2008).
- McKnight, S. L. Science 330, 1338–1339 (2010).
- Liu, X., Wu, W. Y., Jiang, B. H., Yang, M. & Guo, D. A. Trends Pharmacol. Sci. 34, 620–628 (2013).
- Agren, R. et al. Mol. Syst. Biol. 10, 721 (2014).
- Hebar, A., Valent, P. & Selzer, E. Expert Rev. Clin. Pharmacol. 6, 23–34 (2013).
- McCarty, M. F. Med. Hypotheses 66, 1093–1114 (2006).
- Feng, Y. et al. Br. J. Pharmacol. 161, 113–126 (2010).
- Dobson, P. D., Patel, Y. & Kell, D. B. Drug Discov. Today 14, 31–40 (2009).
- Ganesan, A. Curr. Opin. Chem. Biol. 12, 306–317 (2008).
- Khanna, V. & Ranganathan, S. J. Cheminform. 3, 30 (2011).
- Jayaseelan, K. V., Moreno, P., Truszkowski, A., Ertl, P. & Steinbeck, C. BMC Bioinformatics 13, 106 (2012).
- Chen, C. Y. PLoS ONE 6, e15939 (2011).
- Kanehisa, M., Goto, S., Sato, Y., Furumichi, M. & Tanabe, M. Nucleic Acids Res. 40, D109–D114 (2012).
- Knox, C. et al. Nucleic Acids Res. 39, D1035–D1041 (2011).
- Rahman, S. A., Bashton, M., Holliday, G. L., Schrader, R. & Thornton, J. M. J. Cheminform. 1, 12 (2009).
- Spink, B. C., Hussain, M. M., Katz, B. H., Eisele, L. & Spink, D. C. Biochem. Pharmacol. 66, 2313–2321 (2003).
- Ding, M. & Yuan, Y. J. J. Pharm. Pharmacol. 59, 1027–1033 (2007).
- Ma, X. H. et al. Drug Discov. Today 14, 579–588 (2009).
- Hawkes, D. & Benhamu, J. Trends Pharmacol. Sci. 35, 111–112 (2014).
- Irwin, J. J., Sterling, T., Mysinger, M. M., Bolstad, E. S. & Coleman, R. G. J. Chem. Inf. Model. 52, 1757–1768 (2012).
- Kim, T. Y., Kim, H. U. & Lee, S. Y. Metab. Eng. 12, 105–111 (2010).
- Kim, H. U. et al. Mol. Syst. Biol. 7, 460 (2011).
- Keiser, M. J. et al. Nature 462, 175–181 (2009).
- Kim, H. U., Sohn, S. B. & Lee, S. Y. Biotechnol. J. 7, 330–342 (2012).
- Li, S., Zhang, B. & Zhang, N. BMC Syst. Biol. 5, Suppl 1, S10 (2011).
- Thiele, I. et al. Nat. Biotechnol. 31, 419–425 (2013).
- Mardinoglu, A. et al. Nat. Commun. 5, 3083 (2014).
- Blazier, A. S. & Papin, J. A. Front. Physiol. 3, 299 (2012).
- Jia, J. et al. Nat. Rev. Drug Discov. 8, 111–128 (2009).
- Oh, C. Uisahak 22, 1–40 (2013).

درمان بی خوابی در طب سنتی ایران

Management of Insomnia in Traditional Persian Medicine

Forsch Komplementmed Journal(2014).

Peyman Petramfar, Mohammad M. Zarshenas, Mahmoodreza Moeine, Abdolali Mohagheghzadeh.

ترجمه: دکتر بابک دانش فرد

چکیده

بی خوابی یک اختلال خواب است که ۴۸-۱۰ درصد از جمعیت عمومی را تحت تأثیر قرار می دهد. اقدامات مختلفی از جمله دارو درمانی و مدیریت رفتار برای درمان بی خوابی و شکایات مرتبط با آن به کار می رود. در سیستم های طب سنتی، داروهای گیاهی مفید قلمداد می شوند. از این رو، مقاله ی حاضر دیدگاه های پزشکی و داروسازی سنتی ایران نسبت به درمان بی خوابی را گردآوری نموده است. بدین منظور، کتب پزشکی و داروسازی طب ایرانی به جا مانده از قرون ۱۰ تا ۱۸ میلادی به منظور یافتن اطلاعات در مورد مفهوم درمان بی خوابی و درمان های گیاهی مورد بررسی قرار گرفتند. علاوه بر این، به منظور یافتن آثار مرتبط در خصوص تأثیرات آرام بخشی (sedative)، خواب آوری (hypnotic)، ضد اضطراب و نارکولپتیک درمان های گیاهی، جست و جوی وسیعی در بانک های اطلاعات علمی از جمله مدلاین و اسکوپوس صورت گرفت. بی خوابی که به طور کلی در نسخه های خطی فارسی با نام سهر معرفی شده است، یک عارضه ی کاملاً شناخته شده است. مداخله ی پزشکی گیاهی، درمان اصلی تجویز شده توسط پزشکان ایرانی بود. در مجموع ۳۶ گیاه دارویی متعلق به ۲۵ خانواده از منابع جست و جو شده استخراج شد. این درمان ها به صورت خوراکی، موضعی، و از طریق بینی مورد استفاده قرار می گرفته اند. بر اساس داده های علمی، پنجاه درصد از گیاهان گزارش شده تأثیرات فارماکولوژیکی مرتبطی دارند. در کنار روشنگری تاریخی، این مقاله رویکردهای پزشکی و داروسازی که پزشکان ایرانی برای مقابله با اختلالات خواب به کار می برده اند را ارایه می دهد. با توجه به نتایج مفید این یافته ها، این مقاله بایستی محققین را تشویق کند تا برای درک مکانیسم ها و تأثیرات گیاهان به کار گرفته شده به شیوه ی سنتی که تا کنون برای طب جدید ناشناخته باقی مانده است، پژوهش های بیش تری را در این زمینه به انجام برسانند.

واژه های کلیدی: بی خوابی، گیاه درمانی، طب سنتی ایرانی، سهر

مقدمه

بی خوابی به عنوان شکل شایعی از اختلال خواب^۱ از جمله شکایاتی مانند ناتوانی در به خواب رفتن، نگه داشتن خواب، زود بیدار شدن، چرت زدن در طول روز و عدم رضایت از خواب است.^۲ علاوه بر این، بی خوابی با تشدید عوارضی مانند خستگی، عدم تمرکز، بی قراری و کاهش انرژی در زندگی روزمره همراه است.^۳ کاهش کیفیت خواب بر شرایط عملکردی و فیزیولوژیکی مختلفی تأثیر گذار است.^۴ این مسأله بر کیفیت زندگی و وضعیت شغلی افرادی که تحت تأثیر قرار گرفته اند، مؤثر است و ممکن است به همین دلیل مراقبت های درمانی دیگری نیاز داشته باشند.^{۵،۶} بی خوابی می تواند با بسیاری از اختلالات پزشکی و

روانی همراه باشد^۷ و ۴۸-۱۰ درصد از جمعیت عمومی را تحت تأثیر قرار دهد.^۲ این اختلال در بسیاری از مردم به طور کلی به صورت مکرر و در بلند مدت رخ می دهد.^۸ گروه بزرگ تری از افراد مسن از بی خوابی و اختلالات خواب رنج می برند.^۹ بی خوابی در مردان کمتر از زنان شایع است^{۱۰} و عوامل خطری مانند جنسیت، افزایش سن و بیکاری را شامل می شود.^{۱۱} این یک اختلال شایع است^{۱۲} که معمولاً با عوارض دیگری همراه است^{۱۳} و اخیراً با داروهای خاصی درمان می شود.^{۱۴} برای درمان بی خوابی، روش های درمانی متفاوتی از جمله دارو درمانی و رفتار درمانی به کار می رود^{۱۵}. با وجود پاسخ سریع به برخی مداخلات دارویی، بیماران ممکن است با عوارض مختلفی



دکتر حمید اشکانی
متخصص اعصاب و روان
استاد گروه روان پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دیدگاه

به اعتدال باشد و وقت معین داشته باشد. در خواب نباید زیاده روی کنند و از شب بیداری نیز پرهیز کنند، زیرا بی خوابی زیاد برای مغز زیان آور است و بر اثر آن تمام نیروها ناتوان می گردد.^۳

"خواب سنگین بهترین خواب است و خوابی است که پس از سرازیر شدن خوراک از قسمت های بالایی شکم و آرامش گرفتن آثار بعدی هضم صورت پذیرد. خواب با شکم تهی بد است و نیرو را از بین می برد. خواب با شکم مالا مال از غذا نیز بد است، زیرا خواب سنگین نمی شود و پهلوی به پهلوی شدن را در بر دارد. عارضه ی این حالت، از خواب پریدن کسل کننده و دهشت دهنده است".^۴

در این جا برخی از گیاهان آرام بخش و برطرف کننده بی خوابی ذکر می گردد: ۱- سنبل الطیب. ۲- اکلیل الملک. ۳- اکلیل کوهی. ۴- بهار نارنج. ۵- ریشه ی شیرین بیان. ۶- گل شقایق. ۷- مرزنجوش.^۵ یکی از توصیه های طب سنتی در بهبود عصبانیت و بی خوابی: برگ سوسنبر، برگ اکلیل الملک (ناخنک) و کاکوتی هر کدام ۲۰ گرم، سنبل الطیب ۱۰ گرم و گل سرخ و لیک و دواشقی سوپ خوری، در یک لیوان آب پنج تا ده دقیقه دم شود و هر روز دو فنجان میل شود.^۶

با وجود اثرات مثبت داروهای گیاهی و سنتی در مورد اضطراب و افسردگی که اغلب دلیل اصلی بی خوابی و بد خوابی می باشند، تا کنون داروهای گیاهی مؤثر و مفیدی در این مورد یافت نشده است و هنوز داروهای شیمیایی به ویژه بنزودیازپین ها با وجود عوارض جانبی و حالت اعتیاد جزء داروهای با کاربرد زیاد هستند. این مقاله مروری است بر متون گیاهان دارویی آرام بخش و خواب آور که شامل مطالعات مروری وسیع در کتاب ها و متون مرتبط است و شاید جزو اولین مقالات مروری در این باب باشد. با این همه، گیاهان و نسخ معرفی شده می بایست در آزمایشگاه های خواب و به صورت نمونه های حیوانی و پژوهش های انسانی و کاربردی مورد مطالعه ی دقیق قرار گیرند و مواد مؤثره آن ها مورد شناسایی و تجربیات انسانی قرار گیرند.

منابع:

1. Synopsis of Psychiatry, 16, page 533.

2. Sleep wake dis, 16/2, page 537.

۳- ابن سینا، قانون در طب (جلد اول)، دانشگاه تهران، ص: ۳۹۷.

۴- نراقی، مهدی. گل ها و گیاهان شفا بخش. امیرکبیر، ۱۳۶۰، ص: ۲۵۶، ص ۲۵۰.

خواب یکی از مهم ترین رفتارهای بشر است، که یک سوم از کل زندگی هر انسان را تشکیل می دهد. خواب یک رفتار جهانی است که در هر حیوان و در انواع مختلف موجودات مورد مطالعه قرار گرفته است و فرایندی است که مغز برای عملکرد درست و خوب آن نیاز دارد. بی خوابی و محرومیت از خواب به مدت طولانی، منجر به اختلالات فیزیولوژیکی و شناختی شدیدی می گردد که نهایتاً منجر به مرگ می شود.^۱ بی خوابی در انواع مختلف اختلالات روانی و جسمی وجود داشته و بررسی و مطالعه ی اختلالات خواب، مورد علاقه ی روان پزشکان، روان شناسان، فیزیولوژیست ها و نورولوژیست ها می باشد و آزمایشگاه های مخصوص مطالعه و بررسی خواب امروزه رو به گسترش است. عمده ی این بررسی ها چند وجهی و به کمک متخصصین مربوطه انجام می شود. خواب مراحل و سطوح مختلفی دارد، که اختلال در هر یک از این مراحل بایستی مورد مطالعه و بررسی قرار گیرد، زیرا اختلال در هر یک از مراحل خواب درمان خاص خود را می طلبد.^۲

با توجه به نوع اختلال در مراحل مختلف خواب، درمان ها و داروهای مختلفی وجود دارد و طیف وسیعی از داروهای شیمیایی در این موارد توسط پزشکان و متخصصان مختلف به کار برده می شود، که برخی از آن ها تأثیرات و عواقب ناخوشایندی از قبیل اعتیاد به داروهای خواب آور، اختلال حافظه و حتی مداخله در مراحل مختلف خواب که بیش تر موجب بی خوابی می گردد، می شود. بنابراین استفاده از داروهای گیاهی که سال ها توسط پزشکان و داروسازان سنتی به کار می رفتند، حداقل عوارض و وابستگی کم تری دارند و امروزه مورد علاقه و مطالعه ی طب سنتی و مکمل قرار گرفته اند. در این جا لازم می دانم به همکاران محترم توصیه نمایم که قبل از تجویز دارو در هر نوع بی خوابی یا بیماری جسمی یا روحی بیماران، ملاحظات و توصیه های بهداشتی خاصی که در مورد بی خوابی لازم است مورد توجه قرار گیرد، از جمله بهداشت خواب و توجه به ریتم ۲۴ ساعته ی بدن، نوع تغذیه و ورزش و اجتناب از مصرف برخی مواد ضد خواب، به ویژه بیدار خوابی های شبانه ی جوانان و استفاده ی بیش از حد از اینترنت مد نظر قرار گیرد.

در این جا برخی از داروهای گیاهی که در مبحث بی خوابی توسط دانشمندان طب گیاهی و مکمل به کار برده می شوند، ذکر می گردد و قسمتی از کتاب قانون شیخ الرئیس ابو علی سینا در مبحث خواب و بیداری بیان می شود، که با نظریات علمی امروز نیز مطابقت دارد. "تندرستان برای خواب شان باید برنامه داشته باشند. خواب باید

از جمله اختلال شناختی، وابستگی فیزیکی و خستگی مواجه شوند^{۱۶،۱۷}. در این رابطه، مداخلات پزشکی جایگزین که مرتبط با مفاهیم طب مکمل می باشد، ممکن است برای درمان بی خوابی مفید باشند. داروهای گیاهی که در سیستم های سنتی مانند طب چینی، آیورودا، یونانی و ایرانی استفاده می شوند، ممکن است رویکردهای مؤثری برای درمان پیشنهاد دهند^{۱۸،۱۹}. در دنیا تعدادی از گیاهان دارویی برای تأثیرات خواب آوری مورد مطالعه قرار گرفته اند^۴. پزشکان سنتی ایران علاوه بر تجربیات خود، با دارا بودن دانش سایر سیستم های پزشکی، راهکارهای درمانی مختلفی را برای اختلالات خواب در نظر می گرفتند^{۲۰}. بر این اساس، مقاله ی حاضر در برگیرنده ی برخی از دیدگاه های پزشکی و دارو درمانی در خصوص درمان بی خوابی بر اساس طب سنتی ایرانی (TPM) است.

روش مطالعه

در این مطالعه اکثر متون پزشکی و داروسازی ایرانی به جا مانده از قرن ۱۰ تا ۱۸ میلادی برای اطلاعاتی در مورد مفاهیم کاربردی درمان بی خوابی و درمان های گیاهی بررسی شدند. اطلاعات گیاه درمانی با استفاده از ۶ فارماکوپه ایرانی اصلی گردآوری شد. مواردی که اسم علمی قابل شناسایی نداشتند، حذف شدند. این فارماکوپه ها به عنوان مهم ترین منابع دوره های دکترای تخصصی داروسازی سنتی و فارماکوپه های جامع طب سنتی ایرانی در نظر گرفته شده

اند. آن ها هم چنین به طور وسیع توسط درمانگران سنتی در ایران به کار رفته اند^{۲۱}: الحاوی فی الطب رازی (قرن ۹ و ۱۰)، کتاب الابنیه عن الحقایق الادویه ابومنصور موفق هروی (قرن ۱۰)، القانون فی الطب ابن سینا (قرن ۱۰ و ۱۱)، اختیارات

بدیعی حاجی زین العطار (قرن ۱۴)، تحفة المؤمنین دیلمانی تنکابنی (قرن ۱۷) و مخزن الادویه ی علوی شیرازی (قرن ۱۸)^{۲۲-۲۷}. اطلاعات کلی در مورد این کتاب ها و نویسندگان آن ها در جدول ۱ آورده شده است. علاوه بر این، مفاهیم پزشکی درمان بی خوابی از جلد سوم قانون در طب ابن سینا^{۲۸} و یکی از مشهورترین خلاصه های پزشکی، ذخیره ی خوارزمشاهی تألیف اسماعیل بن محمد الحسن الجرجانی اتخاذ شده است^{۲۹}. کتاب های دیگر از جمله تطبیق نام های کهن گیاهان دارویی با نام های علمی^{۳۰}، فرهنگ نام های گیاهان ایران^{۳۱}، دایرة المعارف طب سنتی (واژه نامه گیاهی)^{۳۲}، متداول ترین گیاهان دارویی سنتی ایران^{۳۳} و دیکشنری مصور گیاهان دارویی هندی^{۳۴}، برای نام گذاری گیاهان دارویی مطالعه شدند. علاوه بر این، برای تمام درمان های گیاهی جست و جوی گسترده ای در پایگاه های اطلاعات علمی از جمله مدلاین و اسکوپوس به منظور یافتن آثار مرتبط با تأثیرات خواب آوری، آرام بخشی، ضد اضطراب و هم چنین نارکولپتیک انجام شد.

نتایج و بحث

در متون فارسی بی خوابی که به صورت کمبود کمیت یا کیفیت خواب تعریف شده، با عنوان سَهَر به کار رفته است^{۲۸}. بر اساس طب اخلاطی که رویکرد طبیبان ایرانی بوده، عدم تعادل اخلاط یا طبیعت بدن ممکن است منجر به اختلالی مانند بی خوابی شود^{۲۸،۲۹،۳۵}. در این خصوص، طبیعت گرم یا خشک، هم چنین زیادی صفرا یا سودا می تواند بر خواب تأثیرگذار باشد و موجب بی خوابی شود. این شرایط معمولاً در موارد تب حاد، درد و التهاب، سوء هاضمه، غذاهای نفاخ، استرس های روانی، تومورهای مغزی و عوامل مداخله کننده ی فیزیکی مشاهده شده اند^{۲۸،۲۹}. در این رابطه، اندیشمندان ایرانی اشاره داشته اند که مدیریت این شرایط به طور قابل ملاحظه ای اختلال خواب را کاهش داده یا درمان خواهد کرد.

به طور کلی، رویکردهای درمانی که توسط دانشمندان ایرانی به کار گرفته می شده است، شامل به کارگیری داروهای



Table 1. Sedative and hypnotic medicinal herbs used in medieval Persia

Plant family	Scientific name	Traditional name	Part(s) used	Administration(s)	Dosage ^a	Text(s) ^b	In vivo effect(s)
Apiaceae	<i>Conopodium majus</i> (Gouan) Lorel	Jawz-e-argham	root	oral	up to 8.4 g/day	5,6	-
Asteraceae	<i>Coriun maculatum</i> L.	Shawkaran	root	oral	up to 0.7 g/day	1,5,6	-
	<i>Coriandrum sativum</i> L.	Kazboreh	seed	oral	17-35 g/day	5,6	sedative effect / crude extract [45]
	<i>Tanacetum parthenium</i> (L.) Sch.Bip.	Aghhovan	flower	nasal, topical	8.4 g (nasal)	5,6	anxiolytic-like effect mediated via GABA _A receptor / sinapic acid [46]
	<i>Carthamus tinctorius</i> L.	Ehreez	flower	oral	4.2 g/day	6	-
Brassicaceae	<i>Lactuca sativa</i> L.	Khas	leaf, seed	oral	100 g (leaf extract, 7.2 g/day (seed)	1,2,4-6	sedative effect / lactucin-like
	<i>Cichorium intybus</i> L.	Kasni	leaf distillate	oral	200 g (leaf distillate)	4,6	guaiacolides [47]
	<i>Brassica oleracea</i> L.	Koronob	fruit	nasal, oral	8.4 g/day	5,6	sedative and anxiolytic effect / essential oil [48]
Burseraceae	<i>Commiphora myrrha</i> (Nees) Engl.	Morr	gum	nasal	1.8 g	6	-
Caryophyllaceae	<i>Agrostemma sp</i>	Khorram	fruit oil	topical	-	5,6	deep sleep inducer / alkaloids [49]
Cucurbitaceae	<i>Cucurbita pepo</i> L.	Ghar'a	seed	nasal, oral, topical	up to 30 g (oral)	2,3,5,6	sleep-prolonging effect / n-butanol fraction [50]
Faboaceae	<i>Robinia hispida</i> L.	Barm	leaf	oral	-	6	anxiolytic and hypnotic effect / aqueous extract (crocin, safranal) [51]
Iridaceae	<i>Iris × germanica</i> L.	Irsa	seed	oral	up to 8.4 g/day	4-6	-
Iridaceae	<i>Crocus sativus</i> L.	Zafaran	flower, oil	nasal, topical	7.2 g/day (nasal)	1-6	-
Juncaceae	<i>Juncus effusus</i> L.	Asl	fruit extract	oral, topical	12.6 g/day	5,6	sedative and hypnotic effects / aqueous extract [52]
Lauraceae	<i>Cinnamomum camphora</i> L.	Katur	gum	nasal	up to 0.7 g/day	2-6	hypnotic and sedative / hyoscyamine and scopolamine [53]
Moraceae	<i>Ficus carica</i> L.	Angeez	fruit	oral	12.6 g	3,5,6	-
Nymphaeaceae	<i>Nymphaea alba</i> L.	Niloofer	flower (decoction)	nasal	13.8 g/day	2-6	anxiolytic and sedative effects / dehydroeffusol [54]
Papaveraceae	<i>Papaver somniferum</i> L.	Alyoon	seed oil, seed	nasal, oral	up to 0.7 g for oil, 3.6 g for seeds	1-6	sedative and depressant effect / depressant component [55]
Poaceae	<i>Lolium temulentum</i> L.	Shaylam	seed (in wine)	oral	-	5,6	-
Portulacaceae	<i>Oryza sativa</i> L.	Oroz	seed	oral	-	4,6	-
Portulacaceae	<i>Portulaca oleracea</i> L.	Baghlal-ol-hamgha	leaf (extract)	oral	84 g/day	3,4	anxiolytic effect / ethanolic extract [56]
Rosaceae	<i>Prunus amygdalus</i> Stokes	Lawz	seed oil	oral, topical	16.8 g (oral)	5,6	-
	<i>Rosa × damascena</i> 144+(pro sp.) ^a	Vard	flower oil	topical	-	6	sedation and narcotic sleep / morphine [57]

Table 1. Continued on next page

Table 1. Continued

Plant family	Scientific name	Traditional name	Part(s) used	Administration(s)	Dosage ^a	Text(s) ^b	In vivo effect(s)
Rutaceae	<i>Citrus × limon</i> (L.) Burm.f.	Limoo	fruit	oral	-	2,4	-
Salicaceae	<i>Salix aegyptiaca</i> L.	Khalaf-e-barri	flower	nasal, oral	up to 7.2 g of extract	2,3,4	anxiolytic effect / aqueous decoction extracts [58]
Santalaceae	<i>Santalum album</i> L.	Sandal-e-sefid	bark	nasal	-	3,4	-
Smilacaceae	<i>Smilax china</i> L.	Choob-e-chini	root	oral	-	5,6	-
Solanaceae	<i>Mandragora officinarum</i> L.	Yabrooh (Loffah)	root	nasal, oral	up to 0.7 g/day	5,6	increasing the sleeping time / ethanolic and aqueous extracts [59]
	<i>Hyoscyamus niger</i> L.	Banj	seed	oral	up to 2.1 g/day	2-6	anxiolytic effect / extract of the flower parts [60]
	<i>Datura stramonium</i> L.	Jawz-al-masel	fruit	oral	up to 0.7 g/day	2,4-6	sedative, sleep maintenance improver / santalol [61]
	<i>Solanum americanum</i> Mill.	Tajreezi	fruit, root	oral	up to 21 g/day	5,6	-
	<i>Physalis alkekengi</i> L.	Kakanj	fruit	oral	up to 18 g/day	3,4,6	-
Violaceae	<i>Viola odorata</i> L.	Banafsej	flower oil	nasal, topical	-	2,4-6	high affinity for the GABA _A -benzodiazepine site / apigenin [62]
Xanthorrhoeaceae	<i>Aloe vera</i> (L.) Burm.f.	Sebr	gum	oral	4.2 g/day	5,6	-
Zingiberaceae	<i>Amomum compactum</i> Sol. ex Maton	Hamama	aerial part	oral	up to 7.2 g/day	6	-

^aAs Makhzan al-advyah (The Storehouse of Medicaments) is the latest and also largest encyclopedia on natural medicaments, it was considered as the reference for these data.

^bTexts: 1: Kitab al-abyia 'an Haq'iq al-advia (the book of remedies) by Abu Mansur Mu'awaffak Harawi (10th century), is the oldest documented Persian book in the world that has 585 monographs involving simple herbal, animal, and mineral medicines in alphabetical order. The original manuscript has 400 pages and is kept in a museum in Vienna; 2: (MS A. 53, NLM, NLM Microfilm Reel: FILM 48-122 no. 5) Kitāb al-Qānūn fī al-qibb (The Canon of Medicine) is one of almost 450 treatises written by the Persian scientist and physician Abū 'Alī al-Husayn ibn 'Abd Allāh Ibn Sīnā (Avicenna). It remained a medical sciences authority almost up to the 18th century. 800 natural medicines along with comments on their application and effectiveness are gathered in this book; 3: (MS P. 9, NLM, NLM Microfilm Reel: FILM 48-132 no. 4) Ikhtiyārāt-i Badī'ī (Selections for Badī'ī), is a comprehensive Persian pharmacopoeia of simple and compound medicine in 1368 A.D. by 'Zayn al-Dīn 'Alī ibn al-Husayn al-Anṣārī Ḥājī Zayn al-'Aṭār (1328-1403). The treatise contains 2 parts involving medicaments in alphabetical order in 28 chapters and description of 1,005 simple medicines which are herbal, animal, and mineral drugs; 4: (MS A. 17, NLM, NLM Microfilm Reel: FILM 48-115 no. 3) Kitāb al-āwī fī al-qibb (The Comprehensive Book on Medicine or Liber Continens) by Abū Bakr Muḥammad ibn Zakarīyā' al-Rāzī (865-925) - known as Rhazes in Europe - who was a Persian physician, alchemist, philosopher, and scholar. The 20th and 21st books of Liber Continens are on materia medica and describe 898 simple medicines. 5: (MS P. 21, 22, NLM, NLM Microfilm Reel: FILM 48-136 no. 2). Tuhfat al-mu'minīn (The Present for the Faithful), written by Muḥammad Mu'min ibn Mir Muḥammad Zamān Daylamī Tunakābunī, is a comprehensive pharmacopoeia of simple and compound remedies from the 2nd half of 17th century in Persia. 763 simple natural medicines are mentioned in the book; 6: (MS P. 12, NLM, NLM Microfilm Reel: FILM 48-133 no. 2) Makhzan al-advyah (The Storehouse of Medicaments) is the largest and one of the latest traditional Persian pharmacopoeias written by Ḥakīm Muḥammad Ḥāshim ibn Ḥakīm Muḥammad Ḥādī Qalandar ibn Muzaffar al-Dīn 'Alavī Shīrāzī 'Alavī Khān (18th century) and is the most important pharmacopoeia containing 28 chapters on natural medicine in alphabetical order and involving 1,698 monographs.

داروها، فرمولاسیون ها و یا نسخه ها هستند، قابل بازیابی می باشند^{۴۰}. در کتاب قانون در طب، نسخه هایی از فرمولاسیون های ترکیبی به شکل های دارویی جامد یا مایع برای اختلالات خواب یافت می شود. یک فرمولاسیون روغنی شامل زعفران، سلیخه و خشخاش در روغن گل سرخ که از راه بینی استفاده می شده است، درمانی متداول برای بی خوابی بوده است^{۴۱}.

از طرف دیگر، قرص های خواب آور (منبع: قربادین قادری) نیز برای درمان اختلال خواب به کار می رفته اند. برای آماده سازی قرص خواب آور (قرص منوم)، بذر کاهو، خشخاش، باقلا، هم چنین میوه های جوز المزعج (۳/۶ گرم از هر کدام) آسیاب شده، الک شده و سپس با موسیلاژ دانه ی اسفرزه مخلوط شده تا به شکل قرص در آید. این روش به صورت تک دوز برای درمان بی خوابی به کار می رفته است. در نسخه ای دیگر، مُر مکی، زعفران، بذرالنجم و خشخاش آسیاب شده، الک شده و فشرده شده تا به صورت قرص در آید. این محصول در آب حل می شده تا در نتیجه یک لوسیون برای ماساژ شکل بگیرد که اطراف گیجگاه ها به کار می رفته است^{۴۱}. هرچند چنین فرمولاسیون هایی در حال حاضر در طب عامیانه ی ایرانیان کم تر استفاده می شود، بسیاری از گیاهان دارویی اشاره شده به صورت گسترده به تنهایی توسط پزشکان محلی و درمانگران سنتی به کار می روند^{۴۲}. به عنوان یک داروی ساده در طب یونانی، عصاره ی آبی گل سرخ در حال حاضر برای بی خوابی و اختلالات خواب مرتبط به کار می رود. این فرم دارویی به صورت بالینی ارزیابی شده و اثربخشی آن اثبات شده است^{۴۳}. بر اساس این یافته ها، فرمولاسیون های مفرده و مرکب بسیاری توسط پزشکان قدیم برای اختلالات خواب ارایه شده است.

با در نظر گرفتن پژوهش های جدید، گیاهان دارویی گزارش شده در خصوص ویژگی های فارماکولوژیکی مؤثر بر اختلالات خواب مورد جستجو قرار گرفتند. اطلاعاتی از حداقل یک مطالعه ی فارماکولوژیکی مرتبط با بی خوابی و اختلالات خواب (خواص خواب آور، نارسولپتیک و ضد اضطراب) برای ۱۸ مورد از ۳۶ گونه ی گیاهی وجود داشت (جدول ۱). عصاره های آبی و الکلی، هم چنین متابولیت های ثانویه به صورت اصولی برای ویژگی های فارماکولوژیکی مرتبط جست و جو شدند. از نقطه نظر دارویی می بایست در نظر داشت که بررسی فرمولاسیون های سنتی برای رویکردهای طبی مدرن در گیاه درمانی حایز اهمیت می باشد^{۴۴} و تکنیک های آماده سازی، اشکال دارویی و روش های عصاره گیری می بایست به دقت مطالعه شوند^{۴۴}. در این زمینه حداقل یک مطالعه ی درون جاننداری (*in vivo*) بر روی فرمولاسیون های سنتی انجام شده است، که می تواند برای کارآزمایی های بالینی انسانی در نظر گرفته شود (جدول ۱). از طرف دیگر، هیچ گونه مطالعه ی بالینی یا فارماکولوژیکی در

طبیعی به ویژه گیاهان، تمرکز بر معیارهای تغذیه ای و پاکسازی بدن است. بر اساس راهبردهای طب اخلاطی، پزشکان ایرانی گیاهانی را که دارای خواص متعادل کنندگی برای اصلاح عدم تعادل بودند، در نظر می گرفتند^{۲۹،۳۵}. از آن جا که طبیعت بی خوابی گرم و خشک تعریف شده است، گیاهانی با طبیعت سرد و تر استفاده می شده که البته تنها محدود به آن ها نبوده است. گیاهان دارویی برای درمان بی خوابی در کتب پزشکی و داروسازی ایرانی مختلفی ارایه و اشاره شده اند. در مجموع ۳۶ گیاه دارویی مربوط به ۲۵ خانواده ی گیاهی، قابل شناسایی در منابع جست و جو شده ی طب سنتی ایرانی بودند (جدول ۱). این جدول هم چنین شامل بررسی اجمالی کاربرد، گیاهان مرتبط، طبیعت گیاهان به کار رفته و هم چنین تأثیرات مرتبط فارماکولوژیکی می باشد. بر اساس این بررسی، بیش ترین گیاهان اشاره شده به خانواده های Solanaceae، Asteraceae و Apiaceae تعلق دارند.

گیاهان دارویی به صورت سنتی به شکل خوراکی، موضعی و حتی مصرف از راه بینی به منظور بهبود اختلالات خواب به کار می رفته اند. استفاده به صورت خوراکی و از راه بینی به ترتیب به طور قابل ملاحظه ای بیش تر بوده است. استفاده از راه بینی که امروزه به عنوان یک مسیر جدید در رویکردهای سیستمی معرفی شده است^{۳۶}، برای درمان بی خوابی در دوران قرون وسطی استفاده می شده است. این شکل کاربری، نمایان گر راهی جایگزین با ویژگی هایی بالقوه برای فراهمی زیستی سیستمیک دارو در زمانی است که استفاده ی تزریقی مجاز نیست^{۳۷}. علاوه بر این، جذب آسان، سرعت واکنش سریع، جلوگیری از اثر عبور اول کبدی (hepatic first pass effect) و امکان رساندن دارو به سیستم اعصاب مرکزی از طریق ناحیه ی بویایی برخی از منافع این نوع از سیستم دارو رسانی می باشد^{۳۸}. بدین منظور، گیاهان با فرمولاسیونی به شکل روغن، عصاره و پودر خشک از راه بینی استفاده می شدند^{۳۷}. یک راه جالب درمان بی خوابی در طب سنتی ایرانی، ماساژ درمانی با به کارگیری گیاهان دارویی به صورت موضعی بود. گیاهانی مانند بنفشه، شقایق، زعفران و بادام معمولاً به صورت روغن، جوشانده و حتی خیسانده آماده می شدند و به صورت موضعی برای ماساژ عرضه می شدند. این راهی طبیعی برای بهبود بی خواب است و می تواند تقاضا برای داروهای خواب آور را کاهش دهد^{۳۹}. در منابع جست و جو شده توصیه شده بود که برای بهبود بی خوابی، روغن بر ناحیه ی پیشانی و گیجگاه استفاده شود^{۴۰}.

علاوه بر مداخلات درمانی ذکر شده، پزشکان ایرانی هم چنین ترکیبی از درمان های مختلف را برای بی خوابی پیشنهاد داده اند. موارد استفاده از این درمان ها در کتاب درمان های ترکیبی (قربادین) یا در فارماکوپه های سنتی که شامل لیست

توضیحات کاملی در خصوص رویکردهای معرفی شده ارایه می دهد.

علاوه بر این، ما مطالعاتی درون جاننداری بر روی برخی از گیاهان دارویی سنتی پیدا کردیم، که می تواند به عنوان مبنای مطالعات انسانی به کار روند. از طرف دیگر، گیاهانی که اثر خاصی در طب رایج نداشتند نیز از منابع سنتی استخراج شدند. این گیاهان می بایست در مطالعات مقدماتی و سایر مطالعات درون جاننداری مورد بررسی قرار گیرند.

علاوه بر روشن گری تاریخی، مقاله ی حاضر رویکردهای پزشکی و داروسازی که توسط پزشکان طب سنتی ایرانی برای درمان اختلالات خواب به کار می رفته است را ارایه می دهد. با در نظر گرفتن نتایج مفید این یافته ها، این مطالعه می بایست پژوهشگران را ترغیب کند تا پژوهش های بیش تری را در این زمینه انجام دهند و در نتیجه تأثیرات و مکانیسم اثر گیاهان به کار گرفته شده به صورت سنتی را که هنوز در طب رایج ناشناخته است، آشکار سازند.

خصوص ۱۸ گونه ی گیاهی باقیمانده یافت نشد. بر اساس تواتر این درمان ها در نسخه های خطی فارسی و با در نظر گرفتن شیوع آن ها در سایر فرهنگ های پزشکی، می توانند برای مطالعات مقدماتی بر روی بی خوابی در نظر گرفته شوند. بنابراین بایستی مطالعات آتی این اطلاعات را تکمیل کنند، تا به سطح اطمینان بخشی در داروسازی بالینی برسند.

نتیجه گیری

با وجود کمبود اطلاعات در زمینه ی طب سنتی در جامعه ی مدرن، مستندات تاریخی باقیمانده بیش از پیش اهمیت پیدا می کنند. درمان هایی که برای صدها سال مورد استفاده قرار گرفته اند، می توانند فرصت های قابل ملاحظه ای برای مطالعات بالینی فراهم آورند. بدیهی است که دانش درمان های سنتی همانند آن چه از طب سنتی ایرانی در دسترس است، می تواند درمان های مؤثر و جدیدی برای بی خوابی فراهم آورد. چنین اطلاعاتی بر پایه ی قرن ها تجربه در طب سنتی ایرانی است و



REFERENCES

1. Bastien CH, Morin CM: Familial incidence of insomnia. J Sleep Res 2000; 9:49-54.
2. Ohayon MM: Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. Sleep Med Rev 2002; 6:97-111.
3. Morphy H, Dunn KM, Lewis M, Boardman HF, Croft PR: Epidemiology of insomnia: a longitudinal study in a uk population. Sleep 2007; 30:274-280.
4. Scott GW, Scott HM, O'Keeffe KM, Gander PH: Insomnia - treatment pathways, costs and quality of life. Cost Eff Resour Alloc 2011; 9:10.
5. Weyerer S, Dilling H: Prevalence and treatment of insomnia in the community: results from the upper bavarian field study. Sleep 1991; 14:392-398.
6. Leger D, Guilleminault C, Bader G, Levy E, Paillard M: Medical and socio-professional impact of insomnia. Sleep 2002; 25:625-629.
7. Morin CM, Stone J, McDonald K, Jones S: Psychological management of insomnia: a clinical replication series with 100 patients. Behav Ther 1994; 25:291-309.
8. Diagnostic classification of sleep and arousal disorders. 1979 first edition. Association of sleep disorders centers and the association for the psychophysiological study of sleep. Sleep 1979; 2:1-154.
9. Quan SF, Katz R, Olson J, Bonekat W, Enright PL, Young T, Newman A: Factors associated with incidence and persistence of symptoms of disturbed sleep in an elderly cohort: The cardiovascular health study. Am J Med Sci 2005; 329:163-172.
10. LeBlanc M, Merette C, Savard J, Ivers H, Baillargeon L, Morin CM: Incidence and risk factors of insomnia in a population-based sample. Sleep 2009; 32:1027-1037.
11. Taylor DJ, Mallory LJ, Lichstein KL, Durrence HH, Riedel BW, Bush AJ: Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. Sleep 2007; 30:213-218.
12. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M: Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. J Clin Sleep Med 2008; 4:487-504.
13. Andalib S, Vaseghi A, Vaseghi G, Naeini AM: Sedative and hypnotic effects of Iranian traditional medicinal herbs used for treatment of insomnia. Excli 2011; 10:173-191.
14. Shepard JW Jr, Buysse DJ, Chesson AL Jr, Dement WC, Goldberg R, Guilleminault C, Harris CD, Iber C, Mignot E, Mitler MM, Moore KE, Phillips BA, Quan SF, Rosenberg RS, Roth T, Schmidt HS, Silber MH, Walsh JK, White DP: History of the development of sleep medicine in the united states. J Clin

- Sleep Med 2005;1:61-82.
15. Antoniadis J, Jones K, Hased C, Piterman L: Sleep naturally: a review of the efficacy of herbal remedies for managing insomnia. *Altern Complement Ther* 2012;18:136-140.
 16. Zlott DA, Byrne M: Mechanisms by which pharmacologic agents may contribute to fatigue. *Pm R* 2010; 2:51-455.
 17. Blais D, Petit L: Benzodiazepines: dependence and a therapeutic approach to gradual withdrawal. *Can Fam Physician* 1990;36:1779-1782.
 18. Gooneratne NS: Complementary and alternative medicine for sleep disturbances in older adults. *Clin Geriatr Med* 2008;24:121-138, viii.
 19. Ahmad S, Rehman S, Ahmad AM, Siddiqui KM, Shaikat S, Khan MS, Kamal YT, Jahangir T: Khamiras, a natural cardiac tonic: an overview. *J Pharm Bioallied Sci* 2010;2:93-99.
 20. Khaleghi Ghadiri M, Gorji A: Natural remedies for impotence in medieval persia. *Int J Impot Res* 2004; 16:80-83.
 21. Dymock W, Warden CJH, Hopper D: *Pharmacographica Indica*. London, Kegan Paul, 1893.
 22. al-Razi (Rhazes): *Kitab al-Hawi fi al-tibb* (The Comprehensive Book on Medicine or Liber Continens). Tehran, Academy of Medical Sciences, 2005.
 23. Muvaffak Harawi: *Kitab al-abnyia 'an Haqa'iq aladwiya* (The Book of Remedies). Tehran, Tehran University Press, 1992.
 24. Ibn Sina (Avicenna): *Kitab al-Hawi fi al-tibb* (Canon of Medicine). New Delhi, Jamia Hamdard Printing Press, 1998.
 25. al-Ansari: *Ikhtiat-i Badii* (Selections for Badii). Tehran, Paksh Razi Press, 1992.
 26. Daylami Tunakabuni: *Tu. hfat al-mu'minin* (The Present for the Faithful). Tehran, Research Center of Traditional Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Nashre Shahr Press, 2007.
 27. Alavi Shirazi: *Makhzan al-adviyah* (The Storehouse of Medicaments). Tehran, Tehran University of Medical Sciences, 2009.
 28. Ibn Sina (Avicenna): *Kitab al-Hawi fi al-tibb* (Canon of Medicine). Tehran, Soroosh Press, 1988.
 29. al-Jurjani: *Zakhirah-i Khvarazm Shahi* (The Treasure of Khvarazm Shah). Tehran, The Iranian Academy of Medical Science, 2005.
 30. Ghahraman A, Okhovvat A: *Matching the Old Medicinal Plant Names with Scientific Terminology*. Tehran, Tehran University Press, 2004.
 31. Mozaffarian V: *Dictionary of Iranian Plant Names*. Tehran, Farhang Moaser Press, 2006.
 32. Soltani A: *Dictionary of Medicinal Plants*. Tehran, Arjmand Press, 2004.
 33. Amin G: *Popular Medicinal Plants of Iran*. Tehran, Tehran University Press, 2005.
 34. Khare CP: *Indian Medicinal Plants*. New York, Springer, 2007.
 35. Jackson WA: A short guide to humoral medicine. *Trends Pharmacol Sci* 2001;22:487-489.
 36. Kublik H, Vidgren MT: Nasal delivery systems and their effect on deposition and absorption. *Adv Drug Deliv Rev* 1998;29:157-177.
 37. Jadhav KR, Gambhire MN, Shaikh IM, Kadam VJ, Pisal SS: Nasal drug delivery system-factors affecting and applications. *Curr Drug Ther* 2007;2:27-38.
 38. Talegaonkar S, Mishra P: Intranasal delivery: an approach to bypass the blood brain barrier. *Indian J Pharmacol* 2004;36:140-147.
 39. Cassar M-P: *Handbook of Clinical Massage*, ed 2. London, Elsevier, 2004.
 40. Levey M: *The Medical Formulary of the Aqrabadhin of al-Kindi*. Madison, University of Wisconsin Press, 1966, pp 5-10.
 41. Arzani M: *Qarabadin-i Qadiri* (The Qadiri Formulary). Tehran, Mohhammadi Press, 1860, pp 35-36.
 42. Jahangir U, Urooj S, Shah A, Ishaq M, Habib A: A Comparative Clinical Trial of rose petal (Gul Gulaab), rose hydrosol diluted (Arq Gulaab), and rose hydrosol (Ruh Gulaab) in insomnia. *Internet J Neurol* 2009;2:11.
 43. Heinrich M: Ethnopharmacy and natural product research-multidisciplinary opportunities for research in the metabolomic age. *Phytochemistry Lett* 2008;1:1-5.
 44. Heinrich M, Gibbons S: Ethnopharmacology in drug discovery: an analysis of its role and potential contribution. *J Pharm Pharmacol* 2001;53:425-432.
 45. Gilani AH, Jabeen Q, Khan AU, Shah AJ: Gut modulatory, blood pressure lowering, diuretic and sedative activities of cardamom. *J Ethnopharmacol* 2008;115:463-472.
 46. Yoon BH, Jung JW, Lee JJ, Cho YW, Jang CG, Jin C, Oh TH, Ryu JH: Anxiolytic-like effects of sinapic acid in mice. *Life Sci* 2007;81:234-240.
 47. Wesolowska A, Nikiforuk A, Michalska K, Kisiel W, Chojnacka-Wojcik E: Analgesic and sedative activities of lactucin and some lactucin-like guaianolides in mice. *J Ethnopharmacol* 2006;107:254-258.
 48. L M Lopes C, Goncalves e Sa C, de Almeida AA, da Costa JP, Marques TH, Feitosa CM, Saldanha GB, de Freitas RM: Sedative, anxiolytic and antidepressant activities of citrus limon (burn) essential oil in mice. *Pharmazie* 2011;66:623-627.
 49. Vetter J: Poison hemlock (*Conium maculatum* L.). *Food Chem Toxicol* 2004;42:1373-1382.
 50. Rakhshandeh H, Sadeghnia HR, Ghorbani A: Sleep-prolonging effect of coriandrum sativum hydro-alcoholic extract in mice. *Nat Prod Res* 2011; 12:12.
 51. Hosseinzadeh H, Noraei NB: Anxiolytic and hypnotic effect of crocus sativus aqueous extract and its constituents, crocin and safranal, in mice. *Phytother Res* 2009;23:768-774.
 52. Yanping Z, Jie P, Hui W, Lei L, Yujing S, Liqin L: Sedative and hypnotic effects of extract from ficus carica leaves. *Medical Journal of Wuhan University* 2008;6:1-5.
 53. Min JY, Park DJ, Jeong MJ, Song HJ, Kang SM, Kang YM, MS Choi: Selection of tropane alkaloids high-producing lines by single cell cloning of *Hyoscyamus niger* L. root cultures. *Journal of Korean Forestry Society* 2009;98:142-147.
 54. Liao YJ, Zhai HF, Zhang B, Duan TX, Huang JM: Anxiolytic and sedative effects of dehydroeffusol from *Juncus effusus* in mice. *Planta Med* 2011;77:416-421.
 55. Gonzalez-lima F, Valedon A, Stiehl WL: Depressant pharmacological effects of a component isolated from lettuce, *Lactuca sativa*. *Pharm Biol* 1986; 24:154-166.
 56. Thippeswamy BS, Mishra B, Veerapur VP, Gupta G: Anxiolytic activity of *Nymphaea alba* Linn. in mice as experimental models of anxiety. *Indian J Pharmacol* 2011;43:50-55.
 57. Fleming T (ed): *PDR for Herbal Medicines*. Montvale, Medical Economics Company, 1998.
 58. Miladi-Gorgi H, Vafaei AA, Rashidy-Pour A, Taherian AA, Jarrahi M, Emami-Abargoie M: Investigation of anxiolytic effects of the aqueous extract of *Portulaca oleracea* in mice. *Iran J Pharm Res* 2010;3:57-60.
 59. Rakhshandeh H, Hosseini M, Dolati K: Hypnotic effect of *Rosa damascena* in mice. *Iran J Pharm Res* 2010;3:181-185.
 60. Rabbani M, Sajjadi SE, Rahimi F: Anxiolytic effect of flowers of *Salix aegyptiaca* L. in mouse model of anxiety. *J Complement Integr Med* 2010;7:1553-3840.
 61. Ohmori A, Shinomiya K, Utsu Y, Tokunaga S, Hasegawa Y, Kamei C: Effect of santalol on the sleep-wake cycle in sleep-disturbed rats (in Japanese). *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 2007;27:167-171.
 62. Jager AK, Krydsfeldt K, Rasmussen HB: Bioassay-guided isolation of apigenin with gaba-benzodiazepine activity from *tanacetum parthenium*. *Phytother Res* 2009;23:1642-1644.

سوء هاضمه ی عملکردی: رویکردی نوین از منظر طب سنتی ایرانی

Functional Dyspepsia: A New Approach from Traditional Persian Medicine

Avicenna Journal of Phytomedicine (2016).

Mehdi Pasalar, Majid Nimrouzi, Rasool Choopani, Mahmoud Mosaddegh, Mohammad Kamalinejad, Abdolali Mohagheghzadeh, Kamran Bagheri Lankarani.

ترجمه: شقایق احمدی

چکیده

هدف: یکی از شایع ترین بیماری هایی که در سطح جهانی مطرح است، مربوط به دستگاه گوارش می باشد. سوء هاضمه ی عملکردی (Functional Dyspepsia) با علائم ناراحتی و درد در بالای شکم، در صورت عدم وجود بیماری های مزمن عضوی تعریف می شود و بیماری متداولی است که هیچ درمان تأیید شده ای ندارد. هدف از این مطالعه، یافتن اختلالات گوارشی است که بر اساس طب سنتی ایرانی (TPM) ممکن است با سوء هاضمه ی عملکردی منطبق باشند.

مواد و روش ها: ما کتب اصلی طب سنتی ایرانی از جمله الحاوی رازی، قانون در طب ابن سینا، ذخیره ی خوارزمشاهی اسماعیل جرجانی، معالجات عقلی و مخزن الادویه محمد حسین عقلی شیرازی، و اکسیر أعظم حکیم أعظم خان را جست و جو و بررسی نمودیم. هم چنین واژه های سوء هاضمه، بیماری معدی- روده ای، طب سنتی ایرانی و سوء مزاج را از سال ۱۹۸۰ تا اول آگوست ۲۰۱۴ در پایگاه های اطلاعاتی Google Scholar و Pubmed، Scopus، Science Direct، Medline، SID، Iranmedex مورد جستجو قرار دادیم.

نتایج: اگرچه در طب سنتی ایرانی هیچ اصطلاح معادلی برای سوء هاضمه ی عملکردی وجود ندارد، اما می توان به علائم و نشانه های مشابهی از جمله سردی معده، سوء هاضمه و ناتوانی در هضم اشاره کرد. برخی درمان های اشاره شده در طب سنتی ایرانی نشان دهنده ی نتایج امیدبخش در آزمون های تجربی کنونی هستند.

نتیجه گیری: یافتن این شباهت ها در کتب طب مکمل و جایگزین می تواند منجر به کشف روش های درمانی جدید در درمان این بیماری شایع شود.

واژه های کلیدی: سوء هاضمه ی عملکردی، طب سنتی ایرانی، معده، دستگاه گوارش، مزاج

مقدمه

میان ایرانیان حدود ۸/۵ درصد است^{۱۳}. سوء هاضمه در جنوب ایران بسیار شایع است (۲۹/۹٪) و در بیماران زن شیوع بیش تری دارد^{۳۳}. اصطلاح سوء هاضمه ی عملکردی هنگامی استفاده می شود که در بیمارانی که علائم سوء هاضمه دارند، هیچ بیماری اساسی عضوی از طریق آزمایش ها و تست های مخصوص مانند اندوسکوپی فوقانی شکم یافت نشود. در حال حاضر هیچ درمان قطعی برای بیمارانی که سوء هاضمه ی عملکردی دارند، وجود ندارد و یک بیماری شایع در میان جوامع مختلف است^{۱۵،۱۸}.

محققان در جهت کاهش بار این بیماری و یافتن راه حل های جدید برای مشکلات مزمن که ناشی از عملکرد غیر عادی در سیستم حیاتی است، سخت در حال تلاش هستند^{۲۲،۳۸،۴۶}. بر اساس اصول پزشکی،

بیماری های گوارشی در جوامع مختلف شایع هستند و پزشکان بسیاری در سراسر جهان زمان و انرژی فراوانی را برای درمان دقیق این ناهنجاری ها صرف می کنند^{۸،۱۶،۳۲}. سوء هاضمه حالتی است که در آن ناراحتی یا دردی عودکننده یا مداوم در ناحیه ی بالای شکم وجود دارد و بیماری هایی از جمله ریفلاکس معده به مری (GERD)، زخم معده (PUD)، ازوفازیت و سرطان معده را در بر می گیرد^{۲۸}. سوء هاضمه با شیوع جهانی ۷-۳۴/۲ درصد، یک ناهنجاری رایج در کشورهای توسعه یافته است. با این وجود، در مطالعه ی برزکار و همکاران برآورد شده است که شیوع سوء هاضمه های بررسی نشده در



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

دیدگاه

جستجوی متون موجود طب سنتی پرداخته و مطالب مربوط را استخراج نموده و سپس به بحث در مورد آن‌ها می‌پردازد. نکته ی بسیار مهمی که در بررسی متون طب سنتی بایستی به آن توجه داشت، این است که در دانش گذشتگان به دلیل نبود وسایل آزمایشگاهی و تشخیصی، فیزیولوژی و فیزیوپاتولوژی، پدیده ها مشخص نبودند^۱ و دانشمندان آن زمان بر اساس مشاهداتی اثر یک پدیده بر پدیده دیگر، بر اساس حدسیات، مکانیسم ها و تقسیم بندی های خود را داشتند؛ که هر چند در زمان خود ارزشمند بوده اند، با پیشرفت علم، از متن دانش پزشکی به تاریخ پزشکی منتقل گردیده اند. بنابراین بیان نظریات و تحلیل های طب سنتی با زبان و افعال حال، این تفکر را در خواننده القا می کند که گویی دو دانش همزمان و به موازات هم وجود دارد که یکی منطبق بر روش های دقیق و بررسی های عینی دقیق است (پزشکی نوین) و دیگری منطبق بر نظریات گذشتگان (طب سنتی) که می تواند راهگشای مشکلات و درمان بیماری هایی شود که در پزشکی نوین در آن به حداکثر موفقیت نرسیده باشد.

از سوی دیگر، استخراج عبارات و تعابیر و نشانه شناسی های موجود در کتب طب سنتی و تطبیق آن با واژگان موجود در پزشکی نوین، ممکن است در نظر خواننده به صورت تلاشی برای کارآمدی و به روز بودن منابع طب سنتی تلقی شود، که معمولاً در نظر خواننده ی آشنا به دانش نوین، منتهی به نتیجه ای بر خلاف مقصود نویسنده می گردد.

در ادامه ی مقاله، نویسنده به فهرستی جامع از داروهای طب سنتی که در درمان نشانگان احتمالی قابل انتساب به سوء هاضمه ی کارکردی در متون طب سنتی به کار می رفته است اشاره می کند. از آن جا که این داروها سودمندی خود را در رفع این علائم در دانش گذشتگان نشان داده اند، می توانند در کارآزمایی های بالینی مورد استفاده واقع شوند.

در نهایت این که، این مقاله از لحاظ روش جمع آوری و بررسی متون و استخراج داده های موجود، به سبکی کاملاً علمی رفتار نموده، که به نوبه ی خود ارزشمند است.

سوء هاضمه با طیف وسیعی از علایمی که مربوط به ناحیه ی بالای شکم هستند، درصد بالایی از مشکلات گوارشی را به خود اختصاص می دهد. بیست و پنج درصد از افراد جامعه هر ساله دچار سوء هاضمه می شوند. هفتاد و پنج درصد موارد سوء هاضمه دارای علت شناخته شده ی عضوی و ارگانیک نمی باشند و تنها در یک چهارم بیماران علت خاصی یافت می شود.

طبق جدیدترین معیارهای رم چهار (Rome IV criteria)، سوء هاضمه ی کارکردی به وجود یک یا چند مورد از مواردی مانند احساس سنگینی آزار دهنده بعد از غذا خوردن، سیری زود رس آزار دهنده، درد آزار دهنده ی ناحیه ی اپی گاستر و احساس سوزش سر دل آزار دهنده در غیاب بیماری ساختاری و ارگانیک (پس از انجام اندوسکوپی) گفته می شود. این علائم باید حداقل در ۳ ماه از شروع علائم وجود داشته باشند.

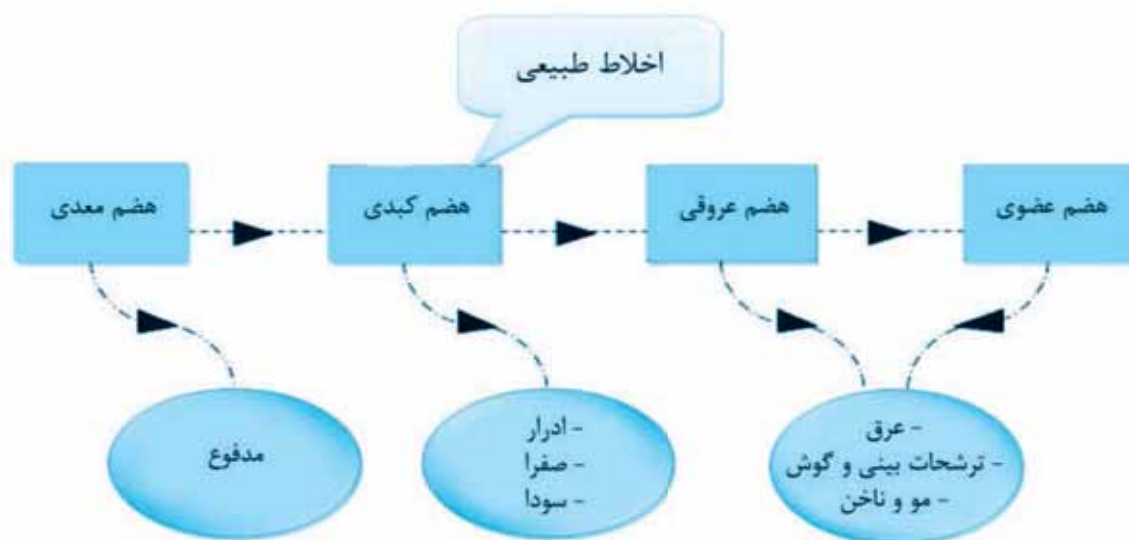
هرچند فیزیوپاتولوژی سوء هاضمه ی کارکردی تا کنون به خوبی مشخص نگردیده است، عوامل متعددی از قبیل مشکلات پسیکولوژیک، تغییر فلور میکروبی روده، عفونت هلیکوباکتریلوری، اختلالات حرکت و تخلیه ی معده و هم چنین افزایش حساسیت احشاء توخالی به اتساع (Visceral hypersensitivity) از جمله مواردی هستند که به عنوان عوامل زمینه ساز احتمالی مورد بحث قرار می گیرند. در مجموع، به نظر می رسد که سوء هاضمه ی کارکردی طیف وسیعی از بیماری ها با علل مختلف را شامل می شود.

درمان های پیشنهادی شامل درمان هلیکوباکتر پیلوری (در صورت وجود)، درمان های کاهش اسید از قبیل داروهای مهارکننده ی پمپ پروتون (PPI)، داروهای ضد افسردگی، داروهای پروکینتیک معده، داروهایی با اثر ضد درد مرکزی، تغییر رژیم غذایی، روان درمانی و استفاده از طب مکمل یا جایگزین می باشد، که از میان ترکیبات گیاهی، سودمندی مشتقات نعناع اثبات گردیده است.

مقاله ی حاضر سعی دارد تا با بررسی متون طب سنتی، در جستجوی ردپای این بیماری و به طبع آن درمان های رایج در دوران گذشته بپردازد. در این مقاله نویسنده با روش علمی به

منابع:

- 1-Nayernouri T. Sense and Nonsense in the Practice of Medicine. A Critique of Traditional Iranian Medicine. Arch Iran Med. 2013; 16(12):731 – 735.



نمودار ۱- نمایی توصیفی از مراحل هضم و مواد دلی حاصله

Table 1. Normal temperaments of the stomach

Normal Gastric Mezaj	Signs	Symptoms
Hot	- good digestion of heavy meals (beef) - spoiling of tenuous meals (milk, chicken)	- advantage from hot-temperament foods - good appetite
Cold	- good digestion of light meals - problematic digestion of heavy meals	- advantage from cold-temperament foods - normal appetite
Moist		- low thirst - tolerance for consumption of much drinks without fullness - advantage from moist-temperament foods
Dry		- high thirst - advantage from a little drinks - fullness while drinking much - advantage from dry-temperament foods
Hot and Moist	Combination of hot and moist temperament signs and symptoms	
Hot and Dry	Combination of hot and dry temperament signs and symptoms	
Cold and Moist	Combination of cold and moist temperament signs and symptoms	
Cold and Dry	Combination of cold and dry temperament signs and symptoms	

درمان هر نوع بیماری بر پایه ی فهم دقیق پاتوفیزیولوژی آن است.^{۱۲} هر مکتب پزشکی توضیح خاصی برای ظهور و پیشرفت یک بیماری شناخته شده و گزینه های درمانی آن ارائه می دهد.

طب سنتی ایرانی که وابسته به اخلاط چهارگانه (صفرا، خون، بلغم، سودا) می باشد، به عنوان یک مکتب پزشکی مشهور مبتنی بر اخلاط شناخته می شود.^{۲۴،۳۹} هر گونه عدم تعادل در توازن وابسته به اخلاط (سوء مزاج ها) ممکن است منجر به ناهنجاری در عضو شود و دستگاه گوارش نیز از این قاعده مستثنی نیست.^{۲۰،۲۶} حکیمان طب سنتی ایرانی بر این باورند که سیستم گوارشی نه تنها برای یک عضو، بلکه نقش عمده ای در حفظ سلامت در کل بدن دارد. چنانچه این سیستم به طور صحیح کار کند، اخلاط طبیعی که دارای کیفیت و کمیت متعادلی هستند را تولید خواهد کرد (مزاج صحیح) (جدول ۱).^{۱۱} وظیفه ی پیش فرض برای سیستم گوارشی، هضم غذا است و هر حالتی که بر عملکرد چهار مرحله ای سیستم گوارشی (نمودار ۱) چه بر کیفیت و کمیت غذا و چه در مراحل مختلف آن در طول مجرای غذایی اثر بگذارد، ممکن است به عدم تعادل مزاج ها منجر شود.^{۱۰،۳۵} با وجود این که در متون طب سنتی ایرانی به نشانه ها و علائم سوء هاضمه به کرات اشاره شده است، اما در منابع طب سنتی ایرانی هیچ اصطلاحی که سوء هاضمه را توضیح دهد وجود ندارد.^{۱۰،۲۶،۴۳} بیماری های دستگاه گوارش در نتیجه ی عدم تعادل در مزاج ها (سوء مزاج)، تفرق اتصال و یا هر دو ایجاد می شوند.^{۱۱} هر نوع عدم تعادل در مزاج، نشانه ها و علائم مخصوص به خود

نگه می دارند؛ اسفنکتر ازوفاژ یال که اسفنکتر آناومیکال (کاردیا) نیست، و اسفنکتر پیلوریک که معده و اثنی عشر را به هم متصل می کند. در طب سنتی ایرانی، کاردیا و پیلور به ترتیب فم معده و باب المعده نامیده می شوند و آنتروم به عنوان قعر معده شناخته می شود^{۱۱}، هرچند کاردیا بی شک معادل فم المعده نمی باشد. بر اساس طب سنتی ایرانی، معده دارای دو لایه ی عصبی و ماهیچه ای است. لایه ی ماهیچه ای در برگرفته ی سه نوع فیبر است: فیبرهای طولی برای هضم، فیبرهای مورب برای نگه داشتن و فیبرهای متقاطع برای دفع مواد بلعیده شده. معده در مجاورت دو عضو اصلی یعنی قلب در بالا و کبد در سمت راست قرار دارد^۲. ابن سینا معتقد بود که حرارت غریزی یا گرمای ذاتی به هضم غذا در معده کمک می کند. قلب به دلیل داشتن حرکت بی وقفه طبیعی گرم و خشک دارد و کبد به دلیل مشارکت در هضم، رشد و هموستاز بدن، گرم و مرطوب است. این دو عضو گرم تر از معده هستند، گرمای ذاتی خود را به معده منتقل می کنند و به هضم غذا کمک می کنند^{۱۲}.

نشانه شناسی و پاتوفیزیولوژی سوء هاضمه ی عملکردی

سوء هاضمه از دو واژه ی یونانی تشکیل شده که در کنار یکدیگر به معنای سوء هاضمه هستند^{۱۳}. بر اساس معیارهای رم III، سیری زود هنگام، احساس پر بودن پس از صرف غذا، ناراحتی یا درد در بالای شکم و سوزش سر دل در صورت عدم وجود اختلالات ساختاری، از جمله خصوصیات بارز این اختلال عملکردی می باشند. این دسته بندی، سوء هاضمه ی عملکردی را به دو زیر گروه تقسیم می کند: سندروم درد پس از صرف غذا (PDS) و سندروم درد اپی گاستر (EPS)^{۳۶}. سوء هاضمه ی عملکردی یک اختلال ناهمگن است و به نظر می رسد که عوامل وابسته به روانشناسی، غیرطبیعی بودن حرکات معدی - روده ای و احساس تغییر در یکی از عضوهای احشایی، در پاتوفیزیولوژی سوء هاضمه ی عملکردی سهم هستند. حدود ۷۰-۳۰ درصد بیماران مبتلا به سوء هاضمه ی عملکردی، تأخیر در تخلیه ی معده را تجربه می کنند. از دیگر علائم رایج در بیماران مبتلا به سوء هاضمه، جایگزینی نامطلوب غذا در معده است. حساسیت احشایی بالا در بیماران مبتلا به سوء هاضمه ی عملکردی در مقایسه با افراد سالم و بیمارانی که سوء هاضمه ی آن ها به دلایل عضوی است، بیش تر مشهود است. برخی بیماران مبتلا به سوء هاضمه ی عملکردی دچار رفلکس های معدی - روده ای معیوبی می شوند. بازتاب شل شدن ناحیه ی آنترال منجر به حساسیت احشایی بالا و فشار کاری بیش از حد در آن ناحیه می شود، که ممکن است علت بروز علائم سوء هاضمه باشد^{۱۵۵}. حجم غذای خورده شده و میزان تخلیه ی معده، بیش از سن و وزن بدن منجر به تشدید علائم بیماران مبتلا به سوء هاضمه ی مزمن می شود. ارتباط

را دارد و برای کشف مزاج اولیه ی عضو (مزاج خلقتی) و مزاج کسب شده ی آن (مزاج اکتسابی) تاریخچه ی جامع و معاینه ی فیزیکی ضروری است^۲. پس از آن، از طریق اصول حفظ الصحة یا داروهای مفرد و مرکب یا مداخلات فیزیکی (اعمال یدوای)، استراتژی های درمانی برای بازگرداندن عضو به حالت پیش فرضش آغاز می شود. از این رو، در طب سنتی ایرانی سبب شناسی در مورد سیستم گوارشی واضح است و این وظیفه ی پزشک است که نشانه ها و علائم بیمار را مشاهده و درک کرده و ناهنجاری را به طور صحیح تشخیص دهد^{۱۱،۱۰}. هدف از این مطالعه، بررسی موارد سوء مزاج های معده ای و هم چنین بررسی ویژگی های آن ها به منظور یافتن اصطلاحی معادل با سوء هاضمه بر اساس طب سنتی ایرانی بود.

مواد و روش ها

ما در این مطالعه به جستجو در برخی از منابع اصلی مکتوب طب سنتی ایرانی از جمله الحاوی رازی، قانون در طب ابن سینا، ذخیره ی خوارزمشاهی اسماعیل جرجانی، معالجات عقیلی محمد حسین عقیلی شیرازی و اکسیر اعظم حکیم اعظم خان در مورد سوء مزاج های معده ای و درمان آن ها پرداختیم. هم چنین از سال ۱۹۸۰ تا اول آگوست ۲۰۱۴ در پایگاه های اطلاعات علمی Pubmed، Scopus، Science Direct، Medline، SID Iranmedex و Google Scholar به جستجوی موارد سوء هاضمه، بیماری گوارشی، طب سنتی ایرانی و سوء مزاج های معده ای پرداختیم. مطالعاتی که به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده بودند یا روش شناسی آن ها تجربی بود، توسط سه مؤلف در نظر گرفته شده و بررسی شدند. کتاب هایی که پیش از این به آن ها اشاره شد، نیز توسط همان مؤلفین با تمرکز بر فصل های مرتبط با دستگاه گوارش بررسی شدند. نوشته های انتخاب شده در چندین میزگرد توسط تمام مؤلفین مورد بحث قرار گرفته و جهت پیش نویس دست نوشته خلاصه شدند.

نتایج

بر اساس قواعد طب سنتی ایرانی، معده با توجه به این که مسیر اصلی ورود و هضم غذا می باشد، به عنوان یکی از مهم ترین اعضا به حساب می آید^{۳۵}. معده به عنوان عضو شریفه شناخته می شود و دلیل اصلی بیماری ها در نظر گرفته می شود^{۱۱}.

آناومی و فیزیولوژی معده در منابع طب سنتی ایرانی

معده عضوی عضلانی، حجیم و تو خالی از سیستم گوارش است، که بین مری و اثنی عشر قرار دارد^{۲۶}. معده دارای دو اسفنکتر است که محتویات غذایی را هنگام تکمیل هضم غذا

می شود. در طب سنتی ایرانی، طبیعت مدبره تا حدودی به عنوان معادلی برای مجموع سیستم ایمنی و سیستم نورواندوکرین لحاظ می گردد^{۱۰،۳۴}.

اگرچه اخیراً مطالعات وسیعی صورت گرفته است، اما درمان سوء هاضمه ی عملکردی در پزشکی نوین رضایت بخش نمی باشد. تغییرات سبک زندگی و اطمینان بخشی، درمان ابتدایی برای کسانی است که از علایم خفیف سوء هاضمه ی عملکردی رنج می برند. برای کسانی که علایم شدیدی دارند یا به درمان گفته شده پاسخ نمی دهند، مهارکننده های پمپ پروتون و پروکیتیک ها گزینه های خوبی برای دارو درمانی تجربی هستند^{۱۶،۲۳،۲۹}. مشاوره ی روان پزشکی یا روان درمانی و مصرف داروهای ضد افسردگی برای موارد خاص تشخیص سوء هاضمه ی عملکردی توصیه می گردد. برخی از محققان مداخلات جراحی را برای تسکین علایم پیشنهاد می دهند، هرچند ممکن است بعدها منجر به بروز برخی عوارض جانبی گردد. Niessen fundoplication درمان استاندارد طلائی برای اصلاح آناتومیک کاردیا به خصوص در بیماران با علایم معمول سوزش سر دل و برگشت غذا به دهان است^{۳۷}. به هر حال، عمل جراحی ضد ریفلاکس، ریفلاکس های GE را در بیماران کنترل می کند، اما علایم آزار دهنده ای چون حالت تهوع و نفخ کردن پس از عمل در بسیاری از بیماران بروز می کند^{۲۵}.

روش های طب مکمل و جایگزین، گزینه های درمانی متعددی برای تسکین علایم سوء هاضمه ی عملکردی دارند و در آن ها گیاهان دارویی و فرآورده های طبیعی از اهمیت فراوانی برخوردار هستند^{۲۷،۴۹}. در بررسی های تجربی، کرفس، تربچه، جرجیر (*Eruka sativa*) و مرزنجوش تأثیر ضد زخم معده از خود نشان داده اند^{۴۷،۱۹} و عصاره ی آبی متانولی آنان نیز در موش های ویستاری که باب المعده ی آن ها مسدود شده بود، چنین عملکردی داشته است^۶. تأثیرات ضد التهابی، ضد هلیکوباکتر پیلوری، ضد زخم معده، آنتی اکسیدانی، و بهبود دهندگی زخم در میوه هایی مانند آمله (*Phyllanthus emblica*)، انگور (*Vitis vinifera*) و جوز هندی (*Myristica fragrans*) که در منابع طب سنتی ایرانی توصیه شده اند، با بررسی های جدید نیز به اثبات رسیده اند^{۲۱}. مطالعات فراوانی تأثیر گیاهان دارویی تجزی مانند فلفل قرمز، شیرین بیان و سیاه دانه یا گیاهان دارویی مرکب نظیر جلاب بر علایم سوء هاضمه ی عملکردی در بیماران را بررسی کرده اند، که نتایج امیدوار کننده ای دارند^{۱۴،۴۰،۴۲،۴۴}.

برخی از این درمان ها در فارماکوپه و متون طب سنتی ایرانی برای سوء مزاج سرد غیر مادی پیشنهاد شده اند^{۳،۱۱}. درمان هر کدام از سوء مزاج های مستحکم یا حاد با آن چه در طب رایج توضیح داده شد متفاوت است، هرچند توصیه های تغییر عادات غذایی و سبک زندگی و ارتقای

میان سابقه ی سوء هاضمه، سردرد، مصرف ترشحات و شرایط استرس زا، و بروز علایم ریفلاکس معده به مری اثبات شده است^{۴۵}. مطالعات اخیر در زمینه ی پاتوفیزیولوژی سوء هاضمه ی عملکردی، بر موضوعاتی چون "پردازش مرکزی محرک های احشایی، التهاب خفیف اثنی عشر، و استعداد ژنتیکی" تمرکز دارند^{۴۸}.

بحث

در منابع طب سنتی ایرانی، اصطلاحی که معادل با سوء هاضمه ی عملکردی باشد، یافت نشد. فرض این که حکیمان طب سنتی ایرانی هیچ بیماری با علایم مشابه سوء هاضمه ی عملکردی نداشته اند، دور از ذهن است. به منظور حل این مسأله بایستی کتب اصلی طب ایرانی را برای علایمی نظیر درد سر دل یا سیری پس از صرف غذا جستجو می کردیم. در میان ۱۲ نوع سوء مزاجی که از معده ناشی می شوند، شباهت هایی به علایم سوء هاضمه ی عملکردی وجود دارد (جدول ۲). شبیه ترین حالت به سوء هاضمه ی عملکردی، سوء مزاج ساده ی سرد و مرطوب است. نشانه ها و علایم آن نسبتاً مشابه آن چه در ملاک های رُم III برای سوء هاضمه ی عملکردی در نظر گرفته شده است، می باشد. علایم موجود در معاینه ی فیزیکی از جمله هضم ضعیف، سیری پس از صرف غذا (می تواند معادل ثقل باشد) و ناراحتی شکمی (همراه با علایمی که تا حدی معادل با حرقت یا نفخ است) با وجود این که تمام ملاک های ضروری را شامل نمی شوند، اما این شباهت را تأیید می کنند.

اگر بیمار به علایم توجهی نکند و سوء مزاج سرد ساده ادامه یابد، حالت پایدار جدیدی به نام سوء مزاج مزمن ایجاد می شود (سوء مزاج مستحکم)^{۱،۴۳}. این موقعیت در متون طب سنتی ایرانی با دو ماهیت جدید عنوان می شود: سوء هاضمه (سوء الهضم) و ضعف هاضمه (ضعف الهضم). این ناهنجاری ها دارای نشانه ها و علایمی هستند که شباهت زیادی به سوء هاضمه ی عملکردی دارند (جدول ۳)^{۱۱،۲۶}. بر اساس منابع طب سنتی ایرانی، سوء مزاج طولانی مدت موجب سوء مزاج دایمی و متعاقباً ضعف عضو می شود. نتیجه ی سوء مزاج معدی مداوم، ضعیف شدن سیستم گوارشی است و ممکن است به هضم غذا آسیب برسد. بنابراین، اختلاط حاصل شده غیر طبیعی خواهند بود (خلط ناصالح) و تمام بدن تحت تأثیر قرار خواهد گرفت^{۱،۴۳}.

در طب سنتی ایرانی، معده به عنوان منبع اصلی بیماری در نظر گرفته می شود و پرهیز بهترین علاج برای تمام بیماری هاست. بیماری های معده، به عنوان عضوی جداگانه و دستگاه گوارش به طور کلی، از این قاعده پیروی می کنند. طبیعت مدبره یا نیروی عاقله بدن به عنوان ارتش داخلی بدن برای حفظ سلامت بدن و دفاع از آن در برابر عوامل مضر باطنی و خارجی در نظر گرفته

Table 2. Gastric dys temperaments based on TPM resources

Stomach Dys temperament	Excess Humor	Signs	Symptoms
Hot		- drastic digestion - dry mouth - spoiling of tenuous food in stomach	- low appetite - smoky belching - severe thirst - dry stool - fast passage of food through stomach - advantage with cold-temperament foods - disadvantage with hot-temperament foods
Hot and Dry		- good digestion - dry mouth - thin body	- low appetite - severe thirst - dry stool - fast passage of food through stomach - advantage with cold-temperament foods - disadvantage with hot-temperament foods - advantage with moist-temperament foods - disadvantage with dry-temperament foods
Hot and Dry	✓	- good digestion - dry mouth - stark tongue - yellowish urine - thin body - yellowish skin - spoiling of tenuous food in stomach	- low appetite - smoky belching - severe thirst - bile stool - fast passage of food through stomach - advantage with cold-temperament foods - disadvantage with hot-temperament foods - advantage with moist-temperament foods - disadvantage with dry-temperament foods - bitter mouth taste - bile-containing vomit - epigastric burning sensation after meal
Hot and Moist		- extra production of saliva	
Hot and Moist	✓	- extra production of saliva (especially while starvation)	- normal appetite - belching with spoilt food odor - weak thirst - vomit
Cold		- weak digestion	- weak thirst - advantage with hot-temperament foods - disadvantage with cold-temperament foods - bloating
Cold and Dry		- severe dry tongue - thin body	- postprandial fullness - food odor belching - advantage from watery foods - bloating
Cold and Dry	✓	- weak digestion - splenomegaly	- postprandial fullness - gorge (waste material) - black-bile containing vomit - epigastric burning sensation before meal - severe bloating
Cold and Moist		- extra production of saliva - lazy movements - phlegmatic face	- postprandial fullness - food odor belching - weak thirst - disadvantage from moist-temperament foods - fast passage of food through stomach - loose stool - bloating
Cold and Moist	✓	- weak digestion	- weak appetite - pseudo-thirst - advantage from hot-temperament foods - advantage from dry-temperament foods - vomit
Dry		- severe dry tongue - thin body	- severe thirst - advantage from watery foods
Moist		- extra production of saliva	- weak thirst - advantage from dry-temperament foods - disadvantage from moist-temperament foods - fast passage of food through stomach

Table 3. Gastric disorders arising from stomach dystemperament

Gastric ailment	Signs	Symptoms
Indigestion	- incomplete digestion - subcostal bulging	- malodor stool - malodor (sour or bitter) smoky belching - heartburn
Digestion debility	- delayed food passage from stomach	- postprandial fullness - malodor belching

مشکلات گوارشی از رایج ترین بیماری ها در سراسر دنیا هستند. سوء هاضمه ی عملکردی یک ناهنجاری ناهمگن با درمان های تجربی است و پزشکان طب مکمل و جایگزین در تلاش اند تا با طراحی تحقیقات مناسب، درمان های مطلوبی را ارائه دهند. طب سنتی ایرانی دارای پاتوفیزیولوژی و درمان های منحصر به فردی برای بیماری های دستگاه گوارش است. شاید یافتن اصطلاح معادل برای سوء هاضمه ی عملکردی و بررسی داروهای پیشنهادی برای مبارزه با این ناهنجاری شایع بسیار سودمند باشد. نتایج امیدوار کننده در این زمینه می توانند برای آینده بسیار سودمند باشند.



سلامت ذهنی مشابه هستند و برخی از آن ها در مطالعات جدید نیز پیشنهاد شده اند^{۱۰،۲۳}. به عنوان مثال، خوابیدن به پهلو راست در اولین ساعت پس از صرف غذا و سپس تغییر آن حالت به سمت چپ، شانس ریفلاکس معده به مری در کودکان مبتلا به ریفلاکس را کاهش می دهد^{۵۱}. این توصیه به وفور در کتب طب سنتی ایرانی یافت می شود^{۲،۴۳}. در این رابطه، تنظیم عادات غذایی (زمان، مقدار، ترتیب، کیفیت، و طبیعت غذا یا نوشیدنی خورده شده) بسیار حایز اهمیت است، چرا که ممکن است خود دارای خاصیت درمانی باشد^{۱۰،۴۳}. قدم بعدی در پروتکل درمانی طب سنتی ایرانی برای سوء مزاج معده، مصرف داروی گیاهی مناسب در شکل های تجویزی متفاوت می باشد. چنان چه معده دارای خلط اضافی ناصالح باشد، پزشک بایستی از طریق یک روش ایمن معده را پاک (تنقیه) کند. زمانی که سوء مزاج مستحکم یا مزمن شود و در نتیجه، ضعف عضو اتفاق افتاده باشد، تقویت معده آخرین مرحله از روند درمان خواهد بود^{۲،۱۱،۴۷}. در فارماکوپه طب سنتی ایرانی، لیست بلندی از عوامل مقوی معده وجود دارد و برخی از آن ها آزمایش های تجربی را با موفقیت پشت سر گذاشته اند. به عنوان مثال، دارچین تأثیرات امیدبخشی بر روی تقویت معده ی موش های صحرایی نشان داده است^{۳،۴۱}.

REFERENCES

1. Aghili Shirazi MH. 2006. Kholase al hekma (Persian). In: Nazem E. (Eds). Vol. 1. pp. 805–847, Quom, Esmailian.
2. Aghili Shirazi MH. 2008. Moalejat-e Aghili (Persian). pp. 133–223, Tehran, Institute of Meical History, Islamic Medicine and Complementary Medicine.
3. Aghili Shirazi MH. 2009. Makhzan-al-advia (Persian). pp. 105–801, Tehran, Tehran University of Medical Sciences.
4. Al-Howiriny T, Alsheikh A, Alqasoumi S, Al-Yahya M, ElTahir K, Rafatullah S. 2009. Protective Effect of Origanum majorana L. 'Marjoram' on various models of gastric mucosal injury in rats. Am J Chin Med, 37: 531–545.
5. Al-Howiriny T, Alsheikh A, Alqasoumi S, Al-Yahya M, ElTahir K, Rafatullah S. 2010. Gastric antiulcer, antisecretory and cytoprotective properties of celery (Apium graveolens) in rats. Pharm Biol, 48: 786–793.
6. Alam MS, Alam MA, Ahmad S, Najmi AK, Asif M, Jahangir T. 2010. Protective effects of Punica granatum in experimentally-induced gastric ulcers. Toxicol Mech Methods, 20: 572–578.
7. Alqasoumi S, Al-Sohaibani M, Al-Howiriny T, Al-Yahya M, Rafatullah S. 2009. Rocket "Eruca sativa": a salad herb with potential gastric anti-ulcer activity. World J Gastroenterol, 15: 1958–1965.
8. Amini E, Keshteli AH, Jazi MS, Jahangiri P, Adibi P. 2012. Dyspepsia in Iran: SEPAHAN Systematic Review No. 3. Int J Prev Med, 3(Suppl 1): S18–25.
9. Anonymous. 2013. 10 –How to use the monographs. In: 'Principles and Practice of Phytotherapy (Second Edition)' pp. 353–961. Saint Louis, Churchill Livingstone.
10. Avicenna H. 1988. Al Qanun Fi Al-Tibb (Persian). Vol. 4. pp. 1–180, Tehran, Soroush Press.
11. Azam Khan M. 2008. Exir Azam (Persian). Vol. 1. pp. 65–198, Tehran, Institute of Meical History, Islamic Medicine and Complementary Medicine.
12. Balouch MA, Kolek MJ, Darbar D. 2014. Improved understanding of the pathophysiology of atrial fibrillation through the lens of discrete pathological pathways. Glob Cardiol Sci Pract, 2014: 24–36.
13. Barzkar M, Pourhoseingholi MA, Habibi M, Moghimi-Dehkordi B, Safae A, Pourhoseingholi A, Zali MR. 2009. Uninvestigated dyspepsia and its related factors in an Iranian

- community. *Saudi Med J*, 30:397–402.
14. Bortolotti M, Coccia G, Grossi G, Miglioli M. 2002. The treatment of functional dyspepsia with red pepper. *Aliment Pharmacol Ther*, 16:1075–1082.
15. Brun R, Kuo B. 2010. Functional dyspepsia. *Therap Adv Gastroenterol*, 3:145–164.
16. Camilleri M, Stanghellini V. 2013. Current management strategies and emerging treatments for functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 10:187–194.
17. Chou LT, Wu CY, Chen HP, Chang CS, Wong PG, Ko CW, Chen GH. 2001. The correlation of depression and gastric dysrhythmia in functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol*, 33:127–131.
18. Delgado-Aros S, Camilleri M, Cremonini F, Ferber I, Stephens D, Burton DD. 2004. Contributions of gastric volumes and gastric emptying to meal size and postmeal symptoms in functional dyspepsia. *Gastroenterology*, 127:1685–1694.
19. Devaraj VC, Gopala Krishna B, Viswanatha GL, Satya Prasad V, Vinay Babu SN. 2011. Protective effect of leaves of *Raphinus sativus* Linn on experimentally induced gastric ulcers in rats. *Saudi Pharm J*, 19:171–176.
20. Emtiazy M, Choopani R, Khodadoost M, Tansaz M, Nazem E. 2013. Atheroprotector role of the spleen based on the teaching of Avicenna (Ibn Sina). *Int J Cardiol*, 167:26–28.
21. Farzaei MH, Shams-Ardekani MR, Abbasabadi Z, Rahimi R. 2013. Scientific Evaluation of Edible Fruits and Spices Used for the Treatment of Peptic Ulcer in Traditional Iranian Medicine. *ISRN Gastroenterol*, 2013:136932.
22. Farzaei MH, Rahimi R, Abbasabadi Z, Abdollahi M. 2013. An Evidence-based Review on Medicinal Plants used for the Treatment of Peptic Ulcer in Traditional Iranian Medicine. *Int J Pharm*, 9:108–124.
23. Feinle-Bisset C, Azpiroz F. 2013. Dietary and lifestyle factors in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 10:150–157.
24. Javed G, Anwar M, Siddiqui MA. 2009. Perception of psychiatric disorders in the Unani system of medicine – a review. *European J Integ Med*, 1(3):149–154.
25. Jolley SG, Tunell WP, Leonard JC, Hoelzer DJ, Smith EI. 1987. Gastric emptying in children with gastroesophageal reflux. II. The relationship to retching symptoms following antireflux surgery. *J Pediatr Surg*, 22:927–930.
26. Jorjani E. 2001. *Zakhireye Kharazm Shahi* (Treasure of Kharazm Shah) [In Persian] In: Moharreri MR (Eds). Vol. 2. pp. 35–90, Tehran, Iranian Medical Academy.
27. Kav T. 2009. Use of complementary and alternative medicine: a survey in Turkish gastroenterology patients. *BMC Complement Altern Med*, 9:41.
28. Khademi H, Radmard AR, Malekzadeh F, Kamangar F, Nasser-Moghaddam S, Johansson M, Malekzadeh R. 2012. Diagnostic accuracy of age and alarm symptoms for upper GI malignancy in patients with dyspepsia in a GI clinic: a 7-year cross-sectional study. *PLoS One*, 7:e39173.
29. Leake I. 2013. Functional dyspepsia: Glimmers of hope for functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 10(3):125.
30. Li Y, Nie Y, Sha W, Su H. 2002. The link between psychosocial factors and functional dyspepsia: an epidemiological study. *Chin Med J (Engl)*, 115:1082–1084.
31. Mahadeva S, Goh KL. 2011. Anxiety, depression and quality of life differences between functional and organic dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol*, 26 Suppl 3:49–52.
32. Moayyedi P, Soo S, Deeks JJ, Delaney B, Harris A, Innes M, Forman D. 2011. WITHDRAWN: Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*(2): CD002096.
33. Mostaghni A, Mehrabani D, Khademolhosseini F, Masoumi SJ, Moradi F, Zare N, Saberi-Firoozi M. 2009. Prevalence and risk factors of gastroesophageal reflux disease in Qashqai migrating nomads, southern Iran. *World J Gastroenterol*, 15:961–965.
34. Nimrouzi M, Sadeghpour O, Imanieh MH, Shams-Ardekani M, Zarshenas MM, Salehi A, Minaei MB. 2014. Remedies for children constipation in medieval Persia. *J Evid Based Complementary Altern Med*, 19:137–143.
35. Nimrouzi M, Zare M. 2014. Principles of Nutrition in Islamic and Traditional Persian Medicine. *J Evid Based Complementary Altern Med*, 19:267–270.
36. Nwokediuko SC, Ijoma U, Obieniu O. 2012. Functional dyspepsia: subtypes, risk factors, and overlap with irritable bowel syndrome in a population of african patients. *Gastroenterol Res Pract*, 2012:562393.
37. Oleynikov D, Oelschlager B. 2003. New alternatives in the management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Surg*, 186:106–111.
38. Pasalar M, Lankarani KB, Mehrabani D, Tolide-ie HR, Naseri M. 2013. The Effect of *Descureania Sophia* L. and *Prunus Domestica* L. in Prevention of Constipation among Iranian Hajj Pilgrims, Saudi Arabia. *Res J Pharm Biol Chem Sci*, 4:1195–1204.
39. Pasalar M. 2014. Promotion of Traditional Persian Medicine; a Neglected Necessity. *Arch Iran Med*, 17(8):593–594.
40. Pasalar M, Choopani R, Mosaddegh M, Kamalinejad M, Mohagheghzadeh A, Fattahi MR, Ghanizaedeh A, Lankarani KB. 2015. Efficacy and safety of jollab to treat functional dyspepsia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Explore (NY)*, 11(3):199–207.
41. Rafatullah S, Alqasoumi S, Al-Dosary M, Al-Yahya M, Al-Mofleh I. 2011. Gastroprotective effect of a popular spice cinnamon "*Cinnamomum zeylanicum*" in rats. *European J Pharmacol*, 668, Supplement 1:e42.
42. Raveendra KR, Jayachandra Srinivasa V, Sushma KR, Allan JJ, Goudar KS, Agarwal A. 2012. An Extract of *Glycyrrhiza glabra* (GutGard) Alleviates Symptoms of Functional Dyspepsia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012:216970.
43. Razi MZ. 2000. *Al-Havi Fi Al-Tibb* (Arabic). In: (Esmail M. (Eds). Vol. 2. pp. 5–365. Beirut, Dar Al Kotob Al-islmiyah.
44. Rosch W, Liebrechts T, Gundermann KJ, Vinson B, Holtmann G. 2006. Phytotherapy for functional dyspepsia: a review of the clinical evidence for the herbal preparation STW 5. *Phytomedicine*, 13 Suppl 5:114–121.
45. Saberi-Firoozi M, Khademolhosseini F, Yousefi M, Mehrabani D, Zare N, Heydari ST. 2007. Risk factors of gastroesophageal reflux disease in Shiraz, southern Iran. *World J Gastroenterol*, 13:5486–5491.
46. Schmulson M, Chang L. 2011. Review article: the treatment of functional abdominal bloating and distension. *Aliment Pharmacol Ther*, 33:1071–1086.
47. Shirzad M, Mosaddegh M, Minaii B, Nikbakht Nasrabadi A, Ahmadian-Attari MM. 2013. The relationship between heart and stomach in Iranian traditional medicine: a new concept in cardiovascular disease management. *Int J Cardiol*, 165(3):556–557.
48. Tack J, Masaoka T, Janssen P. 2011. Functional dyspepsia. *Curr Opin Gastroenterol*, 27(6):549–557.
49. Thompson Coon J, Ernst E. 2002. Systematic review: herbal medicinal products for non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*, 16:1689–1699.
50. Thumshirn M. 2002. Pathophysiology of functional dyspepsia. *Gut*, 51 Suppl 1:i63–66.
51. Van Wijk MP, Benninga MA, Dent J, Lontis R, Goodchild L, McCall LM, Omari T. 2007. Effect of body position changes on postprandial gastroesophageal reflux and gastric emptying in the healthy premature neonate. *J Pediatr*, 151:585–590.



رویکرد علمی در طب سنتی و جایزه نوبل ۲۰۱۵

خانم تو یویو متولد سال ۱۹۳۰ و پژوهشگر ارشد آکادمی طب سنتی چین، نخستین دانشمند چینی است که توانست به خاطر تحقیقاتی که در کشورش انجام داده، جایزه نوبل را از آن خود کند. طبق اظهارات دبیر کمیته ی ارزیابی جایزه ی علمی و پزشکی نوبل، استاد تو یویو و تیم علمی وی با کشف علمی خود صفحه ای مهم در تاریخ پزشکی جهان به ثبت رسانده اند. استاد تو یویو از طب سنتی چین (که تاریخ دیرینه دارد)، نسخه ای از ترکیب آرتمیسنین را به دست آورد و داروی مطلوب برای مقابله با مالاریا را تهیه کرد، که تا کنون در جهان جان میلیون ها نفر را نجات داده است.

اثر ضد تب گیاه دارویی *Artemisia annua* که در منابع فارسی با نام های "افسنطین" یا "برنجساف کوهی" آمده است، در ۱۷۰۰ سال پیش شناخته شده بوده است. خانم تو یویو اولین نفری بود که توانست اجزای فعال بیولوژیکی این گیاه را استخراج کند. او این ترکیب را آرتمیسنین نام گذاری کرد و چگونگی فعالیت این جزء را نشان داد. نتایج به دست آمده موجب گردید آرتمیسنین در تحقیقات پزشکی مورد مطالعه قرار گیرد و به صورت انبوه تولید شود. این رویداد در واقع بیان گر آن است که در صورتی که طب سنتی با رویکرد مبتنی بر شواهد علمی توسعه یابد، نتایج ارزشمندی به بار خواهد آورد. جایزه ی نوبل استاد تو یویو وجه افتراق میان طب سنتی مبتنی بر شواهد (Evidence Based Traditional Medicine) را با طب سنتی بر اساس عقیده (Opinion Based Traditional Medicine) نشان می دهد.