

پیاپی ۱۳۹۲ - شماره ۱۱

سین

فصلنامه‌ی گزیده‌ی مقالات
تألیف سنتی و تاریخ پزشکی



مرکز تحقیقات طب سنتی و تاریخ پزشکی
مجله علمی و تخصصی
Traditional Medicine & History of Medicine
Selective Translated Articles



Traditional Medicine & History of Medicine

A Quarterly Publication by Research Center
for Traditional Medicine and History of Medicine
Shiraz University of Medical Sciences
Winter 2013



عناوین مقالات

اثرات کاهش دهنده ی چربی با قرص آهسته رهش سیر در یک مطالعه ی تصادفی سازی شده ی دو سویه کور و کنترل شده با دارونما ۶

Lipid- Lowering effects of Time-Released Garlic powder tablets in doubleblinded Placebo- Controlled Randomized Study

تأثیر امولسیون فلوس (Cassia fistula) بر پیوست عملکردی کودکان در مقایسه با روغن معدنی: یک کار آزمایی بالینی تصادفی سازی شده ۱۴

The effect of cassia fistula emulsion on pediatric functional constipation in comparison with mineral oil: a randomized, clinical trial

اثربخشی و ایمنی زنجبیل در درمان تهوع و استفراغ دوران بارداری ۲۴

Effectiveness and Safety of Ginger in the Treatment of Pregnancy-Induced Nausea and Vomiting

هم آوری چای سبز بر وزن بدن، چربی ها و پروکسیداسیون چربی در افراد چاق مبتلا به سندرم متابولیک اثر می گذارد ۳۶

Green Tea Supplementation Affects Body Weight, Lipids and Lipid Peroxidation in Obese Subjects with Metabolic Syndrome

طب مبتنی بر تجربه ۱۰۰۰ سال پیش ۴۸

Experimental medicine 1000 years ago

بررسی تاثیر مصرف سیلی مارین در بیماری کبد چرب غیر الکلی ۵۸

Silymarin in non alcoholic fatty liver disease

اثربخشی ژل تازه ی آلوئه ورا در برابر باکتری های مقاوم به چند دارو در زخم های عفونی پا ۶۶

Efficacy of fresh Aloe vera gel against multi-drug resistant bacteria in infected legulcers

ارزیابی فعالیت پاسخ ایمنی گیاه Scrophularia megalantha در مدل حیوانی و بررسی اثرات ضد

سرطانی آن در محیط آزمایشگاهی ۷۴

Evaluation of in vivo immune response activity and in vitro anti-cancer effect by Scrophularia megalantha

درمان سرطان با طب گیاهی یونان- عرب و اسلام ۸۰

Cancer Treatment by Greco-Arab and Islamic Herbal Medicine



اثرات کاهش دهنده‌ی چربی با قرص آهسته رهش سیر در یک مطالعه‌ی تصادفی سازی شده‌ی دو سویه کور و کنترل شده با دارونما

Lipid- Lowering effects of Time-Released Garlic powder tablets in double-
blinded Placebo- Controlled Randomized Study

Igor A. Sobenin, Irina V. Andrianova, Olga N. Demidova, Tatiana V. Gorchakova, and Alexander N. Orekhov
Journal of Atherosclerosis and Thrombosis

مترجم: دکتر رحیمه اکرمی

هدف: تحقیقات بالینی، تاثیر فرآورده های سیر در هايپر کلسترولمی را تا اندازه ای متفاوت نشان داده است. این مغایرت ها ممکن است به علت تفاوت ترکیب تهیه شده از سیر و پاسخ بیولوژیکی که ممکن است ایجاد کند، باشد. این مطالعه به منظور آزمودن این فرضیه بود که قرص های پودر سیر با اثر طولانی دارای آثار بیولوژیکی قوی هستند.

روش: اثرات کاهش دهنده‌ی قرص های آهسته رهش تهیه شده از پودر سیر Allicor (روزانه ۶۰۰ میلی گرم) در یک مطالعه ی تصادفی سازی شده ی دو سویه کور و کنترل شده با دارونما روی ۴۲ مرد در سنین ۳۵-۷۰ سال با هايپر کلسترولمی خفیف مورد پژوهش قرار گرفت.

نتایج: درمان با Allicor باعث کاهش متوسط اما از نظر آماری معنی دار در سطح کلسترول تام در یک دوره ی درمان فعال ۸ تا ۱۲ هفته ای شد. در پایان مطالعه سطح کلسترول تام در بیمارانی که از Allicor استفاده کرده بودند، $7/6\%$ ($P=0.004$) در مقایسه با سطح کلسترول به صورت تصادفی $11/5\%$ از گروه دارونما پایین تر بود ($P=0.005$). سطح LDL در گروه Allicor نیز به ترتیب $11/8\%$ ($P=0.002$) و $13/8\%$ ($P=0.009$) کاهش یافت. HDL هم به صورت قابل ملاحظه ای بعد از ۸-۱۲ هفته درمان افزایش یافت. در انتهای مطالعه HDL در گروه درمان شده با Allicor $11/5\%$ افزایش یافت ($P=0.013$).

بحث: نتایج به دست آمده با کارآزمایی هایی که اثرات محافظت کننده ی ترکیبات سیر روی قلب را نشان داده اند، بوده و ممکن است به علت استفاده از یک فرم آهسته رهش پودر سیر باشد که اثرات بیولوژیکی طولانی را تأمین می کند.



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



به درستی تعریف نشده و کلسترول افراد در محدوده ی ۲۲۰-۲۷۰ میلی گرم در دسی لیتر بوده که بر اساس منابع معتبر به عنوان هایپر کلسترولمی borderline و high تعریف می شود.^۳ از طرفی وضعیت کبد، کلیه و تیروئید افراد به عنوان علل شایع ثانویه هایپر کلسترولمی مشخص نشده است و نیز در مورد مصرف داروهایمانند آسپرین یا وارفارین و تداخل احتمالی سیر با آن ها نیز اطلاعاتی ذکر نشده است.

پیش از این نیز در مورد اثرات سیر بر چربی خون مطالعات دیگری انجام شده که نتایج ضد و نقیض داشته اند.^{۶،۷} و نویسندگی مقاله نیز به آن ها اشاره کرده است. مطالعه ی مروری جدیدتری نیز که در سال ۲۰۰۹ میلادی در مالزی انجام شد و در مجله ی J Clin Pharm Ther به چاپ رسید و همراه با متا آنالیز بود نشان داد که شواهد حاصل از مطالعات بالینی اثر مفید سیر را بر درمان هایپرلیپیدمی نشان نداده اند؛^۸ هرچند که مطالعات حیوانی چندی انجام شده که به اثرات آنتی اکسیدانی و ضد لیپیدی گیاه سیر در حیوانات اشاره کرده اند.^{۹،۱۱}

با توجه به منابع غنی طب سنتی و داروهای گیاهی به ویژه در درمان بیماری های متابولیک و نیز اثر آنتی اکسیدانی سیر،^۹ ضرورت طراحی و انجام مطالعات بالینی گسترده تر با حجم نمونه ی بالاتر به طور کامل مشخص است و هم چنین لازم است که تمام عوامل خطر بیماران با دقت کافی مورد توجه قرار گیرد.

را کاهش دادند و نیز باعث افزایش ۱۱/۵ درصدی کلسترول HDL شدند.

امروزه مشکلات قلبی عروقی و نیز مشکلات عروق مغزی مهم ترین علت مرگ و میر در بسیاری از نقاط دنیا می باشد. عوامل خطر اصلی برای این بیماری ها عبارتند از: سن، دیابت، سیگار کشیدن، سابقه ی خانوادگی بیماری های قلبی-عروقی، LDL کلسترول بالا و HDL کلسترول پایین.^۲ مطالعات کلینیکی بزرگ نشان داده اند که پایین آوردن کلسترول خطر بیماری های قلبی-عروقی و مرگ و میر ناشی از آن را کاهش می دهد.

درمان چربی خون بالا در افراد مبتلا به مشکلات قلبی عروقی به صورت پیشگیری ثانویه و در افراد غیر مبتلا به صورت پیشگیری اولیه انجام می شود.^۴ امروزه در طب جدید، استاتین ها موثرترین داروهای پایین آورنده ی کلسترول می باشند که با مهار آنزیم HMG-CoA باعث کاهش سنتز و افزایش دفع کلسترول می شوند.^۵ این داروها حدود ۲۰-۶۰٪ باعث کاهش LDL و ۲-۱۶٪ باعث افزایش HDL می شوند و عوارض جانبی کمی دارند.^۲ گرچه این مطالعه به خوبی به بررسی اثرات ماده ای که اکثر مردم دنیا در رژیم غذایی خود استفاده می کنند، پرداخته، ولیکن نکات چندی در روش اجرای آن وجود دارد که ممکن است نتایج مطالعه را مخدوش کرده باشد. اول آن که روی تعداد محدودی از افراد انجام شده است و دوم این که هایپرکلسترولمی خفیف

سیر با نام علمی *Allium sativum* گیاهی است از راسته ی مارچوبه سانان (Asparagales) از تیره ی نرگسیان (Alliaceae) و زیر تیره ی پیازیان (Alliaceae) بیش از ۷۰۰۰ سال است که توسط بشر شناسایی شده و مصرف می شود.^{۱۲}

به دستور خوفو، یکی از پادشاهان سلسله ی چهارم مصر باستان، یک پر سیر را روی بلندترین هرم جیزه حکاکی کرده بودند. به نظر می رسد که مصریان به سیر جنبه الوهیت می دادند. سنگ نوشته ای نیز روی یکی از سنگ های اهرام مصر درباره ی خواص طبی و درمانی سیر باقی مانده است. یونانی ها، برخلاف مصریان هر که را که بوی سیر می داد از معابد بیرون می انداختند. با این وجود عجیب این است که پهلوانان یونانی پیش از مسابقات المپیک یک دوره ی طولانی سیر مصرف می کردند.^۲ ایرانیان باستان نیز از گذشته های دور این ماده را با غذاهای مختلف و به ویژه در جشن های سالانه استفاده می کردند.

مقاله ی حاضر که یک مطالعه دوسویه کور مورد-شاهدی است، اثر فرآورده ای از سیر را در کاهش چربی خون بررسی کرده و در سال ۲۰۰۸ میلادی در Journal of Atherosclerosis and Thrombosis and چاپ شده است. در این مطالعه تاثیر گیاه سیر بر کاهش کلسترول روی ۴۲ مرد مبتلا به چربی خون بالا بررسی شده و به این نتیجه رسیده که قرص های پودر سیر "Allicor" نسبت به دارونما ۱۱/۵٪ کلسترول تام و ۱۳/۸٪ کلسترول LDL

References:

- 1)Yusha'u M,Garba L,Sham-suddeen U.In vitro inhibitory activity of garlic and ginger extracts on some respiratory tract isolates of gram-negative organisms.International Journal of Biomedical and Health Sciences.2008;4(2).
- 2)wikipedia.2010.
- 3)Melmed S,Polonsky KS,Larsen PR,Kronenberg HM.Williams Textbook of Endocrinology:Expert Consult: Elsevier Health Sciences; 2011.
- 4)Grundy SM,Cleeman JI,Merz CNB,Brewer HB,Clark LT,Hunninghake DB,et al.Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines.Journal of the American College of Cardiology. 2004;44(3):720-32.
- 5)de Lemos J,Braunwald E,Blazing M,Murphy S,Downs J,Gotto A,et al.Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol:a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials.Lancet. 2010;376(9753):1670-81.
- 6)Silagy CA,Neil HAW.A meta-analysis of the effect of garlic on blood pressure.Journal of hypertension. 1994;12(4):463-8.
- 7)Neil H,Silagy C,Lancaster T,Hodgeman J,Vos K,Moore J,et al.Garlic powder in the treatment of moderate hyperlipidaemia:a controlled trial and meta-analysis.Journal of the Royal College of Physicians of London.1996;30(4):329.
- 8)Khoo YS,Aziz Z.Garlic supplementation and serum cholesterol:a meta-analysis.Journal of clinical pharmacy and therapeutics.2009;34(2):133-45.Epub 2009/03/03.
- 9)Pande S,Srinivasan K.Potentiation of antioxidant effect of dietary tender cluster beans (Cyamopsis tetragonoloba) by garlic (Allium sativum) in high-cholesterol-fed rats.Canadian journal of physiology and pharmacology. 2013;91(10):818-22. Epub 2013/10/23.
- 10)Vidyashankar S,Sambiah K,Srinivasan K.Dietary garlic and onion reduce the incidence of atherogenic diet-induced cholesterol gallstones in experimental mice.The British journal of nutrition. 2009;101(11):1621-9. Epub 2008/11/06.
- 11)Sohn CW,Kim H,You BR,Kim MJ,Kim HJ,Lee JY,et al.High temperature-and high pressure-processed garlic improves lipid profiles in rats fed high cholesterol diets.Journal of medicinal food. 2012;15(5):435-40. Epub 2012/03/13.

مقدمه

آترواسکلروزیس یک بیماری کمپلکس است که به علت تعداد زیادی عوامل خطر شامل تغییر سطوح لیپید و لیپوپروتئین پلاسما، تنظیم فشار خون، عملکرد پلاکت، عوامل انعقادی، متابولیسم سلول های ماهیچه های صاف شریان ها و غیره می باشد^۱. به نظر می رسد که در میان همه ی عوامل خطر آترواسکلروزیس، دیس لیپیدمیا تواناترین عامل باشد که خطر بیماری های قلبی-عروقی را به طور وسیعی افزایش می دهد^{۲،۳}. سطح افزایش یافته ی کلسترول در خون یک عامل خطر بزرگ مشخص شده برای بیماری های قلبی-عروقی و مرگ در

زنان و مردان است. فرضیه ی لیپید که بیش از ۲۵ سال پیش تهیه شد، حدس زد که کاهش کلسترول پلاسما منجر به کاهش بیماری کرونری خواهد شد^۴. درمان با غذا نخستین قدم در درمان هایپر لیپیدمی است. استفاده ی دارویی از سیر به هزاران سال پیش برمی گردد و این هنوز در طب سنتی بسیاری از فرهنگ ها وجود دارد. از نظر تاریخی توجه زیادی به نقش سیر در کاهش عوامل خطر قلبی-عروقی وجود داشته است، ولیکن حمایت های علمی کمی برای خواص درمانی و دارویی آن وجود داشت تا این که اثرات آنتی اسکروز و حمایت کنندگی قلبی-عروقی سیر به طور گسترده ای

مورد ارزیابی قرار گرفت. یافته های مطالعه های متعدد نشان داد که سیر می تواند باعث طبیعی شدن لیپید پلاسما همراه با افزایش فعالیت فیبرینولیتیک، جلوگیری از تجمع پلاکتی و کاهش فشار خون شود^{۵،۶}. اگرچه نتایج متناقض نیز پدیدار شدند، اما تا اندازه ای می تواند به علت کوتاهی کردن در روش انجام کار، استفاده از ترکیبات مختلف یا طول مدت ناکافی مطالعه بوده باشد^۷. ترکیبات زیادی با پایه ی سیر در فروشگاه ها وجود دارد که می توان آن ها را به چهار گروه روغن های اصلی سیر، روغن حاصل از خیساندن سیر در روغن و عصاره ی سیر تقسیم کرد. روند تهیه می تواند به

Variable	Allicor (n=23)	Placebo (n=19)
Age, years	51.7 ± 2.0	51.7 ± 2.5
Body mass index, kg/m ²	26.6 ± 0.5	27.0 ± 0.7
Total cholesterol, mmol/L	6.97 ± 0.20	7.04 ± 0.18
LDL cholesterol, mmol/L	5.00 ± 0.17	4.93 ± 0.18
HDL cholesterol, mmol/L	1.06 ± 0.07	1.20 ± 0.09
Triacylglycerols, mmol/L	2.00 ± 0.26	2.25 ± 0.20
Fasting glucose, mmol/L	4.71 ± 0.12	4.31 ± 0.20
Systolic BP, mm Hg	129.3 ± 4.6	128.6 ± 4.1
Diastolic BP, mm Hg	82.2 ± 2.3	83.7 ± 2.3
Current smokers, n (%)	9 (39)	7 (37)
History of angina, n (%)	10 (43)	8 (42)
History of myocardial infarction, n (%)	6 (26)	5 (26)
Family history, n (%)	5 (22)	4 (21)

Table 1. Baseline data on clinical and demographic characteristics of study participants

خصوصیات بالینی و دموگرافیک شرکت کنندگان در جدول ۱ وجود دارد. همه ی شرکت کنندگان رژیم یکسان و توصیه های رفتاری یکسان دریافت کردند و در طول مطالعه غذایی کم چرب را ادامه دادند.

اندازه گیری علایم بیوشیمی

خون وریدی برای آنالیز چربی پس از یک شب که چیزی نخورده باشند، در ابتدا به عنوان پایه، بعد از ۴ هفته از رژیم درمانی و بعد از ۴ و ۸ و ۱۲ هفته از درمان دارونما-کنترل گرفته شد. برای به دست آوردن سرم، خون به مدت یک ساعت در ۳۷ درجه ی سانتی گراد نگه داشته شد و سپس به مدت ۱۵ دقیقه در ۱/۵۰۰ g سانتریفیوژ شد. سطح کلسترول و تری اسیل گلیسرول با استفاده از کیت های آنزیمی اقتصادی (Boehringer-Mannheim-GmbH, Germany) اندازه گیری شد. سطح کلسترول و HDL پس از ته نشینی با Magnesium chloride phosphateungstick acid reagent اندازه گیری شد. LDL نیز

در نظر گرفته شد که شامل ۴ هفته غذایی کم چرب و ۴ هفته غذایی کم چرب به همراه درمان با دارونما (۱ قرص ۲ بار در روز) بود. پس از دوره ی سازش، شرکت کنندگان در مطالعه در گروه قرص پودر سیر آهسته رهش، Allicor (INAT-Farma, Russia) ۶۰۰ میلی گرم روزانه (۱ قرص ۲ بار در روز) یا دارونما برای مدت ۱۲ هفته به صورت تصادفی قرار گرفتند. قرص دارونما و Allicor هر دو قرص های پوشش داری بودند که از نظر ظاهر، مزه و بو به یکدیگر شبیه بودند. به منظور توزیع یکسان بین گروه های درمان و بررسی اثرات آزمون های آماری، تصادفی سازی بر اساس سن، سطح کلسترول تام، LDL، سطح قند ناشتا، فشار خون سیستولی و دیاستولی، سابقه ی سیگار کشیدن، سابقه ی خانوادگی، شاخص توده ی بدنی، مصرف الکل و تاریخچه ی قلبی عروقی طبقه بندی شد. مصرف کنندگان دایم الکل و یا سوء مصرف کنندگان الکل در مطالعه وارد نمی شدند. داده های پایه ی

طور مشخصی روی ترکیب فرآورده ی سیر اثر گذار باشد، بنابراین فعالیت های بیولوژیکی ترکیبات مختلف ممکن است بسیار متفاوت باشد. در مقایسه با سایر ترکیبات، به نظر می رسد که پودر سیر دهیدراته شده ی همان اجزای سیر خام را چه قابل حل در آب و چه قابل حل در مواد آلی نگه می دارد. اگر چه نسبت و مقدار اجزای مختلف ممکن است به صورت قابل ملاحظه ای تفاوت داشته باشد. این مطالعه جهت ارزیابی قدرت کاهش دهنده ی چربی یک ترکیب جدید بر پایه ی سیر - به نام قرص پودر سیر آهسته رهش - در مردان با هایپرکلسترولمی خفیف انجام شد. ما تصور می کنیم که این شکل از قرص های سیر، اثرات فارماکولوژیکی با قدرت بیشتری خواهند داشت.

مواد و روش

موضوع مطالعه

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده ی دو سویه کور و کنترل شده با دارونما روی ۴۲ مرد بیمار سرپایی با هایپرکلسترولمی خفیف بین سنین ۳۵ تا ۷۰ سال بود. شرکت کنندگان در این مطالعه حداقل سه ماه پیش از شروع، داروی کاهش دهنده ی چربی مصرف نکرده بودند و هیچ بیماری به مصرف مداوم بتابلاکرها، آنتاگونیست های کلسیم، نیترا ت ها، داروهای کاهش دهنده ی قند یا دیورتیک ها نیاز نداشت. بیماران دارای سطح کلسترول پلاسمایی بین 5.8 - mmol/l LDL و 3.5 - 4.6 mmol/l HDL و 0.65-1.95 mmol/l بودند. پیش از تصادفی سازی، یک دوره ۸ هفته ای جهت ایجاد سازش

به صورت تفاضل کلسترول تام با جمع HDL و ۱/۲۰۳ تری اسیل گلیسرول به دست می آید.

لیپید در بیمارانی که با Allicor درمان شدند و دریافت کنندگان دارونما در سطح کلسترول تام (P=0.003) LDL

مطالعه، LDL در گروه درمان شده با Allicor $P=0.002$ $11.8 \pm 4.5\%$ (95% CI 19.1, 4.5) کاهش یافته

آنالیز آماری

نتایج در قالب میانگین و انحراف معیار بیان می شوند. تفاوت ها با برنامه ی آماری SPSS 10.1.7 و با درجه ی اطمینان ۰/۰۵ تعیین شدند. بعد از تست توزیع متغیر، مقایسه ی گروه ها از نظر تغییرات لیپید پلاسما با استفاده از ANOVA انجام شد. ارزیابی اثر درون گروهی در تغییر سطح لیپید از حالت پایه به میانگین اندازه گیری ها در طی پیگیری با آنالیز آماری Paired two-tailed t-test- Wilcoxon انجام شد.

نتایج

در ابتدا شرکت کنندگان در مطالعه سطوح کلسترول تام و LDL بالایی داشتند که به عنوان هایپرکلسترولمی خفیف بودند. پس از فاز عادت، زمانی که بیماران روی رژیم کم لیپید برای ۴ هفته و روی رژیم کم لیپید و پلاسما برای ۴ هفته ی بعد بودند، کاهش متوسط اما غیر قابل ملاحظه از نظر آماری در کلسترول تام و LDL مشاهده شد. در همان زمان، هیچ تغییر قابل ملاحظه ای در سطح HDL و تری اسیل گلیسرول دیده نشد. در تصادفی کردن گروه ها به صورت کلی از نظر متغیر های بیو شیمیایی، بالینی و دموگرافیک برابر شدند (جدول ۱). هیچ گونه اثرات جانبی در طول مطالعه وجود نداشت. تغییر در پارامترهای بالینی کلی بر اساس پروتکل مطالعه که در جدول ۲ نشان داده شد، اندازه گیری گردید. نتایج مطالعه تفاوت معنی دار میان تغییر در پارامترهای

Time	Allicor	Placebo
Systolic BP, mm Hg		
Randomization	143.4 ± 1.5	140.3 ± 1.8
12 weeks	136.8 ± 1.2*	139.4 ± 1.5
Diastolic BP, mm Hg		
Randomization	88.8 ± 0.9	87.9 ± 1.1
12 weeks	83.8 ± 0.7*	85.9 ± 1.0
White blood cells, *10 ⁹ /L		
Randomization	5.97 ± 0.15	6.08 ± 0.32
12 weeks	6.06 ± 0.14	5.88 ± 0.13
Hemoglobin, g/L		
Randomization	134.9 ± 1.0	128.9 ± 1.9
12 weeks	135.1 ± 1.0	127.4 ± 2.4
Erythrocyte sedimentation rate, mm/h		
Randomization	10.3 ± 0.5	8.3 ± 0.5
12 weeks	10.8 ± 0.6	9.1 ± 0.2
Alanine transaminase, mmol/L		
Randomization	22.1 ± 2.1	23.3 ± 1.9
12 weeks	25.5 ± 4.3	26.1 ± 3.0
Aspartate aminotransferase, mmol/L		
Randomization	18.5 ± 1.8	17.3 ± 1.2
12 weeks	19.0 ± 2.1	18.1 ± 1.9

*, significant difference from the level at randomization, paired samples t-test, $p < 0.05$.

Table 2. Changes in general clinical parameters during the study

(P=0.002) و (P=0.034) را نشان داد، اما تغییر در تری اسیل گلیسرول (P=0.201) را نشان نداد. درمان با Allicor باعث کاهش متوسط، ولیکن از نظر آماری قابل توجه در کلسترول تام ۸ تا ۱۲ هفته بعد از فاز دارونما-کنترل مشاهده شد. ولیکن این موضوع از ۴ هفته از درمان دیده نشد (جدول ۳). در انتهای مطالعه، کلسترول تام در بیماران مشاهده شده با $7.6 \pm 2.4\%$ Allicor کاهش پیدا کرد ($P=0.004$ 95% CI 12.5, 2.7) و ۱۱/۵٪ کمتر از گروه دارونما (P=0.003) به همین صورت برای سطوح LDL مشاهده شد. در انتهای

بود و ۱۳/۸٪ کمتر از گروه دارونما بود (P=0.002). در دریافت کنندگان دارونما تغییرات قابل ملاحظه از نظر آماری در سطح کلسترول تام و LDL در طول فاز دارونما-کنترل به دست نیامد. درمان با Allicor هم چنین باعث افزایش معنی دار HDL در ۸ هفته بعد از فاز دارونما-کنترل شد که تا انتهای هفته ی ۱۲ بالا ماند. در انتهای مطالعه HDL در بیماران درمان شده با Allicor، $P=0.013$ (95% CI 19.4 - 3.5) و افزایش یافته بود. ۱۱.۵ ± ۳.۸٪ در افرادی که دارونما دریافت کرده بودند، تغییرات معنی داری در سطح

HDL در طول فاز دارونما-کنترل به وجود نیامد. تری اسیل گلیسرول های سرم در هر دو گروه Allicor و دارونما در حدود 7.7 ± 9.5 (CI: 26.3 - 1.9) و $8.6 \pm 6.0\%$ (CI: 5.1 - 20.6) کاهش یافت. این تغییرات از نظر آماری معنی دار نبود.

بحث

نتایج این مطالعه ی تصادفی سازی شده ی دو سویه کور کنترل شده با دارونما نشان داد که قرص های پودر سیر آهسته رهش اثرات مفیدی روی سطح چربی خون در بیماران با هایپر لیپیدمی خفیف دارد. به این صورت که کلسترول تام و LDL را پایین آورده و HDL را افزایش می دهد. با ملاحظه ی پیش گیری اولیه ی بیماری آترواسکلروزیس، به نظر می رسد که طبیعی ساختن لیپیدهای خون راه مفیدی برای کاهش خطر وقایع قلبی عروقی باشد^{۱۰،۱۱}. یافته های علمی در جهت حمایت از درمان کاهش کلسترول با یکدیگر متفاوت است. سؤالاتی که چه درمان هایی و چگونه باید انجام شوند، باقی می ماند. از این دیدگاه استفاده از عوامل طبیعی برای پیش گیری از آترواسکلروزیس قابل قبول است، به این دلیل که امکان تداخلات طولانی مدت مطمئن و ارزان را فراهم می کند. برخی از گروه های خطر مانند بیماران با هایپر لیپیدمی خفیف به ندرت نیاز به خوردن داروهای کاهش دهنده ی چربی قوی مانند استاتین ها دارند، اما این امکان وجود دارد که بتوانند به آسانی به عوامل طبیعی با اثرات بیولوژیکی خفیف اطمینان نمایند.

چندین مطالعه ی اپیدمیولوژیکی نشان داده اند که رژیم های غذایی خاصی حاوی سیر زیاد، با خطر پایین بیماری

های قلبی-عروقی مرتبط هستند^{۱۲}. این مطالعات کاهش معنی دار در سطح کلسترول و تری گلیسریدهای خون را پس از مصرف سیر ثابت کردند^{۹،۱۳،۱۴}. چندین کارآزمایی بالینی از فرآورده های سیر که از نظر اقتصادی به صرفه هستند، استفاده کردند که بیشتر آن ها از پودر سیر خشک شده بود. بیشتر این مطالعات اثرات کاهش دهنده ی لیپید با استفاده از سیر را اثبات کردند. برخی هم چنین کاهش معنی داری را در سطح تری گلیسرید سرم نشان دادند^{۶،۱۵،۱۷}. با این حال نتایج متناقضی وجود دارد که نقش سودمند ترکیبات بر پایه ی سیر را در بهبود خطرهای قلبی-عروقی از طریق طبیعی کردن لیپیدهای خون تصویب نمی کند. Simons و همکاران نشان دادند که قرص های پودر سیر اثر قابل ملاحظه ای روی افراد با هایپر کلسترولمی خفیف تا

متوسط ندارد^{۱۸}. نتایج مطالعه ای دیگر نشان داد که پودر سیر خشک شده از آن چه در متا آنالیزهای پیشین حدس زده شده بود، در کاهش کلسترول تام کمتر مؤثر بود^{۱۹،۲۰}. Issacson و همکاران نشان دادند که تجویز ۱۲ هفته از قرص های پودر سیر (Kwai) در کاهش سطح کلسترول در بیماران با هایپرکلسترولمی مؤثر نبود^{۲۱}. Berthold و همکاران نشان دادند که ترکیب روغن سیر تقطیر شده تاثیری بر لیپوپروتئین های سرم نداشت^{۲۲}. این امکان وجود دارد که اختلاف های مشخص بر خاسته از کارآزمایی های بالینی مختلف با تداخل چندین عامل مرتبط باشد که از آن جمله می توان عدم توافق میان مطالعات در رابطه با دوز، استاندارد کردن ترکیب بر پایه ی سیر طول مدت درمان را نام برد. به خوبی دانسته شده است که آلیسین،

Time	Allicor	Placebo
Total cholesterol, mmol/L		
Randomization	6.97 ± 0.20	7.04 ± 0.18
4 weeks	6.87 ± 0.26	6.78 ± 0.22*
8 weeks	6.54 ± 0.24*	6.98 ± 0.23
12 weeks	6.41 ± 0.22*#	7.24 ± 0.18
Triacylglycerols, mmol/L		
Randomization	2.00 ± 0.26	2.25 ± 0.20
4 weeks	1.98 ± 0.30	2.11 ± 0.26
8 weeks	1.89 ± 0.24	2.01 ± 0.22
12 weeks	1.91 ± 0.21	2.06 ± 0.22
HDL cholesterol, mmol/L		
Randomization	1.06 ± 0.07	1.20 ± 0.09
4 weeks	1.13 ± 0.07	1.12 ± 0.09*
8 weeks	1.16 ± 0.08*	1.07 ± 0.10
12 weeks	1.17 ± 0.09*	1.16 ± 0.10
LDL cholesterol, mmol/L		
Randomization	5.00 ± 0.17	4.93 ± 0.18
4 weeks	4.84 ± 0.20	4.71 ± 0.18*
8 weeks	4.52 ± 0.21*	5.00 ± 0.20
12 weeks	4.37 ± 0.20*#	5.07 ± 0.16

*, significant difference from the level at randomization, paired samples *t*-test, $p < 0.05$; #, significant difference from placebo, independent samples *t*-test, $p < 0.05$.

Table 3. The dynamic of lipid changes during the placebo-controlled phase of the study

ماده ی فعال بیولوژیکی از سیر که به نظر می رسد دارای اثر آنتی اسکروتیک است، ناپایدار بوده و در هضم بسیار کم جذب است.^{۲۳} به علاوه ترکیبات و متابولیت های ثانویه که در بدن پس از هضم سیر شکل می گیرند، از نظر قدرت کاهش دهنده گی چربی و آنتی آترواسکروتیک به خوبی مطالعه نشده اند.^{۲۴} روندهای ساختگی هم چنین می توانند به صورت مشخصی بر ترکیب محصول سیر اثر گذار باشد و نسبت و مقدار ماده ی فعال بیولوژیکی مختلف، ممکن است به صورت قابل ملاحظه ای تفاوت داشته باشد.^{۲۵،۲۶}

که دارای اثرات بیولوژیکی طولانی



بودن آن اشاره دارد و ثابت شده که اثرات طولانی یک دوز از Allicor که برای ۸-۱۲ ساعت طول می کشد، اثری بیشتر از قرص های پودر سیر معمولی روی آتروژنزیس و فعالیت فیبرینولیتیک دارونما دارد.^{۲۷،۲۹} شواهدی که از این کارآزمایی به دست می آید، از این ایده حمایت می کند که سیر به علت مکانیزم کاهش دهنده گی چربی دارای قدرت جلوگیری و کنترل اختلالات قلبی- عروقی است که البته این به نوع ساخت ترکیب سیر و مدت اثر بیولوژیکی آن بستگی دارد.

نتایج مطالعه ی ما با کارآزمایی هایی که نشان دادند فرآورده های سیر دارای اثرات محافظتی قلب است، هم خوانی دارد. اگر چه میزان روزانه ی ۶۰۰ میلی گرم به صورت مشخصی کمتر از میزان معمول آن است. به نظر می رسد که این نتایج به علت استفاده از فرم آهسته رهش قرص های پودر سیر بوده است

مدت هستند. قابل ذکر است که یک قرص از مکمل غذایی در دسترس و به صرفه از نظر اقتصادی (Allicor)، حاوی ۱۵۰ یا ۳۰۰ میلی گرم از پودر سیر استاندارد شده و ۱/۳٪ آلیسین است که در این مطالعه از قرص ۳۰۰ میلی گرمی استفاده شد. تکنولوژی ساخت Allicor بر آهسته رهش

با این حال، علی رغم نتایج سودمند مطالعه ی ما، کارآزمایی های بالینی کنترل شده ی بیشتری با ترکیبات فعال استاندارد شده نیاز است تا بتوان سودمندی این محصول گیاهی را در کاهش یا پیش گیری از بیماری های قلبی- عروقی برآورد کرد.





REFERENCES

- 1) Kannel WB, Neaton JD, Wentworth D, Thomas HE, Stamler J, Hulley SB, Kjelsberg MO: Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325,348 men screened for the MRFIT. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am Heart J*, 1986; 112:825-836
- 2) Donnell CJ, Kannel WB: Cardiovascular risks of hypertension: lessons from observational studies. *J Hypertens Suppl*, 1998; 16:3-7
- 3) Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB: Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J*, 1991; 121:293-298
- 4) Kannel WB, Castelli WP, Gordon T: Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med*, 1979; 90:85-91
- 5) Bordia AK, Joshi HK, Sanadhya YK, Bhu N: Effect of essential oil of garlic on serum fibrinolytic activity in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 1977; 28:155-159
- 6) Lau B, Lam F, Wang-Chen R: Effect of odor-modified garlic preparation on blood lipids. *Nutr Res*, 1987; 7:139-149
- 7) Harenberg J, Giese C, Zimmermann R: Effect of dried garlic on blood coagulation, fibrinolysis, platelet aggregation and serum cholesterol levels in patients with hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis*, 1988; 74:247-249
- 8) Phelps S, Harris WS: Garlic supplementation and lipoprotein oxidation susceptibility. *Lipids*, 1993; 28:475-477
- 9) Rahman K: Historical perspective on garlic and cardiovascular disease. *J Nutr*, 2001; 131:977S-979S
- 10) Shepherd J, Barter P: Lipid-lowering — translating evidence into benefits. *Atheroscler Suppl*, 2002; 2:1-3
- 11) Shepherd J: A tale of two trials: The West of Scotland Coronary Prevention Study and the Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *Atherosclerosis*, 1998; 139:223-229
- 12) Stavic B: Role of chemopreventers in human diet. *Clin Biochem*, 1994; 27:319-332
- 13) Agarwal KC: Therapeutic actions of garlic constituents. *Med Res Rev*, 1996; 16:111-124
- 14) Ali M, Thompson M: Consumption of a garlic clove a day could be beneficial in preventing thrombosis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1995; 53:211-212
- 15) Reuter HD, Koch HP, Lawson LD: Therapeutic effects of garlic and its preparations. In: Koch HP, Lawson LD, eds. *Garlic*. London, UK, Williams and Wilkins, 1996; 135-162
- 16) Steiner M, Khan AH, Holbert D, Lin RI: A double-blind crossover study in moderately hypercholesterolemic men that compared the effect of aged garlic extract and placebo administration on blood lipids. *Am J Clin Nutr*, 1996; 64:866-870
- 17) Morcos NC: Modulation of lipid profile by fish oil and garlic combination. *J Natl Med Assoc*, 1997; 89:673-678
- 18) Simons LA, Balasubramaniam S, von Konigsmark M, Parfitt A, Simons J, Peters W: On the effect of garlic on plasma lipids and lipoproteins in mild hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*, 1995; 113:219-225
- 19) Silagy C, Neil A: Garlic as a lipid lowering agent — a metaanalysis. *J R Coll Physicians Lond*, 1994; 28:39-45
- 20) Neil HA, Silagy CA, Lancaster T, Hodgeman J, Vos K, Moore JW, Jones L, Cahill J, Fowler GH: Garlic powder in the treatment of moderate hyperlipidaemia: a controlled trial and meta-analysis. *J R Coll Physicians Lond*, 1996; 30:329-334
- 21) Isaacsohn JL, Moser M, Stein EA, Dudley K, Davey JA, Liskov E, Black HR: Garlic powder and plasma lipids and lipoproteins: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*, 1998; 158:1189-1194
- 22) Berthold HK, Sudhop T: Garlic preparations for prevention of atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 1998; 9:565-569
- 23) Lawson LD, Ransom DK, Hughes BG: Inhibition of whole blood platelet-aggregation by compounds in garlic clove extracts and commercial garlic products. *Thromb Res*, 1992; 65:141-156
- 24) Newall CA, Anderson LA, and Phillipson JD: *Garlic*. In: Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD, eds. *Herbal Medicines — A Guide for Health Care Professionals*. Cambridge, UK: University Press, 1995; 129-133
- 25) Iberl B, Winkler G, Müller B, Knobloch K: Quantitative Determination of Allicin and Alliin from Garlic by HPLC. *Planta Med*, 1990; 56:320-326
- 26) Amagase H, Petesch BL, Matsuura H, Kasuga S, Itakura Y: Intake of garlic and its bioactive components. *J Nutr*, 2001; 131:955S-962S
- 27) Orekhov AN, Tertov VV, Sobenin IA, Pivovarova EM: Direct anti-atherosclerosis-related effects of garlic. *Ann Med*, 1995; 27:63-65
- 28) Orekhov AN: New prospects for the treatment of atherosclerosis: garlic preparations. *Ter Arkh*, 1998; 70:75-78
- 29) Andrianova IV, Ionova VG, Demina EG, Shabalina AA, Karabasova IA, Liutova LI, Povovinskaya TE, Orekhov AN: Use of allikor for the normalization of fibrinolysis and hemostasis in patients with chronic cerebrovascular diseases. *Klin Med (Mosk)*, 2001; 79:55-58

تأثیر امولسیون فلوس (*Cassia fistula*) بر یبوست عملکردی کودکان در مقایسه با روغن معدنی: یک کار آزمایی بالینی تصادفی سازی شده

The effect of *cassia fistula* emulsion on pediatric functional constipation in comparison with mineral oil: a randomized, clinical trial

DARU Journal of Pharmaceutical Sciences(2012)

Seyyed Ali Mozaffarpur, Mohsen Naseri, Mohammad Reza Esmailidooki, Mohammad Kamalinejad and Ali Bijani

مترجم: دکتر علی توکلی

چکیده

زمینه: شیوع یبوست عملکردی کودکان بین ۷/۰ تا ۱/۲۹ درصد گزارش شده است. این مطالعه برای مقایسه اثر ملینی امولسیون فلوس (CEF) با روغن معدنی (Mineral oil-Mo) بر یبوست عملکردی کودکان طراحی شده است.

مواد و روش ها: یک کار آزمایی بالینی تصادفی سازی شده بر روی ۸۱ کودک در سنین ۸-۱۲ سال با یبوست عملکردی (FC) براساس معیار Rome III در بیمارستان کودکان امیرکلا در بابل ایران انجام شد. CFE براساس منابع طب سنتی ایرانی تولید گردید. خروج کودکان از معیارهای Rome III به عنوان بهبود قلمداد شد. تعداد دفعات دفع مدفوع، بی اختیاری در دفع مدفوع، وضعیت نگهدارنده ی مدفوع، شدت درد، قوام مدفوع و ترشح مواد روغنی بین دو گروه و با استاندارد مقایسه گردید. از روش آنالیز Intent-to-treat استفاده شد. ایمنی دارو براساس ارزیابی بالینی عوارض جانبی مورد سنجش قرار گرفت.

نتایج: ۴۱ کودک به صورت تصادفی CFE را دریافت کرده و ۴۰ کودک Mo را نیز دریافت نمودند. پس از سه هفته دریافت دارو، ۸۴٪ از کودکان در گروه CFE و ۵۰٪ کودکان در گروه Mo ($P=0.02$) بهبود یافتند. تمام معیارهای قابل اندازه گیری در هر دو گروه بهبود یافت. تعداد دفعات دفع مدفوع در گروه CFE از ۱/۷ بار در هفته (پیش از مطالعه) به ۱۰/۶ بار در هفته (در هفته سوم درمان) و در گروه Mo از ۲ به ۶/۱ بار در هفته رسید ($P<0.001$). شدت درد در زمان دفع مدفوع و قوام مدفوع به صورت قابل توجهی در گروه CFE نسبت به گروه Mo بهبود یافت ($P<0.05$)، ولیکن در معیار بی اختیاری مدفوع و وضعیت نگهدارنده ی مدفوع بین دو گروه تفاوت قابل توجهی وجود نداشت. ترشح مواد روغنی از مقعد به عنوان یک عارضه ی دارو در گروه Mo رویت گردید، در صورتی که بیماران گروه CFE از چنین عارضه ای شکایت نداشتند. پذیرش دارو در دو گروه تفاوت قابل توجهی نداشت و CFE و Mo عارضه ی جانبی قابل توجهی به لحاظ بالینی نداشتند.

نتیجه گیری: CFE در درمان سه هفته ای کودکان با یبوست عملکردی موثرتر از Mo است



دکتر سید محسن دهقانی
فوق تخصص گوارش و کبد کودکان
دانشیار گروه کودکان
دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دیدگاه

مقدمه

یبوست عملکردی (FC) یک مشکل شایع دوران کودکی است^۱ که بیشتر از ۳٪ ویزیت متخصصین اطفال و ۱۰٪-۲۵٪ ویزیت متخصصین گوارش کودکان را شامل می شود^{۲،۳}. علت، بیماری عملکردی است و تعداد کمی از بیماران پاتولوژی ارگانیک دارند^۴. داروهای ملین مورد استفاده دارای خاصیت حجیم کنندگی، اسمزی، لغزنده کنندگی و تحریک کنندگی هستند^۵. امروزه استفاده ی بیماران از داروهایی با پایه ی طبیعی و یا درمان طب مکمل و جایگزین رو به افزایش است^۶. براساس بررسی متون طب سنتی ایرانی ۱۳۴ گیاه دارویی در درمان یبوست استفاده می شده است^۸. یکی از این گیاهان دارویی که ایمنی و کم سمیت و موثر است، فلوس (Cassia fistula) بوده که در طب سنتی ایرانی فلوس یا خیارشوبر نامیده می شود. ترکیبات متنوعی از فلوس در کتب طب سنتی ایرانی وجود دارد^{۹،۱۰}.

فلوس در مناطق گرمسیری هم چون غرب هند، چین، مصر، آمازون، سریلانکا و بسیاری از کشورهای دیگر کشت می شود. خاصیت آنتی اکسیدانی^{۱۳-۱۶} و اثر محافظتی بر کبد^{۱۷-۲۰} از این گیاه دارویی اثبات شده است. اثرات درمانی هم چون تحریک ایمنی، ترمیم زخم، ضد بارداری^{۱۱} و ضد انگلی^{۱۲} این گیاه دارویی در طب گیاهی و آیروودیک^{۱۱،۲۱،۲۶} در متون ذکر شده است. در این مطالعه عارضه ی جدی از این گیاه دارویی گزارش نشده است^{۱۳}. اگر چه اثر ملین فلوس به دلیل ماده ی موثر آنتراکینون است که از میوه ی گیاه گرفته می شود^{۱۱،۱۲،۲۷} ولیکن کار آزمایی بالینی در این خصوص انجام نشده است. بنابراین یک مطالعه ی

یبوست مزمن عملکردی کودکان بسیار موثرتر از روغن معدنی می باشد. هر چند این کار آزمایی بالینی تصادفی بسیار خوب طراحی گردیده و نتایج مطالعه بسیار جامع و کامل بیان شده است، اما یک اشکال اساسی وجود دارد و آن این است که در حال حاضر در اغلب مقالات، بهترین دارو و داروی انتخابی برای درمان یبوست مزمن عملکردی در کودکان پلی اتیلن گلیکول (PEG) می باشد که بیش از ۸۰٪ موثر است، اما در این مطالعه از روغن معدنی به عنوان کنترل استفاده شده که تاثیر کمتری داشته و کمتر توصیه می شود. بنابراین انجام مطالعه ی مشابهی با دقت مطالعه ی حاضر، اما با استفاده از PEG به عنوان گروه کنترل ضروری به نظر می رسد تا بتوان در مورد تاثیر فلوس بهتر و جامع تر قضاوت کرد.

در این مقاله محققین در یک کار آزمایی بالینی تصادفی تاثیر *Cassia fistula* یا فلوس را با روغن معدنی در درمان یبوست مزمن عملکردی کودکان مقایسه کرده اند. معیار مورد بررسی در مورد یبوست Rome III بوده است و خروج از این معیارها به عنوان پاسخ به درمان در نظر گرفته شده است. در این مطالعه میزان پاسخ به درمان با فلوس ۸۴٪ و میزان پاسخ به درمان با روغن معدنی ۵۰٪ بوده است که از نظر آماری اختلاف معنادار است. هر چند میزان بهبودی در تعداد دفعات مدفوع، شدت درد هنگام دفع و قوام مدفوع در گروه درمان شده با فلوس بیشتر از گروه روغن معدنی بوده است، اما در مورد بی اختیاری مدفوع و رفتارهای نگهدارنده ی مدفوع بهبودی قابل ملاحظه ای دیده نشده است. در نهایت نویسندگان نتیجه گرفته اند که مصرف فلوس به مدت سه هفته در درمان

بودند، انجام گرفت. پس از اخذ رضایت آگاهانه از والدین کودکان، بیماران براساس تصادفی سازی سیستماتیک به دو گروه CFE و Mo تقسیم شدند. مطالعه توسط گروه اخلاق دانشگاه شاهد تأیید و در IRCT ثبت گردید. بیماران برای مدت سه هفته درمان شدند، محققین، کودکان و والدین آن ها از گروه مطالعه اطلاع داشتند.

کار آزمایی آینده نگر تصادفی سازی شده برای مقایسه ی اثر بخشی، ایمنی و پذیرش دارو توسط بیمار در مورد امولسیون فلوس^{۱۱} (CFE) با mineral oil (Mo) که به صورت شایع به عنوان ملین^{۵،۲۸} در درمان یبوست عملکردی (FC) استفاده می شود، طراحی گردید.

مواد و روش ها

طراحی مطالعه

معیارهای ورود (Inclusion criteria)
سن ۴-۱۳ سال و وجود بیماری یبوست عملکردی معیار ورود مطالعه بود. یبوست عملکردی (FC) براساس داشتن

این مطالعه یک کار آزمایی بالینی است که بر روی ۸۱ کودک با یبوست عملکردی که از تاریخ ژوئن تا سپتامبر ۲۰۱۱ در بخش گوارش کودکان

مطالعه انتخاب گردیدند. در صورتی تشخیص بیماری قطعی می شد که تاریخچه ی کامل و اطلاعات دموگرافیک در یک فرم ثبت می گردید. هم چنین اطلاعاتی از میانگین تعداد دفع مدفوع، حالت نگهدارنده ی مدفوع، بی اختیاری در دفع مدفوع و اجابت مزاج در هفته سوال و ثبت می شد. بدین منظور والدین کودک آموزش دیدند که میانگین شدت درد و میانگین قوام مدفوع را در طی چند روز قبل از دریافت دارو مشخص نمایند. این امتیاز براساس الگوی مقیاس شباهت دیداری (VAS) اندازه گیری گردید^{۳۱-۳۴}. امتیاز و یا میزان شدت درد در طی دفع مدفوع از صفر (بدون هیچ گونه درد) تا ۱۰۰ (بیشترین دردی که توسط والدین قابل تصور بود) مشخص گردید. میزان میانگین قوام مدفوع از صفر (نرم و راحت) تا ۱۰۰ (بیشترین قوام مدفوع قابل تصور توسط والدین) مشخص گردید.

والدین آموزش دیدند که درد و قوام مدفوع را در طی مطالعه به صورت روزانه مقایسه نمایند. در صورتی وضعیت بیمار بهتر می شد، میزان پایین تر می آمد.

در معاینه ی بالینی، وجود توده ی مدفوعی در شکم و توده در رکتوم و هم چنین هر گونه ضایعه در مقعد مانند هموروئید، فیستول و زخم بررسی می گردید.

اگر هر توده ی مدفوعی در معاینه یافت می شد، درمان با نرمال سایلین برای خروج توده ی مدفوع انجام می شد. هم چنین انجام نشستن در توالت به صورت منظم به مدت ۵ دقیقه پس از هر وعده ی غذایی توصیه می گردید و سپس درمان در دو گروه آغاز شد.



معیار عدم ورود (Exclusion Criteria)

هر گونه علامت، از یبوست ناشی از پاتولوژی ارگانیك در تاریخچه، معاینه ی بالینی یا آزمایشات هم چون هیپوترئیدسم، بیماری هیرشپرونك، pseudo-obstruction روده ای مزمن و وجود بیماری های مزمنی که فرد به صورت طولانی ناچار به استفاده از دارو بود و مصرف طولانی مدت هر دارویی که باعث یبوست می شد.

معیارهای خروج (Prop-out criteria)

عدم تحمل دارو به شکل تهوع، استفراغ، درد شدید شکم، واکنش های آلرژیک، عدم مصرف صحیح دارو و عدم تمایل والدین برای ادامه ی درمان.

ورود به مطالعه (Entering the study)

همه ی کودکانی که به منظور درمان FC ارجاع داده شده بودند، برای

حداقل ۲ یا بیشتر از معیارهای زیر که به اصطلاح Rome III^{۲۹} نامیده می شود، برای حداقل دو ماه تشخیص داده می شد^{۳۰}: (۱) تعداد دفعات مدفوع کمتر یا مساوی ۲ بار در هفته، (۲) بی اختیاری در دفع مدفوع بیشتر یا مساوی یک بار در هفته، (۳) تاریخچه ی وضعیت نگهدارنده ی ارادی مدفوع، (۴) تاریخچه ی دفع دردناك، (۵) تاریخچه ی توده ی مدفوع در مقعد، (۶) تاریخچه ی مدفوع قطور که باعث مسدود شدن توالت می گردد.

کودکان با معیارهای ورود به مطالعه به منظور تشخیص قطعی یبوست عملکردی توسط متخصصین گوارش کودکان ویزیت شدند. اگر تشخیص براساس تاریخچه و معاینه ی بالینی ثابت نمی شد، آزمایشاتی هم چون تست عملکردی تیروئیدی و آنتی tTG انجام می شد. در صورت تشخیص FC به صورت قطعی و علاقه مندی والدین، کودکان وارد مطالعه می شدند.

الگوی ایمنی

در طی هر ویزیت یا تماس تلفنی از والدین کودک در خصوص اسهال، درد شکم و دل پیچه، ترشح مقعدی، تشدید یبوست، تهوع، استفراغ، شکایات پوستی، ضعف، طپش قلب و هر عارضه‌ی دیگر سوال می‌شد.

پیگیری

اثر بالینی و تحمل دارو با تکمیل فرم هفتگی توسط والدین در هر شب ارزیابی می‌شد. به هر کدام از والدین سه فرم داده شد. هر فرم دارای هفت سوال در هفت ستون بود که در طی سه هفته، سه فرم تکمیل گردید. مواردی مانند تعداد دفعات دفع مدفوع، بی اختیاری مدفوع، ترشح روغن از مقعد و وضعیت نگهدارنده‌ی مدفوع در هر روز توسط والدین بررسی و ثبت می‌گردید. اگر بیمار حداقل یک بار دفع مدفوع در روز داشت، میانگین شدت درد و قوام مدفوع نیز در مقایسه با شروع مطالعه بررسی و ثبت می‌گردید. هم چنین از والدین خواسته شده بود که براساس برداشت خود در مورد پذیرش بیمار و تحمل دارو، از شماره‌ی

یک تا هفت توضیح دهند. دریافت دارو با رضایت و رغبت شماره‌ی ۱، دریافت دارو بدون مقاومت شماره‌ی ۲، دریافت دارو با اعتراض شماره‌ی ۳، دریافت دارو با اعتراض و تطمیع شماره‌ی ۴، دریافت دارو با زور و اجبار شماره‌ی ۵ و اگر دریافت دارو با زور به آسانی قابل انجام نبود و در نهایت بیمار دارو را می‌گرفت و آن را تحمل می‌کرد، شماره‌ی ۶ و اگر دارو را استفراغ می‌کرد، شماره‌ی ۷ داده می‌شد. این مفاهیم و امتیاز به طور کامل برای والدین تعریف و توضیح داده شد. در طی هر تماس تلفنی نیز خواسته می‌شد تا آن‌ها تکرار نمایند، بدین منظور که یک مفهوم واحد برای والدین تداعی گردد. هر ۲-۳ روز با والدین تماس تلفنی برقرار می‌شد و در هر تماس تلفنی در مورد تکمیل فرم‌ها، اثرات درمانی و عوارض جانبی سوال می‌گردید. در صورتی که مشکل جدی یا سوالات مهمی وجود داشت، کودک ویزیت می‌شد.

در فرآیند مطالعه هر کودک به طور میانگین ۳ بار ملاقات و ۶ بار پیگیری تلفنی داشت در انتهای سه هفته نیز

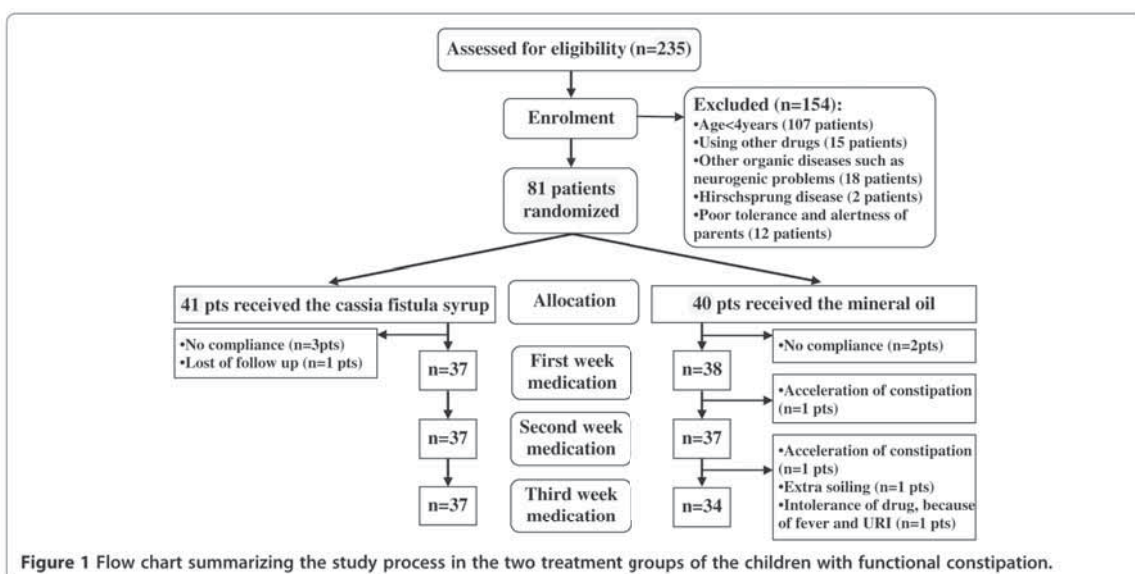
کودکان توسط متخصص گوارش کودکان ویزیت شدند. فرم‌های تکمیل شده نیز ارزیابی می‌شد و در صورتی که اشتباه جدی در آن داشت، پس از توضیح مجدد، فرم توسط خود والدین تصحیح می‌گردید.

تهیه‌ی عصاره‌ی فلوس

میوه‌ی خشک شده‌ی فلوس از فروشگاه داروهای گیاهی سنتی در تهران خریداری و در انبار دانشگاه علوم پزشکی تهران نگهداری شد. میوه‌ی خشک شده به قطعاتی شکسته و پس از جدا کردن هسته از آن در آب مقطر خیسانده شد. سپس صاف شده و یک محلول آبیکی از فلوس به دست آمد که با استفاده از گرما تغلیظ گردید. در طی فرآیند تغلیظ به منظور تهیه‌ی یک محلول هتروژن، شکر و روغن بادام شیرین به آن اضافه شد. هر یک سی سی از این محلول دارای ۰/۱ گرم میوه‌ی خشک فلوس بود.

میزان دارو

کودکان در ابتدای مطالعه Mo 0.1 cc/kg/dcy (ساخت شرکت



Variable	CFE group (n = 41)	MO group (n = 40)	p value
Age, months, Mean(±SD)	69.4(±24.3)	65.9(±19.1)	NS
Sex, Male, n (%)	29(70.7%)	23(57.5%)	NS
Weight, Kg(±SD)	21.7 (±7.2)	20.7(±7.8)	NS
Duration of constipation, months, Mean(±SD)	34.2(±25.9)	30.8(±22.8)	NS
Defecation ≤ 2 per week, n (%)	32(78%)	30(75%)	NS
Incontinence, n (%)	31(75.6%)	27(67.5%)	NS
History of previous treatment, n (%)	32(78%)	28(70%)	NS
Fecal impaction, n (%)	23(56.1%)	21(52.5%)	NS
Retentive posturing, n (%)	32(78%)	29(72.5%)	NS

NS: Not Significant.

Table 1 Baseline data of the children with functional constipation, in the two treatment groups of cassia fistula emulsion and mineral oil

از دریافت دارو و هفته های اول، دوم و سوم سنجیده شد. اگر بیمار در طی سه هفته درمان به کمتر از دو معیار از شش معیار می رسید، بهبود یافته تلقی می گردید.

آنالیز آماری

فرضیه ی آماری مطالعه این بود که CFE بهتر و موثرتر از Mo در درمان Fc است. مطالعه ی پیشین شبیه این مطالعه انجام نشده است. برای مقایسه و تفاوت بین دو گروه با سطح تفاوت ۰/۰۵ و قدرت ۰/۸ به ۳۶ بیمار در هر گروه نیاز است. داده ها وارد نرم افزار Spss شد و آنالیز گردید.

نگهدارنده ی مدفوع در هفته، ۴) بهبودی در میانگین شدت درد در طی دفع با VAS، ۵) بهبودی در میانگین قوام مدفوع با VAS، ۶) قبول دارو توسط بیمار.

نتایج ثانویه

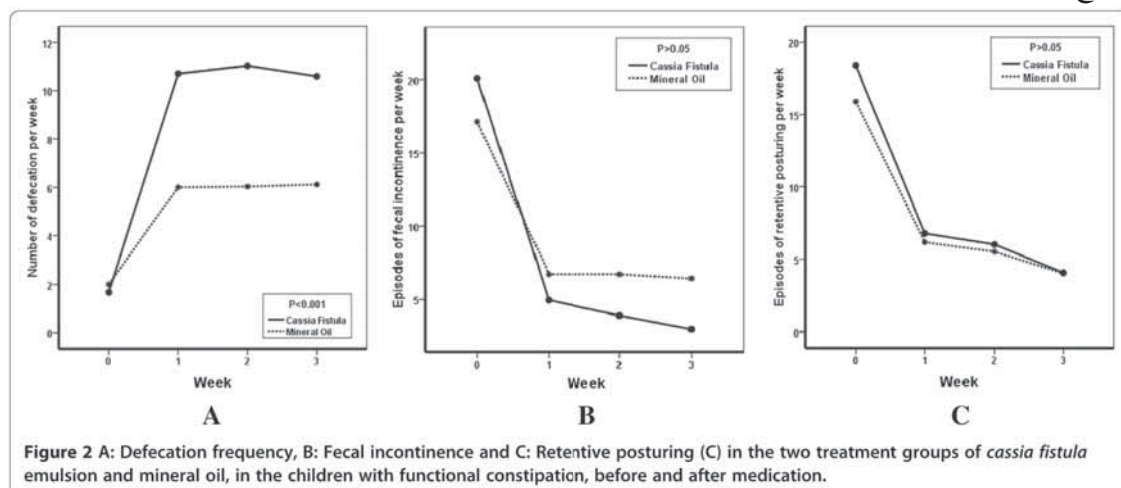
از آن جایی که طول مدت درمان در مطالعه کوتاه بود، پیگیری طولانی مدت انجام نشد. بنابراین قضاوت در مورد بهبودی در دراز مدت قانونی نیست. کودکانی که وارد مطالعه شدند، حداقل دارای دو معیار از شش معیار Rome III بودند. برای مقایسه ی کیفی بین دو گروه، تعداد معیار Rome III مثبت در کودکان پیش

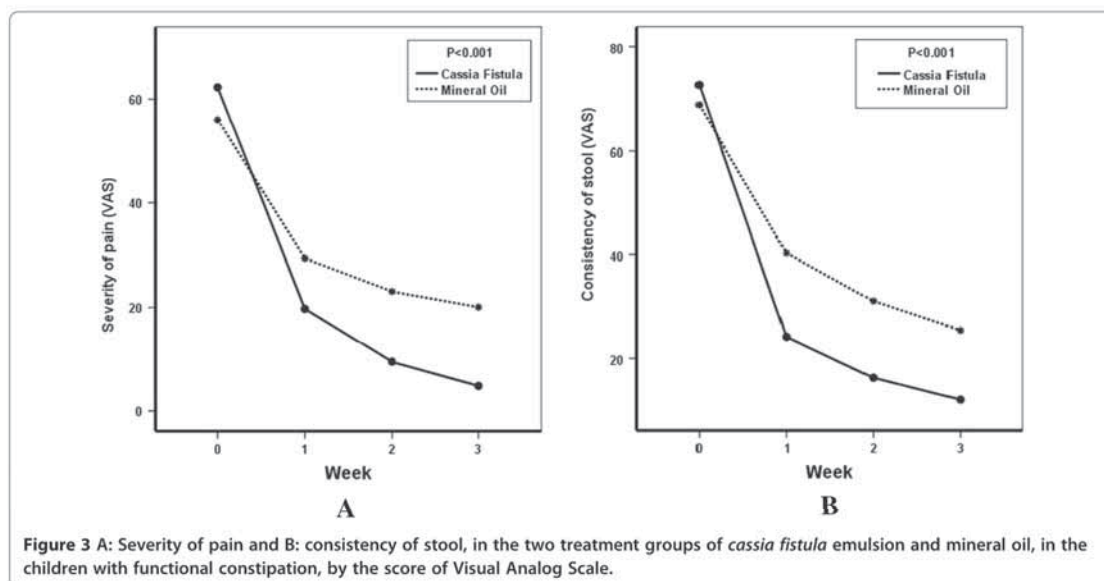
حنان بروجن) یا 0.1 g/kg روزانه از CFE دریافت نمودند.

در منابع کاربردی امروزه پزشکان طب سنتی میزان روزانه فلوس ۴/۸ گرم پیشنهاد می شود^{۳۵}. در صورتی که در منابع طب سنتی ایران تا مصرف روزانه ۲۰ گرم از فلوس نیز اجازه داده شده است^{۳۶}. برای تعیین میزان داروی CFE در یک مطالعه در سه فرد بزرگسالان و پنج کودک از میزان 0.5 g/kg شروع شد و به آهستگی میزان افزایش یافت. به نظر می رسد میزان موثر داروی CFE، 0.1 g/kg در روز باشد که این دوز هر سه روز یک بار طی تماس تلفنی با والدین تطبیق داده می شد. در صورت وجود اسهال، میزان دارو ۲۵٪ کاهش می یافت و در صورت عدم پاسخ به درمان، میزان دارو حدود ۲۵٪ افزایش داده می شد و این تطبیق تنها برای یک بار انجام شد. Mo دو بار در روز استفاده می شد و CFE در سه وعده به طور جداگانه پس از هر وعده ی غذایی مصرف می گردید.

نتایج اولیه

نتایج مطالعه شامل این موارد بود: (۱) بهبودی در تعداد دفع مدفوع در هفته، (۲) بهبودی در بی اختیاری دفع مدفوع در هفته، (۳) بهبودی در حالت





می دهد که چگونه بیماران در دو ستون برای آنالیز انتخاب شدند. خصوصیات پایه ی بیماران در دو گروه درمان شبیه بود (جدول ۱). سن بیماران بین ۴۹ تا ۱۳۲ ماه با میانگین (۲۱/۹ ± ۶۷/۷) ماه و میانه ی ۶۰ ماه بود. میانگین طول مدت یبوست (۲۴/۳۷ ± ۳۲/۵) ماه بود.

در این کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده با گروه کنترل شده در کودکان با یبوست، CFE موثر تر از Mo برای درمان FC بود.

هر دو دارو در تمامی معیارها موثر بودند. در معیارهای بی اختیاری مدفوع و وضعیت نگهدارنده ی مدفوع تفاوت قابل توجهی بین دو گروه وجود

به صورت میانگین با انحراف معیار یا درصد بیان گردید.

نتایج

از ژوئن تا سپتامبر سال ۲۰۱۱، ۲۳۵ بیمار برای یبوست ویزیت شدند. ۸۱ بیمار با یبوست عملکردی با ترکیب ۵۲ بیمار پسر (۶۴/۲٪) و ۲۹ دختر (۳۵/۸٪) به مطالعه وارد شدند که پس از اخذ رضایت آگاهانه به صورت تصادفی در دو گروه CFE یا Mo قرار گرفتند. تمام بیماران برای مدت سه هفته پیگیری شدند. آخرین ویزیت برای کل بیماران در سپتامبر ۲۰۱۱ انجام شد. شکل یک نموداری را نشان

آنالیز تأثیر (بهبود و عدم بهبود) با جمعیت Intent-to-treat (انتخاب همه ی کودکان به صورت تصادفی) انجام شد. تعداد دفعات دفع مدفوع، تعداد بی اختیاری مدفوع، ترشح روغن از مقعد، وضعیت نگهدارنده ی مدفوع، شدت درد و قوام مدفوع از داده های جمع آوری شده در طی پیگیری ها برآورد گردید. مقایسه ی بین داده های اولیه و داده های زمان پیگیری و بین هفته های اول، دوم و سوم پیگیری و داخل هر گروه نیز انجام شد. آنالیز آماری شامل تعیین میانگین ها، انحراف معیارها، Fishers exact test، t test، ANOVA، X² test در سطح ۵٪ تفاوت انجام گرفت. نتایج

		Before medication	First week	Second week	Third week
Defecation /w (±SD)	Cassia fistula	1.7(±1.3) ^{NS}	10.7(±6.4) ^c	11(±6) ^c	10.6(±5.7) ^c
	Mineral oil	2(±1.7)	5.8(±4.3)	5.8(±4.3)	6.1(±4.5)
Fecal Incontinence /w (±SD)	Cassia fistula	19.2 (±21.7) ^{NS}	4.9(±10.4) ^{NS}	3.9(±10.1) ^{NS}	3(±9.1) ^{NS}
	Mineral oil	16.6 (±18.7)	6.1(±11.5)	6.3(±11.8)	6.4(±11.1)
Retentive Posturing/w (±SD)	Cassia fistula	17.7 (±19.9) ^{NS}	6.8(±14.5) ^{NS}	6(±12.5) ^{NS}	4.1(±8.9) ^{NS}
	Mineral oil	15.3 (±17.7)	5.9(±9.6)	5.5(±9.9)	4(±8.8)
severity of pain (VAS) (±SD)	Cassia fistula	60.9(±21.5) ^{NS}	19.8(±17.8) ^a	9.5(±11.7) ^c	4.8(±8.5) ^c
	Mineral oil	58.1(±22.6)	31.5(±23.1)	24.8(±21.1)	20.1(±19.9)
consistency of stool (VAS) (±SD)	Cassia fistula	71.9(±11.9) ^{NS}	24.2(±21) ^c	16.2(±16.9) ^c	11.9(±16.8) ^{NS}
	Mineral oil	70(±15)	42.1(±22.8)	32.3(±24.2)	25.4(±22)
Acceptance and Tolerance (±SD)	Cassia fistula	-	2.8(±1.7) ^{NS}	2.5(±1.5) ^{NS}	2.2(±1.5) ^{NS}
	Mineral oil	-	2.7(±1.5)	2.4(±1.4)	2.4(±1.3)

/w: per week, VAS: Visual Analog Scale, NS: Not Significant, ^ap < 0.05 vs mineral oil, ^bp < 0.01 vs mineral oil, ^cp < 0.001 vs mineral oil.

Table 2 Outcome data of the children with functional constipation, in two groups of *cassia fistula* emulsion and mineral oil, before and after medication

	Number of present criteria/the total criteria of Rome III	BEFORE MEDICATION		FIRST WEEK		SECOND WEEK		THIRD WEEK	
		Cassia fistula	Mineral oil	Cassia fistula	Mineral oil	Cassia fistula	Mineral oil	Cassia fistula	Mineral oil
		(n=41)	(n=40)	(n=37)	(n=38)	(n=37)	(n=37)	(n=37)	(n=34)
Inside the criteria of Rome III	6/6	4	2	0	0	0	0	0	0
	5/6	11	9	0	4	1	2	1	3
	4/6	15	17	4	4	1	4	1	2
	3/6	9	6	4	7	1	8	0	5
(Not improved)	2/6	2	6	13	8	11	8	4	7
	1/6	-	-	8	8	10	9	12	8
	0/6	-	-	8	7	13	6	19	9
	Out of criteria (improved)								

Table 3 Comparison the effect of treatment in the children with functional constipation, in two groups of cassia fistula emulsion and mineral oil, before and after medication

درمان را ادامه ندادند. هم چنین یک دختر ۶۲ ماهه پس از دریافت Mo به خاطر عدم تحمل تب و عفونت های مجاری تنفسی فوقانی بعد از دو هفته، درمان را ادامه نداد.

میانگین پذیرش دارو در دو گروه تفاوت قابل توجهی نداشت (جدول ۲). سه بیمار (دو دختر ۵۹ و ۵۱ ماهه و یک پسر ۷۱ ماهه) در گروه CFE و دو بیمار (یک پسر ۷۱ ماهه و یک دختر ۸۱ ماهه) در گروه Mo به دلیل مزه از دریافت دارو امتناع کردند.

تنها یک بیمار (یک دختر ۵۲ ماهه) فاقد پیگیری بود. ارزیابی FC به صورت بالینی بود، اگرچه وی دارو را استفاده ننمود و به مرکز دیگر مراجعه کرد و برای رد بیماری هیدشیرونگ تحت آزمایش بیوپسی رکتوم قرار گرفت و برای او داروی پلی اتیلن گلیکول (PEG) آغاز شد.

بحث

فلوس در بیش از ده قرن در طب سنتی ایران مصرف و تجویز شده است^{۹،۱۰،۳۷،۳۹}. مهم ترین مواد موثر این گیاه آنتی اکسیدان های فنلی هم چون آنترا کینون ها، فلاونوئیدها و مشتقات فلاوان-۳-آل است^{۱۱}. اثر ملینی فلوس به خاطر آنتراکینون ها است که در گروه ملین های محرک قرار می گیرد^{۵،۲۷}.

در ۲۷ بیمار از ۳۸ بیمار با میانگین $21 \pm$ ۱۰ بار در هفته ی اول، در ۲۶ بیمار از ۳۷ بیمار با میانگین $23 \pm 10/8$ بار در هفته ی دوم و در ۲۲ بیمار از ۳۴ بیمار $(64/7\%)$ با میانگین $27/31 \pm 5/5$ بار در هفته ی سوم روی داد. این عارضه در گروه CFE مشاهده نشد. اسهال شایع ترین عارضه ی گروه CFE بود ۱۲ بیمار از ۳۷ بیمار (32%) در این گروه با دریافت میزان 0.1 g/kg/day این عارضه را داشتند که با کاهش 25% میزان در همه ی آن ها برطرف گردید. مدفوع شبیه خلط فقط دوبار در یک بیمار گروه CFE مشاهده گردید. افزایش ترشح بزاق در دو بیمار و سردرد در یک بیمار گروه Mo افتاد که پس از پایان مطالعه و قطع دارو برطرف گردید. درد شکم در سه بیمار هر گروه مشاهده گردید. هیچ کودک بیماری در گروه CFE به دلیل عارضه ی دارو از مطالعه کنار گذاشته نشد.

در گروه Mo چهار بیمار نتوانستند طول دوره ی درمان را کامل کنند. یک دختر ۶۶ ماهه به خاطر ترشح مواد روغنی از مقعد بیش از ۲۰ بار در روز پس از دو هفته، درمان را ادامه نداد^۲ و دو بیمار (یک پسر ۵۴ ماهه پس از دو هفته و یک دختر ۶۵ ماهه پس از یک هفته)، به خاطر عدم پاسخ به Mo نیز

نداشت، ولیکن بهبودی در دفعات دفع مدفوع، شدت درد و قوام مدفوع در گروه CFE به صورت قابل توجهی بیشتر بود. ترشح مواد روغنی از مقعد یک عارضه ی گروه Mo بود، ولیکن در گروه CFE چنین عارضه ای وجود نداشت. بنابراین عدم وجود این عارضه یکی از مهم ترین فواید درمان CFE نسبت به Mo است.

در یک مقایسه ی کیفی بین دو گروه، بهبودی (خروج از معیارهای FC) به صورت قابل توجهی در گروه CFE بهتر بود. جزئیات نتایج کیفی در شکل ۲ و ۳ و جدول ۲ نشان داده شده است. هم چنین براساس مقایسه ی کیفی بین دو گروه در هفته ی اول پیگیری 43% کودکان در گروه CFE و 39% کودکان در گروه Mo، بهبودی را نشان دادند این میزان ها در هفته ی دوم پیگیری به صورت 62% در گروه CFE و 41% در گروه Mo بود. بعد از هفته ی سوم پیگیری، میزان بهبودی به صورت قابل توجهی در گروه CFE بهتر بود، به طوری که 84% از بیماران از معیارهای FC خارج شدند. اما بهبودی در گروه Mo در هفته ی سوم پیگیری 50% بود ($P=0.002$). جزئیات در جدول ۳ نمایش داده شده است.

ترشح مواد روغنی از مقعد شایع ترین عارضه Mo (Mineral oil) بود. که

ماده ی Mo (Mineral oil) شایع ترین ملین از گروه لغزنده کننده است که شامل هیدروکربن های اشباع شده ی مشتق از مواد نفتی می باشد. Mo با مکانیزم پوشش و نرم کردن مدفوع و کاهش جذب کولونی آب مدفوع و تسهیل دفع مدفوع عمل می کند. Mo از نظر شیمیایی فعال نیست و عارضه ی جدی ندارد. ذات الریه لیوئیدی ممکن است در اثر اسپیراسیون Mo روی دهد. علت انتخاب Mo به عنوان گروه کنترل، اثبات تأثیر این دارو در مطالعات دیگر بود و این که مدت زمان زیادی است که در درمان FC استفاده می شده و عارضه ی جانبی کمی دارد. اگرچه یبوست یک مشکل شایع و مزمن است، ولیکن مطالعات کمی در مورد کودکان و مقایسه ی ملین های مختلف انجام شده است.^{۴۰} به ویژه در این زمینه مطالعه ی کارآزمایی بالینی با گروه کنترل دارونما وجود ندارد.^{۴۱} در یک مطالعه ی مقایسه ای که توسط Urgancy N و همکاران انجام گرفت، Mo در درمان ۴۰ کودک با یبوست موثرتر از لاکتولوز بود. اثر Mo سریع تر و عارضه ی جانبی آن نیز کمتر بود.^{۴۲} در مطالعه ی دیگر، حسن کریمی و همکاران Mo را با PEG در ۱۰۳ کودک با FC مقایسه نمودند. نتایج در گروه PEG بهتر بود، ولیکن تفاوت دو گروه قابل توجه نبود.^{۴۳} Martinez costa و همکاران Mo را همراه با سنا در ۶۲ کودک استفاده نمودند. نتایج رضایت بخش در ۳۲٪ کودکان در یک ماه بعد از درمان و در ۷۱٪ کودکان در ۳-۶ ماه بعد و در ۸۵٪^{۴۴} کودکان در ۶-۱۲ ماه پس از شروع درمان مشاهده شد. کارآزمایی بالینی در FC با ملین های گیاهی نادر است. سنا همراه با Mo در یک مطالعه

در ۸۵٪ کودکان بعد از ۶-۱۲ ماه موثر بوده است. ولیکن در مطالعه ی ما این میزان تأثیر پس از سه هفته درمان با فلوس به دست آمد. سنا (Cassia augustifolia) و فلوس (Cassia fistula) هر دو ملین هستند^{۴۵}، ولیکن استفاده ی طولانی مدت از سنا نسبت به فلوس با عوارض جانبی شایع تر و مهم تری همراه است.^{۴۵} اگرچه PEG یکی از داروهای انتخابی در درمان FC است، ولیکن مطالعات قطعی در این زمینه وجود ندارد. عطار و همکاران در سال ۱۹۹۹ میزان کمی از PEG ۳۳۵۰ را با لاکتولوز مقایسه نمودند. نتایج قطعی نبوده، ولیکن گفته شد که میزان کم PEG ۳۳۵۰ موثرتر و قابل تحمل تر از لاکتولوز است.^{۴۵} Vera Loening و همکاران در سال ۲۰۰۲، PEG را با MOM (شیر منیزیم) در ۴۹ کودک مقایسه نمودند. پس از ۱۲ ماه ویزیت، ۶۱٪ کودکان با درمان PEG و ۶۷٪ کودکان با درمان MOM بهبود یافتند.^{۴۶} در مطالعه ی دیگر آنها PEG را با MOM در ۷۹ کودک در مدت ۱۲ ماه مقایسه نمودند. تفاوت تأثیر بین دو گروه قابل ملاحظه نبود، ولیکن پذیرش PEG از MOM بهتر بود. در مطالعه ی دیگر PEG موثرتر از لاکتولوز بود. در دو کارآزمایی بالینی تصادفی شده، ترکیب PEG با الکترولیت در مقایسه با لاکتولوز در ۹۱ کودک به مدت ۸ هفته درمان و برای ۵۱ کودک در عرض ۳ ماه درمان موثرتر بود.^{۴۷} در مطالعه ی دیگر، PEG برای درمان ۷۵ کودک با FC استفاده شد. ۸۵٪ پس از یک دوره درمان ۲ ماهه و ۹۱٪ پس از یک دوره ی درمان ۱۱ ماهه بهبود یافتند. اگرچه تعریف و معیارهای واحدی

برای یبوست عملکردی وجود ندارد، ولیکن در این مطالعه از معیارهای Rome III برای ورود به مطالعه و اندازه گیری بهبود کیفی استفاده شد. برای اندازه گیری نتایج کمی مطالعه نیز از همین معیار استفاده گردید. ورود به مطالعه دارای سه مرحله ی توجیهی، پاک سازی روده ها از مدفوع با تنقیه با نرمال سایلین و درمان دارویی بود.^{۵۰} پیگیری یکی از نقاط قوت مطالعه بود که هر سه روز یک بار با والدین کودک تماس تلفنی گرفته می شد و درخصوص دفع مدفوع و دیگر مشکلات پزشکی سوال می شد. در این مرحله تنها یک بیمار بدون پیگیری بود. در این مطالعه امکان کورسازی وجود نداشت چرا که هر دو دارو از نظر مزه، رنگ و بو تفاوت داشتند و روش تجویز نیز متفاوت بود. به این دلیل که در این مطالعه فلوس برای اولین بار در کودکان استفاده می شد، در مورد مصرف و عوارض دارو دقت لازم به عمل آمد. موضوع دیگر برای ورود به این مطالعه، سن کودکان بود که به دلیل عدم اطمینان کافی از ایمنی دارو، سن بالاتر از ۴ سال انتخاب گردید و این امر باعث شد که تعداد زیادی از کودکان نتوانند وارد مطالعه گردند. به عبارت دیگر سن ورود به مطالعه باعث شد تمامی کودکان پیش از این توسط متخصص کودکان معاینه گردند. هرچند همگی دارو را دریافت نمودند، ولیکن اغلب آنان پاسخ مناسبی به درمان ندادند و پاسخ تعدادی از آن ها نیز نسبی بود. شاید اگر دارو در کودکان با سن پایین تر به عنوان اولین انتخاب استفاده می شد، پاسخ ها بهتر و میزان کمتری از دارو نیاز بود. در این مطالعه، هر دو گروه از نظر

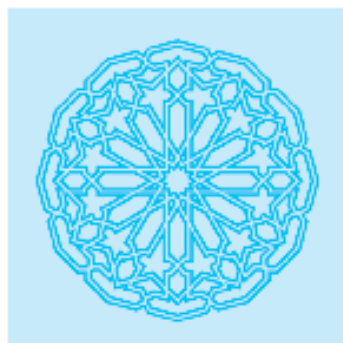
مشخصات پایه ای تطبیق داده شدند که شبیه دیگر مطالعات بود. ولیکن تنها بی اختیاری دفع مدفوع در مطالعات دیگر از ۸-۱۵ بار در هفته متغیر بود^(۴۰،۴۳،۴۶،۴۸،۵۱)، اما در مطالعه ی ما تا حدودی بالاتر است. توده ی مدفوعی یک عارضه ی بیوست طولانی مدت است، با این حال چون مرکز درمانی ما یک مرکز ارجاع پذیر بود، بیشتر کودکانی که در این مطالعه وارد شدند، علی رغم داشتن تاریخچه ی بیوست طولانی مدت از داروهای ملین نیز استفاده نموده بودند؛ بنابراین توده ی مدفوعی در این کودکان عارضه ی جدی نبود.

این موضوع استفاده از داروی فلوس به عنوان یک داروی جدید در درمان بیوست بود که باعث شد کمیته ی اخلاق اجازه ی تجویز بیش از سه هفته را ندهد. البته این دوره ی کوتاه پیگیری در مطالعات دیگر و در مورد داروهای دیگر نیز وجود داشت. به طور مثال این مدت برای PEG ۲ تا ۴ هفته^(۴۵،۴۷) و برای پره بیوتیک^(۵۲) چهار هفته و برای سلولز^(۵۳) ۲ هفته بود. مقایسه ی تاثیر و عوارض احتمالی در استفاده ی طولانی مدت از فلوس بایستی در مطالعات آینده بررسی گردد.

در این مطالعه، دوز دارویی 0.1 g/kg/day بود. به دلیل سابقه ی مصرف داروهای قبلی و احتمال مقاومت در بیماران نسبت به داروهای دیگر، دوز دارویی

نتیجه گیری

پیشنهاد می شود که CFE (امولسیون فلوس) برای درمان بیوست عملکردی کودکان استفاده گردد، هر چند برای ایمنی نیاز به تحقیقات بیشتری است. مقایسه ی این دارو با ملین های دیگر مانند سنا و PEG نیز توصیه می گردد.



REFERENCES

1. Young RK et al. Constipation in children. *N Engl J Med* 1998; 339: 1191-1199.
2. van der Blik AM, van den A. Tiesboer C, Tiesboer A. Abnormal digested contents: the result of abnormal dietary pattern? Diet and digested contents in children at 22 and 40 months of age. *Am J Clin Nutr* 1987; 44:166-170.
3. Young RK et al. PEG 3350. Polyethylene glycol 3350 without electrolytes for the treatment of functional constipation in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 39(2):236-239.
4. Smit J. Feline functional constipation in children: what is the solution? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 38(1):10-11.
5. Tait J et al. A. Monthly Discharge, Functional constipation in children. *Network Constipation Group*. *Arch Dis Child* 1997; 76:100-102.
6. Selvi T. NHF. Protocol of A meta-analysis and systematic review on the effect of probiotics in acute diarrhea. *Indian J Physio Occup Ther* 2012; 1(1):15-18.
7. van Tilburg WA, Nieuwenhuis JG, de Wit K, et al. Complementary and alternative medicine use and costs in functional bowel disorders: a six-month prospective study in a large IBD clinic. *Complement Altern Med* 2006; 12:389.
8. Kizilgözü H, Şenol M, Şenol M, Şenol M, Şenol M, Şenol M. Mixed-use introduction of natural materia medica effective in the treatment of constipation in Traditional Persian Medicine. *J Med Res* 2012; 2:357-361.
9. Avicenna. *Al-Qanun fi al-Tibb* (900-910 AD). In: *Al-Qanun fi al-Tibb*. Beirut: Al-Azhar Library; 2006:48-52.
10. Agha. *Qanun Sharafuddin Razi* 10th century AD. In: *Qanun fi al-Tibb*. Beirut: Al-Azhar Library; 2006:48-52.
11. Benouin T, Neergheen VS, Anusua G. Phytochemical constituents of Cassia fistula. *Adv Pharmacol Sci* 2006; 1(1):100-104.
12. Benouin T, Benouin VS, Neergheen VS. Bioassay of Cassia fistula. L. *Pharmacol Ther* 2006; 1(1):100-104.
13. Benouin T, Benouin VS, Neergheen VS, Neergheen VS. Antioxidant activities of phenolic, prenyl, and flavonoid components in extracts of Cassia fistula. *J Pharm Res* 2006; 1(1):100-104.
14. Benouin T, Benouin VS, Neergheen VS, Neergheen VS. Antioxidant activity of Cassia fistula (senna) flowers in a liver induced diabetic rats. *J Pharmacol Sci* 2006; 1(1):100-104.
15. Benouin T, Benouin VS, Neergheen VS, Neergheen VS. Protective effect of different parts of Cassia fistula on human umbilical vein endothelial cells against a protein-induced toxicity in vitro. *Pharmacol Sci* 2006; 1(1):100-104.

16. Bhalodia NR, Nariya PB, Acharya R, Shukla V. Evaluation of in vitro Antioxidant activity of Flowers of Cassia fistula Linn. *Int J PharmTech Res*. 2011; 3:589-599.
17. Pradeep K, Raj Mohan CV, Gobianand K, Karthikeyan S. Protective effect of Cassia fistula Linn. on diethylnitrosamine induced hepatocellular damage and oxidative stress in ethanol pretreated rats. *Biol Res* 2010; 43(1):113-125.
18. Bhakta T, Banerjee S, Mandal SC, Maity TK, Saha BP, Pal M. Hepatoprotective activity of Cassia fistula leaf extract. *Phytomedicine* 2001; 8(3):220-224.
19. Bhakta T, Mukherjee PK, Mukherjee K, Banerjee S, Mandal SC, Maity TK, et al. Evaluation of hepatoprotective activity of Cassia fistula leaf extract. *J Ethnopharmacol* 1999; 66(3):277-282.
20. Kalantari H, Jalali M, Jalali A, Mahdavinia M, Salimi A, Juhase B, et al. Protective effect of Cassia fistula fruit extract against bromobenzene-induced liver injury in mice. *Hum Exp Toxicol* 2011; 30(8):1039-1044.
21. Ali NH, Kazmi SJ, Fazl S. Modulation of humoral immunity by Cassia fistula and amoxy-cassia. *Rak J Pharm Sci* 2008; 21(1):21-23.
22. Senthil Kumar M, Sripriya R, Vijaya Raghavan H, Sehgal PK. Wound healing potential of Cassia fistula on infected albino rat model. *J Surg Res* 2006; 131(2):283-289.
23. Yadav R, Jain GC. Antifertility effect of aqueous extract of seeds of Cassia fistula in female rats. *Adv Contracept* 1999; 15(4):293-301.
24. Gupta M, Mazumder UK, Rath N, Mukhopadhyay DK. Antitumor activity of methanolic extract of Cassia fistula L: seed against Ehrlich ascites carcinoma. *J Ethnopharmacol* 2000; 72(1-2):151-156.
25. Sartorelli P, Carvalho CS, Reimao JQ, Ferreira MJ, Tempone AG. Antiparasitic activity of biochanin A, an isolated isoflavone from fruits of Cassia fistula (Leguminosae). *Parasitol Res* 2009; 104(2):311-314.
26. Govindarajan M, Jebanesan A, Pushpanathan T. Larvicidal and ovicidal activity of Cassia fistula Linn. leaf extract against filarial and malarial vector mosquitoes. *Parasitol Res* 2008; 102(2):289-292.
27. van Gorkom BA, de Vries EG, Karenbeld A, Kleibuker JH. Review article: anthranoid laxatives and their potential carcinogenic effects. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(4):443-452.
28. Bandia HP, Davis SH, Hopkins NE. Lipoid pneumonia: a silent complication of mineral oil aspiration. *Pediatrics* 1999; 103(2):19.
29. Benninga M, Candy DC, Catto-Smith AG, Clayder G, Loening-Baucke V, Di Lorenzo C, et al. The Paris Consensus on Childhood Constipation Terminology (PACCT) Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40(3):273-275.
30. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guinades E, Hyams JS, Staiano A, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders child/adolescent. *Gastroenterology* 2006; 130(5):1527-1537.
31. Philip BK. Parametric statistics for evaluation of the visual analog scale. *Anesth Analg* 1990; 71(6):710.
32. Dexter F, Chestnut DH. Analysis of statistical tests to compare visual analog scale measurements among groups. *Anesthesiology* 1995; 82(4):896-902.
33. Todd KH. Clinical versus statistical significance in the assessment of pain relief. *Ann Emerg Med* 1996; 27(4):439-441.
34. Kelly AM. The minimum clinically significant difference in visual analogue scale pain score does not differ with severity of pain. *Emerg Med J* 2001; 18(3):205-207.
35. Suzanne L. CBA. *PDR for herbal medicine*. Montvale, Bergen County: Medical Economics Company Inc; 2000.
36. Aghili SMH. In: *Makhsuzan: Af Advieh (19th century AD)*. Edited by Shams MR. Tehran: Tehran University publication; 2008:374.
37. Abohasan T. In: *Elaj al-Ahfall (10th century AD)*. Edited by Al-Haji HIA, Qhom Noor e Vahy; 2011:109.
38. Kermansh NIE. *Sharhe Asbab val-Alamat (15th century AD)*. In: *1st ed*. Edited by Institute ET. Qhom: Jalal al-Dirc; 2008:92-104.
39. Jorjani SE, et al. *Al-Aghraz al-Tibbia val Mabaheis al-Alaia (1042-1136 AD)*. In: University of Tehran; 2006:727-729.
40. Loening-Baucke V, Pashankar DS. A randomized, prospective, comparison study of polyethylene glycol 3350 without electrolytes and milk of magnesia for children with constipation and fecal incontinence. *Pediatrics* 2006; 118(2):528-535.
41. van Weing HM, Tabbers MM, Benninga MA. Are constipation drugs effective and safe to be used in children?: a review of the literature. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11(1):71-82.
42. Urganci N, Akyildiz B, Polat TB. A comparative study: the efficacy of liquid paraffin and lactulose in management of chronic functional constipation. *Pediatr Int* 2005; 47(1):15-19.
43. Hasan Karami MK, Parsa Nari. Polyethylene Glycol versus Paraffin for the Treatment of Childhood Functional Constipation. *Iran J Pediatr* 2009; 19(3):255-261.
44. Martinez-Costa C, Palao Ortuno MJ, Allaro Ponce B, Nunez Gomez F, Martinez-Rodriguez L, Ferre Franch I, et al. Functional constipation: prospective study and treatment response. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63(5):418-425.
45. Attar A, Lemann M, Fergusson A, Halphen M, Boutron MC, Flourie B, et al. Comparison of a low dose polyethylene glycol electrolyte solution with lactulose for treatment of chronic constipation. *Gut* 1999; 44(2):226-230.
46. Loening-Baucke V. Polyethylene glycol without electrolytes for children with constipation and encopresis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34(4):372-377.
47. Gremse DA, Hixon J, Crutchfield A. Comparison of polyethylene glycol 3350 and lactulose for treatment of chronic constipation in children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2002; 41(4):225-229.
48. Voskuil W, de Lorijn F, Verwijs W, Hogerman P, Heijmans J, Makel W, et al. PEG 3350 (Transipeg) versus lactulose in the treatment of childhood functional constipation: a double blind, randomised, controlled, multicentre trial. *Gut* 2004; 53(11):1590-1594.
49. Dupont C, Leluyer B, Maamri N, Morali A, Joye JP, Fiorini JM, et al. Double-blind randomized evaluation of clinical and biological tolerance of polyethylene glycol 4000 versus lactulose in constipated children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41(5):625-633.
50. Bautista Casasnovas A, Arguelles Martin F, Pena Quintana L, Polanco Allue I, Sanchez Ruiz F, Varela Calderon V. Guidelines for the treatment of functional constipation. *An Pediatr (Barc)* 2011; 74(1):51-e1-7.
51. van Dijk M, Bongers ME, de Vries GJ, Grootenhuys MA, Last BF, Benninga MA. Behavioral therapy for childhood constipation: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008; 121(5):e1334-e1341.
52. Bu LN, Chang MH, Ni YH, Chen HL, Cheng CC. Lactobacillus casei rhamnosus Lcr35 in children with chronic constipation. *Pediatr Int* 2007; 49(4):485-490.
53. Lu JP, Huang Y, Zhang Y, Wang XH, Shao CH. Clinical trial of cellulose in treatment of functional constipation in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2011; 13(5):377-380.

اثر بخشی و ایمنی زنجبیل در درمان تهوع و استفراغ دوران بارداری

Effectiveness and Safety of Ginger in the Treatment of Pregnancy-Induced Nausea and Vomiting

American College of Obstetricians and Gynecologists
Francesca Borrelli, PhD, Raffaele Capasso, PharmD, Gabriella Aviello, PharmD,
Max H. Pittler, MD, PhD, and Angelo A. Izzo, PhD

مترجم: دکتر مهدیه حاجی منفرد نژاد

باشد. یک مطالعه ی همراه و مطالعات مرتبط با کارآزمایی بالینی تصادفی که دارای دوره ی تعقیبی بودند، عدم بروز اثرات سوء قابل مشاهده در مادر یا جنین را نشان دادند.

هم چنین هیچ عارضه ی مضرى در طول درمان با زنجبیل در دوران حاملگی گزارش نشد.

نتیجه گیری: زنجبیل ممکن است در درمان تهوع و استفراغ دوران بارداری مفید باشد، ولیکن همراه بودن مطالعات مشاهده ای با تعداد بیشتر نمونه جهت تایید ایمنی زنجبیل مورد نیاز می باشد. تهوع و استفراغ دوران بارداری که از آن به اصطلاح ناخوشی صبح گاهی نیز یاد می شود، علائم شایعی در دوران بارداری هستند؛ به طوری که ۷۰-۸۵٪ و ۴۰-۵۰٪ از زنان باردار استفراغ را در دوران بارداری تجربه می کنند^{۱،۲}.

بار مالی وارد شده در کشور آمریکا برای درمان ناخوشی صبح گاهی، سالانه بیش از ۱۳۰ میلیون دلار تخمین زده می شود^{۳،۴}. به طور معمول، ناخوشی صبح گاهی در اولین یا دومین ماه بارداری

جهت بررسی ایمنی زنجبیل در دوران بارداری، همه ی یافته های بالینی که شامل مطالعات مداخله ای غیر کنترللی، گزارش موردی، مطالعات مشاهده ای و همه ی کارآزمایی های بالینی تصادفی هستند، مورد بررسی قرار گرفتند.

نتایج: شش مطالعه ی دوسویه کور کنترل شده ی تصادفی با جمعیت کل ۶۷۵ نفر شرکت کننده و یک مطالعه ی گذشته نگر - مشاهده ای همراه با تعداد ۱۸۷ نفر و دارای مشخصات مورد نظر برای ورود به این مطالعه آماده شدند. کیفیت روش تحقیق ۵ مورد از ۶ مطالعه ی کارآزمایی بررسی شده در حد عالی بود. ۴ مطالعه از این ۶ مطالعه با تعداد ۲۴۹ نفر، برتری زنجبیل را نسبت به دارونما نشان داده است و ۲ مطالعه ی باقی مانده با تعداد ۴۲۹ نفر شرکت کننده، نشان دهنده ی آن است که زنجبیل به اندازه ی داروهای مورد استفاده برای درمان تهوع و استفراغ دوران بارداری (ویتامین B6) در تسکین شدت تهوع و استفراغ موثر می

هدف: داروهای ضد تهوع مرسوم می توانند در دوره ی بحرانی جنینی در طی حاملگی خطر تراتوژنیسته را به همراه داشته باشند. بنابراین یک داروی ایمن و اثر گذار برای کنترل تهوع و استفراغ دوران بارداری مورد نیاز است. این مطالعه، یک بررسی نظام مند با هدف بررسی اثر بخشی و ایمنی مصرف زنجبیل در دوران بارداری برای درمان تهوع و استفراغ این دوران می باشد.

منبع اطلاعات: به دست آوردن داده های مورد نیاز با استفاده از سه منبع الکترونیکی جستجو انجام شده است (MEDLINE, EMBASE and Cochrane library).

فهرست منابع همه ی مطالعات به دست آمده نیز مورد بررسی قرار گرفت؛ از این جهت که منابع مرتبط و منتشر شده ی بیشتری در دسترس قرار گیرد.

روش مطالعه: جهت بررسی اثر گذاری زنجبیل تنها کارآزمایی های بالینی کنترل شده ی تصادفی دوسویه کور (RCTs) مورد مطالعه قرار گرفته است.



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



به نام Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE scoring system) استفاده می شود.^۱

بدحالی خانم ها در این ایام باعث استفاده از روش های مختلف درمانی مانند ویتامین ها، ترکیبات گیاهی، هومیوپاتی، درمان های فشاری و طب سوزنی شده است. ولیکن همیشه نگرانی در مورد تاثیرات سوء داروها روی جنین وجود دارد. هر دارویی که در دوران بارداری به خصوص در زمان ساخت اندام ها استفاده شود، لازم است از نظر تاثیرات تراتوژنیستی به طور کامل بررسی شده و مورد اعتماد باشد. در طب رایج برای درمان دارویی درموارد خفیف از ویتامین B6، فنتیازین ها و مهار کننده های گیرنده H1 استفاده می شود. مطالعه ی حاضر یک مطالعه مروری می باشد که توسط Borrelli و همکاران در سال ۲۰۰۵ به چاپ رسیده است. در این تحقیق که نتایج شش مطالعه ی کنترل شده ی تصادفی در مقایسه با دارونما یا ویتامین B6 را بررسی کرده، نشان داده شد که زنجبیل (Ginger) می تواند برای درمان حالت تهوع و استفراغ بارداری موثر و بی ضرر باشد.

برای بررسی تاثیرات یک دارو در بارداری مشکلات بیشتری وجود دارد. به این دلیل که از یک طرف تغییراتی که به طور فیزیولوژیک در بارداری ایجاد می گردد (مانند افزایش حجم خون، تغییر در پروتئین های پلاسما، زمان تخلیه ی معده، زمان عبور غذا در دستگاه گوارش) می تواند بر روی تعیین دوز دارو و پراکندگی دارو در بدن تاثیر داشته باشد. از طرف دیگر طراحی مطالعات دارویی در خانم های باردار به علت اشکالات اخلاقی و ترس از آسیب پذیری جنین در حال تکامل، بسیار مشکل انجام می گردد. لذا در اکثر موارد از مطالعات حیوانی کمک گرفته می شود. اگر یک عامل بتواند در حیوانات آزمایشگاهی نقص عضو ایجاد کند، ممکن است برای جنین انسان نیز مضر باشد. به خصوص اگر آن عامل بتواند در گونه های مختلف حیوانات به ویژه در پرمات ها و گونه های شبیه انسان تراتوژن باشد، احتمال بیشتری دارد که برای انسان هم مضر باشد. ولیکن متأسفانه همیشه نمی توان به مطالعات حیوانی اطمینان کرد. مثال بارز آن داروی تالیدومید است که گرچه مطالعات انجام شده بر روی چند گونه ی حیوانی اشکالی نشان

حالت تهوع و استفراغ، شکایت های شایعی در نیمه ی اول بارداری هستند. این علائم به طور معمول بین ۴-۸ هفته ی اول بارداری ظاهر می شوند و تا حدود ۱۶-۱۴ هفتگی ادامه می یابند. خانم ها اغلب بیشترین شدت حالت تهوع و استفراغ را صبح ها احساس می کنند، ولیکن به طور معمول در تمام طول روز ادامه می یابد. حدود ۷۵٪ از خانم ها در حاملگی این حالت را دارند و به طور متوسط ۳۵ روز ادامه می یابد. درمان های دارویی که در بارداری استفاده می شوند، بندرت می توانند علائم را به طور کامل برطرف کنند. خوردن وعده های غذایی کوچک تر ولی نزدیک تر به هم می تواند به این درمان کمک کند. در ۱-۳٪ افراد آن قدر استفراغ شدید می شود که می تواند کاهش وزن، دهیدراتاسیون، اختلال در سیستم اسید و باز و الکترولیت های بدن و کتوزیس ایجاد کند. به این حالت شدید hyperemesis gravidarum گفته می شود که با درمان های دارویی معمولی و تغییر رژیم غذایی قابل کنترل نمی باشد. حدود ۵-۸٪ از این خانم ها نیاز به بستری در بیمارستان پیدا می کنند. در این حالت اغلب آلكالوز ناشی از دفع HCL و هایپوکالمی ایجاد می شود. گاهی نیز اسیدوز در نتیجه ی عدم تحمل غذا و starvation طولانی دیده می شود. این شرایط در بعضی افراد به صورت موقت اختلال در کارکرد کبدی ایجاد می کند. بروز این امر را به سطوح بالای هورمون های بارداری و یا افزایش سریع آن ها در سرم مربوط می دانند. گرچه عامل اصلی ناشناخته است، ولی هورمون هایی مانند HCG (Human Chorionic Gonadotropin)، استروژن ها، پروژسترون ها، لپتین، هورمون های رشد جفتی، پرولاکتین، تیروکسین و هورمون های آدرنوکورتیکال را در بروز آن موثر می دانند. حتی نقش سیستم وستبولار و مسایل روحی-روانی نیز مطرح شده است. هیپرتیروئیدی، حاملگی مولار، دیابت، بیماری های دستگاه گوارش، عفونت H.pylori، آسم و جنین دختر، شدت بیماری را بیشتر می کنند. نوع شدید بیماری در بعضی نژادها یا خانواده ها بیشتر دیده می شود. برای تعیین دقیق درجه ی شدت بیماری، در این اواخر از یک سیستم درجه بندی

نداده بود، ولیکن متاسفانه برای انسان به طور شدیدی تراتوژن بوده و هزاران نوزاد با امبریوپاتی ناشی از آن متولد شده اند. به طور کلی ۳٪ از نوزادان در جامعه با مشکلات مادرزادی ساختمانی قابل تشخیص در زمان تولد به دنیا می آیند. در سن ۵ سالگی ۳٪ دیگر از آنومالی ها شناسایی شده و تا سن ۱۸ سالگی در ۸-۱۰٪ دیگر از افراد یک اشکال تکاملی یا فنکشنال کشف می شود. عامل ایجاد کننده در ۶۵٪ از ناهنجاری های زمان تولد ناشناخته باقی می ماند. ولیکن بر اساس گزارش CDC (Center for Drug Evaluation and Research) مصرف دارو، در کمتر از ۱٪ موارد عامل ایجاد کننده این اشکالات بوده است. برای مرتبط کردن بروز این نقایص با مصرف دارو و اثبات تراتوژن بودن آن از نظر علمی ضوابط خاص و دقیقی وجود دارد.^۲

در مورد گیاهان دارویی که سلامتی مصرف آن ها بوسیله ی FDA اثبات نشده است، اظهار نظر بسیار مشکل است؛ به ویژه این که کمیت و کیفیت موارد موثر آن ها اغلب ناشناخته است. مطالعات بسیار اندکی وجود دارد که تراتوژنیستی داروهای گیاهی را در انسان و یا حیوانات بررسی کرده باشد. اطلاعات ما در مورد عوارض ناشی از داروهای گیاهی محدود به گزارشات نادر مسمومیت های حاد می باشد. لذا به مادران باردار توصیه می شود که از مصرف موادی که بی خطری آن ها در بارداری اثبات

نشده، خودداری کنند.

در طب سنتی ایران نسبت به مادران باردار و داروهای مصرفی توسط آن ها حساسیت زیادی وجود داشته است و همیشه توصیه به عدم استفاده از دارو و تخفیف علایم با استفاده از رژیم های غذایی بوده است. زنجبیل، بومادران، ریحان، بابونه و نعنا در طب سنتی برای کاهش تهوع و استفراغ بارداری پیشنهاد شده است. از آن جایی که مطالعات دقیق علمی در این موارد وجود ندارد، پیشنهاد می گردد که برای تعیین تاثیرات تراتوژنیستی ناشی از آن ها مطالعات حیوانی دقیق با دوزهای مختلف مواد موثر انجام گردیده و پس از اثبات بی خطر بودن دارو ها با استفاده از سیستم های درجه بندی شدت عارضه، مطالعات تداخلی دوسویه کور (Double Blind Randomized Clinical Trial) مورد تاثیر هر یک از داروهای فوق با دوزهای مختلف در مقایسه با دارونما در انسان طراحی و اجرا گردد.

References:

- 1-Lacasse A, Rey E, Ferreira E, et al. Validity of a modified pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE) scoring index to assess severity of nausea and vomiting of pregnancy. AM J Obstet Gynecol 2008; 198:71.e1-71.e7.
- 2- Cunningham FG, Levono KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY: Teratology and medications that affect the fetus. In: Williams Obstetrics, 23rd Ed. New York: MC Graw-Hill; 2010; p.312-333.

شروع می شود و ممکن است تا ماه سوم بارداری نیز ادامه داشته باشد، گرچه در حدود ۲۰٪ از زنان باردار این تجربه را برای مدت طولانی تری دارند و ۲٪ تا پایان بارداری از آن در عذاب هستند. به علاوه گروه کوچک تری از زنان باردار (۳-۰/۳) نوع شدیدتری از ناخوشی صبح گاهی را تجربه می کنند که از آن به اصطلاح Hyperemesis Gravidarum یاد می شود.^۵

داروهای زیادی برای درمان ناخوشی صبح گاهی در دسترس می باشند^{۳،۶} ولیکن نگرانی راجع به تراتوژن بودن آن ها به خصوص در مورد مصرف در دوران بحرانی جنینی، استفاده از این داروها را محدود کرده است. در نتیجه بسیاری از زنان باردار از درمان های طبی مکمل و جایگزین استفاده می

کنند که این درمان ها شامل ویتامین ها، فرآورده های گیاهی، همیوپاتی، طب فشاری و طب سوزنی می باشد^{۷،۸،۹}. مطالعاتی که در این زمینه انجام شده، نشان دهنده ی آن است که شایع ترین داروهای طبیعی که برای درمان ناخوشی صبح گاهی استفاده می شوند زنجبیل، بابونه، نعناع فلفلی و برگ تمشک را شامل می شود که از میان همه ی این ها تنها زنجبیل مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفته است.^{۱۰}

زنجبیل (*Ginger or Zingiber officinale Roscoe*) به طور گسترده ای به عنوان طعم دهنده ی مواد غذایی مورد استفاده قرار می گیرد. هم چنین دارای کاربرد طبی است که از آن می توان به مواردی مانند درد معده، اسهال و تهوع اشاره

کرد^{۱۱،۱۲}. حدود ۲۰ نوع فرآورده از زنجبیل در آمریکا در دسترس است.^{۱۳} این گیاه در کشورهای اروپایی نیز قابل دسترس است. زنجبیل نخستین بار در سال ۱۹۹۷ در کشور آمریکا به صورت پودر فرآوری شده است.

با توجه به استفاده ی گسترده از زنجبیل به عنوان یک داروی ضد تهوع، ما در این مطالعه قصد بررسی تاثیر گذاری و ایمنی این فرآورده ی گیاهی را در درمان تهوع و استفراغ بارداری داریم.

منابع: جستجو جهت یافتن همه ی گزارش های بالینی در این زمینه انجام شد. از سه منبع الکترونیک MEDLINE, EMBASE and Cochrane library استفاده شد.

از کلید واژه های Ginger و *Zingiber officinale* استفاده

گردید و هیچ محدودیت زبانی در نظر گرفته نشد.

نقل قول و فهرست شناسی همه ی مطالعاتی که حتی در این سه منبع نبودند ولی مرتبط با موضوع بودند، نیز بررسی شد. به علاوه کارخانجاتی که زنجبیل را فرآوری می کردند و هم چنین همه ی سایت هایی که در مورد زنان باردار بودند، نیز مورد بررسی قرار گرفت.

انتخاب روش مطالعه: جهت بررسی و ارزیابی اثربخشی زنجبیل در درمان تهوع و استفراغ بارداری، تنها مطالعات دوسویه کور تصادفی و کنترل شده (RCT) که از شکل خوراکی زنجبیل برای درمان تهوع و استفراغ دوران بارداری استفاده می کردند، انتخاب شدند.

همه ی اطلاعات بالینی که از مطالعات مشاهده ای، گزارش موردی و مطالعات بالینی غیر کنترلی به دست آمدند، برای بررسی ایمنی زنجبیل مطالعه شدند. جهت بررسی کیفیت روش مطالعه ی مقالات از سیستم نمره دهی Jadad استفاده شد.^{۱۴}

همه ی مطالعات به صورت جداگانه مورد بررسی و ارزیابی مجدد قرار گرفتند. مغایرت هایی که در ارزیابی داده ها دیده شدند، نیز مورد بحث قرار گرفت. یک متا آنالیز واحد برای مطالعات در نظر گرفته شد، ولیکن به دلیل آن که از روش های مختلفی برای به دست آوردن داده ها استفاده شده بود و گروه های کنترل با هم متفاوت بودند، این کار امکان پذیر نبود.

نتیجه: در مجموع ۳۳ مطالعه به دست آمد^{۱۵-۴۷} که در نهایت ۶ مطالعه شرایط لازم را برای ورود به این مطالعه دارا بودند^{۱۵-۲۰} (نمودار شماره ی ۱). در ارزیابی که برای کیفیت روش مطالعه

ی مقالات انجام شد، ۵ مقاله از ۶ مقاله ی حاضر، بالاترین نمره را به دست آوردند. از میان ۶ مطالعه، ۴ مطالعه زنجبیل را با دارونما مقایسه می کرد^{۱۵،۱۷،۱۹} و دو مطالعه، مقایسه ی زنجبیل را با ویتامین B6 (به عنوان درمان استاندارد) نشان می داد^{۱۸،۲۰}. (جدول شماره ۱). نخستین مطالعه یک کارآزمایی بالینی دوسویه کور بود که در آن ۳۰ زن باردار که دچار تهوع و استفراغ شدید دوران بارداری بودند با سن حاملگی کمتر از ۲۰ هفته که نیاز به بستری در بیمارستان داشتند، شرکت کردند.^{۱۵} ۲۷ بیمار تا پایان مطالعه باقی ماندند. بیماران در دو گروه، زنجبیل (۲۵۰ میلی گرم) یا دارونما (۲۵۰ میلی گرم- لاکتوز) را به صورت ۴ بار در روز برای ۴ روز دریافت کردند. به مدت ۲ روز بیماران بدون دارو بودند و جای داروها را در دو گروه عوض کردند. هیچ داروی ضد تهوع دیگری نیز توسط بیماران مصرف نمی شد. نتایج مورد سنجش قرار گرفته شامل درجه ی تهوع و استفراغ، تغییر وزن بدن، اثرات سوء در بارداری و نتایج

بارداری بود. درجه ی تهوع و استفراغ با دو سیستم نمره دهی متفاوت سنجیده شد.

نتایج نشان دهنده ی آن بود که زنجبیل برای کاهش یا حذف علائم تهوع و استفراغ شدید بارداری موثرتر از دارونما بوده است.

در مطالعه ی دوم، اثر زنجبیل برای درمان ناخوشی صبح گاهی سنجیده شد.^{۱۶} ۷۰ خانم باردار با حالت تهوع، با یا بدون استفراغ در این مطالعه شرکت داشتند که ۶۷ نفر از آنان تا پایان مطالعه باقی ماندند. سن حاملگی شرکت کنندگان زیر ۱۷ هفته بود.

از یک هفته قبل از ورود به مطالعه بیماران هیچ داروی ضد تهوع دیگری مصرف نکرده بودند. بیماران در دو گروه، زنجبیل (۲۵۰ میلی گرم) یا دارونما را به صورت ۴ بار در روز برای ۴ روز دریافت کردند.

نتایجی که سنجیده شد شامل علائم تهوع، تعداد دفعات استفراغ، اثرات سوء احتمالی و نتیجه ی حاملگی مانند سقط، تولد زودرس، ناهنجاری های مادرزادی و مرگ بدو تولد بود. میزان

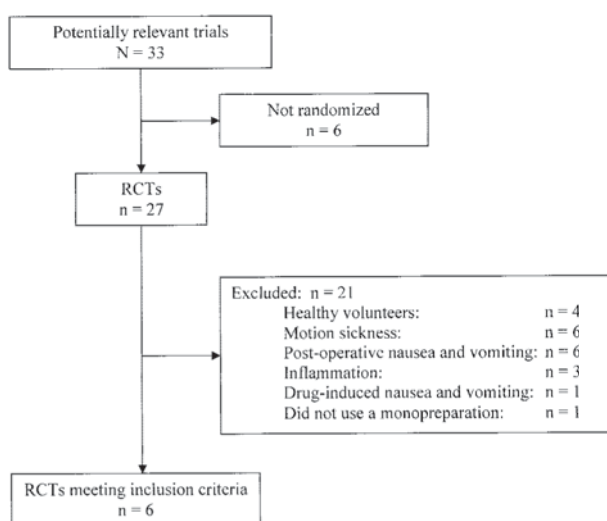


Fig. 1. Flowchart of studies included and excluded. RCTs, randomized controlled trials.

Borrelli. Ginger and Pregnancy. Obstet Gynecol 2005.

Study	JS	Design	NPS/NPE (Patient Treatment)	Period of Gestation (wk)	Ginger Dosage	Control Treatment (Dosage)	LT	Main Outcome Measures	Main Results
Fischer-Rasmussen, 1991 ¹⁵	3	Randomized double-blind cross-over trial	30/27 (14G, 13C)	• 20	250 mg 4 times daily	Placebo	4 d	Severity and relief of nausea and vomiting (4-point scoring system); change in body weight	Ginger was better than placebo in diminishing or eliminating the symptoms of hyperemesis
Vutysavanich, 2001 ¹⁶	5	Randomized double-blind trial	70/67 (32G, 35C)	• 17	250 mg 4 times daily	Placebo	4 d	Severity of nausea and vomiting (visual analogue scale and Likert scale); number of vomiting episodes; occurrence of side and adverse effects on pregnancy	Ginger was more effective than placebo in reducing the severity of nausea and vomiting; no adverse effect was detected
Keating, 2002 ¹⁷	5	Randomized double-blind trial	26/23 (13G, 10C)	• 12	250 mg 4 times daily	Placebo	2 wk	Duration and severity of nausea and vomiting (10-point scale)	Ginger was more effective than placebo in reducing nausea and stopping vomiting
Sripamote, 2003 ¹⁸	5	Randomized double-blind trial	138/128 (64G, 64C)	• 17	500 mg 3 times daily	Vitamin B6 (10 mg: 3 times a day) (30 mg)	3 d	Severity of nausea (visual analogue scale), number of vomiting episodes, and occurrence of adverse effects	Significant reductions of nausea score and vomiting episodes were observed in ginger and vitamin B6 groups
Willetts, 2003 ¹⁹	5	Randomized double-blind trial	120 (60G, 60C)	• 20	125 mg of ginger extract 4 times daily	Placebo (soy bean oil)	4 d	Nausea, vomiting, and retching (Rhodes Index); occurrence of side and adverse effects on pregnancy	Ginger was more effective than placebo in reducing nausea and retching; no effects on vomiting symptoms
Smith, 2004 ²⁰	5	Randomized double-blind trial	291/235 (120G, 115C)	• 8, • 16	350 mg 3 times daily	Vitamin B6 (25 mg: 3 times a day) (75 mg)	3 wk	Nausea, retching, and vomiting at days 7, 14, 21 (Rhodes Index, Form 2 ³); change in health status (MOS 36-Item Short Form Health Survey)	Ginger was as effective as vitamin B6 in reducing nausea, dry retching, and vomiting compared with baseline

JS, Jadad Score; NPS/NPE, number of pregnancies at the start of trial/number of pregnancies at the end of trial; LT, length of treatment; G, patients in the ginger group; C, patients in the control group; MOS, Medical Outcomes Study.

Table 1. Clinical Trials Reporting the Effectiveness of Ginger in Treatment of Pregnancy-Related Nausea and Vomiting

روی وزن مادر بررسی شد و نتایج بارداری مورد بررسی قرار گرفت. بعد از ۹ روز درمان، میزان تهوع ۷۷٪ در گروه مصرف کننده ی زنجبیل و ۲۰٪ در گروه دارو نما کاهش یافت. در روز ششم تعداد دفعات استفراغ ۶۷٪ در گروه مصرف کننده ی زنجبیل و ۲۰٪ در گروه دارو نما در روز متوقف شد. در مطالعه ی چهارم از ابتدا ۱۳۸ خانم باردار با سن حاملگی زیر ۱۷ هفته حضور داشتند که ۱۲۸ نفر مطالعه را به

ملاحظه ای داشت. مطالعه ی سوم یک کارآزمایی بالینی تصادفی و دو سویه کور شامل ۲۳ زن باردار بود که در سه ماهه اول بارداری دچار تهوع با یا بدون استفراغ بودند. بیماران در دو گروه مختلف، زنجبیل (۲۵۰ میلی گرم) یا دارو نما را به صورت ۴ بار در روز به مدت دو هفته دریافت کردند^{۱۷}. میزان تهوع و تعداد دفعات استفراغ به صورت روزانه ثبت می شد. تاثیر زنجبیل بر

درجه ی تهوع و تعداد دفعات استفراغ از ۲۴ ساعت قبل از ورود به مطالعه ثبت شده بود و از دو سیستم نمره دهی معیار شباهت دیداری (Visual analogue) و معیار لیکرت (likert Scale) استفاده شده بود. نتایج نشان دهنده ی آن بود که میزان علایم تهوع و تعداد دفعات استفراغ در گروهی که زنجبیل مصرف کرده بودند، نسبت به گروهی که دارو نما مصرف کرده بودند، کاهش قابل

پایان رساندند.^{۱۸}

بیماران از یک هفته پیش از ورود به مطالعه هیچ داروی ضد تهوع دیگری را مصرف نکرده بودند. در این مطالعه بیماران در دو گروه مختلف، زنجبیل (۵۰۰ میلی گرم) یا ویتامین B6 (۱۰ میلی گرم) را به صورت سه بار در روز دریافت کردند. نتایج مورد بررسی شامل تغییر در علائم تهوع یا تعداد دفعات استفراغ، بررسی عوارضی مانند گیجی، تپش قلب، سوزش سر دل و خشکی دهان بود؛ ولیکن تاثیر زنجبیل بر نتیجه ی حاملگی مورد بررسی قرار نگرفت. درجه ی تهوع و تعداد دفعات استفراغ از یک روز پیش از ورود به مطالعه و هم چنین ۳ بار در روز در طول مطالعه ثبت شد. نتایج نشان داد هر دو داروی مورد استفاده به صورت قابل ملاحظه ای باعث کاهش میزان تهوع و میزان دفعات استفراغ می شود و این کاهش یک روز پس از روز اول درمان قابل مشاهده بود.

در پنجمین مطالعه ی دو سویه کور تصادفی و کنترل شده، میزان تاثیر گذاری زنجبیل بر روی ۲۰ خانم باردار با سن حاملگی زیر ۱۷ هفته که مبتلا به ناخوشی صبح گاهی بودند، سنجیده شد.^{۱۹} بیماران در دو گروه مختلف، زنجبیل (۱۲۵ میلی گرم) یا دارونما را به صورت ۴ بار در روز به مدت چهار روز دریافت کردند. نتایج مورد بررسی شامل تکرر و مدت زمان علائم تهوع و تعداد دفعات استفراغ و اوغ زدن بود. نتایج ثانویه ی مورد بررسی شامل سن بارداری، وزن زمان تولد نوزاد و عوارض جانبی مانند سقط، مرگ جنین و آنومالی های مادرزادی و مرگ بدو تولد بود.

علایم از ۲۴ ساعت پیش از ورود به مطالعه و در طول زمان مداخله (۴ روز)

به صورت ۴ بار در روز و با استفاده از شاخص Rhodes ثبت گردید. نتایج نشان داد که کاهش واضحی در میزان تهوع و اوغ زدن گروه مصرف کننده ی زنجبیل وجود داشت. ولیکن در تعداد دفعات استفراغ تفاوت واضحی وجود نداشت.

در مطالعه ی ششم، ۲۹۱ زن باردار با سن حاملگی بین ۸ تا ۱۶ هفته شرکت داشتند که در دو گروه، زنجبیل (۳۵۰ میلی گرم) یا ویتامین B6 (۲۵ میلی گرم) را به صورت سه بار در روز برای سه هفته دریافت کردند.^{۲۰} به بیماران اجازه ی مصرف داروهای ضد تهوع دیگر داده شده بود، ولیکن اطلاعاتی راجع به اسم دارو یا دوز آن ها در دسترس نیست. نتایج شامل تغییر در میزان تهوع، اوغ زدن و دفعات استفراغ در روزهای ۷ و ۱۴ و ۲۱ با استفاده از شاخص Rhodes بود. میزان علائم بیماران ۳ روز پیش از شروع درمان نیز ثبت شده بود. نتایج ثانویه ی مورد بررسی شامل عوارض جانبی بر روی نتیجه ی حاملگی مانند خون ریزی، فشار بالا، پره اکلامپسی (Preeclampsia) و مرگ جنین یا نوزاد بود. نتایج نشان داد زنجبیل اثر مشابهی با ویتامین B6 در کاهش علائم تهوع، اوغ زدن و استفراغ دارد.

۵ مطالعه از ۶ مطالعه ی حاضر^{۱۵، ۱۶، ۱۸، ۲۰ و ۲۱} یک مطالعه ی همراه^{۲۱}، ایمنی زنجبیل را در دوران بارداری ثابت کردند. مواردی که پس از زایمان مورد بررسی قرار گرفت^{۱۵، ۱۶، ۱۹-۲۱} شامل خون ریزی، پره اکلامپسی، تولد زودرس و مرگ جنین بود که گزارشی مبنی بر وجود عوارض ذکر شده در زنان بارداری که زنجبیل مصرف کرده بودند، وجود ندارد. عوارض جانبی در ۴ مطالعه از ۶ مطالعه دیده شد که شامل

اسهال^{۱۶}، سردرد^{۱۶}، درد شکمی^{۱۶}، گیجی^{۱۸}، رفلکس^{۱۹} و سوزش سردل بود^{۱۶، ۱۸-۲۰}.

هم چنین مطالعات تعقیبی نشان داد^{۱۵، ۱۶، ۱۹، ۲۰} هیچ تفاوت معناداری در مورد سقط خود به خودی، مرگ جنین، زمان زایمان، سن بارداری و ناهنجاری های مادر زادی میان زنانی که زنجبیل مصرف کرده بودند و آنانی که ویتامین B6^{۲۰} یا دارونما^{۱۵، ۱۶} را به کار برده اند، وجود ندارد و نتایج مشابه جمعیت عادی زنان باردار می باشد.^{۱۸}

یک مطالعه ی همراه برای اثبات ایمنی زنجبیل مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه ۱۸۷ نفر از زنانی که در دوران بارداری خود زنجبیل مصرف کرده بودند و ۱۸۷ نفر از زنانی که داروهای ضد تهوع غیر تراژون مصرف کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند.^{۲۱}

میزان دوز، تعداد دفعات مصرف، زمان استفاده از زنجبیل و هم چنین شرح حال بارداری و اطلاعات دموگرافیک زنان باردار ثبت گردید. پس از زایمان، اطلاعاتی در مورد دوره ی بارداری، سلامتی نوزاد و جزییات استفاده از زنجبیل ثبت شد.

نتایجی که مورد بررسی قرار گرفت شامل آنومالی ها، درصد سقط خود به خودی یا درمانی، مرگ جنین، سن حاملگی در زمان سقط و وزن زمان تولد نوزاد بود. هیچ تفاوتی در دو گروه یافت نشد، تنها میزان وزن کم زمان تولد (وزن کمتر از ۲۵۰۰ میلی گرم) در گروه مصرف کننده ی زنجبیل ۱/۳٪ و در گروه دوم ۶/۴٪ بود.

۸ مورد تولد دوقلویی در گروه مصرف کننده ی زنجبیل یافت شد.

نتیجه گیری

این مقاله نشان دهنده ی آن است که زنجبیل ممکن است داروی موثر و ایمنی برای درمان تهوع و استفراغ دوران بارداری باشد. این نتایج، یافته های مطالعات پیشین را در این زمینه تایید می کند.^{۳،۴۸}

از ۶ مطالعه ی حاضر، ۲ مطالعه در استرالیا، ۲ مطالعه در تایلند، ۱ مطالعه در کانادا و ۱ مطالعه در دانمارک انجام شده است که تفاوت های جمعیتی و فرهنگی بین زنان شرکت کننده در این مطالعات را می توان به زنان باردار کل جهان تعمیم داد.

طبق سیستم نمره دهی Jadad^{۱۴} کیفیت مطالعات خوب تا عالی گزارش شد که شیوه ی دو سویه کور کردن مناسب، تصادفی کردن مناسب و روش های آماری مناسب از علل آن می باشد. در دو مطالعه، مقایسه ی ویتامین B6 و زنجبیل انجام گرفت که هر دو مطالعه نشان داد زنجبیل به اندازه ی ویتامین B6 در درمان ناخوشی صبح گاهی موثر است، اگر چه توجه به این نکته ضروری است که ویتامین B6 درمان موثر و کاملی برای این عارضه به شمار نمی آید.^۳

هم چنین تعدادی از مطالعات اثبات کردند که درمان با دارونما نیز می تواند در کاهش علائم تهوع موثر باشد^{۱۹،۴۹}. بنا بر دلایل ذکر شده لازم است با تردید به مطالعات مقایسه ای در این زمینه نگریست^{۱۸،۲۰}. هم چنین می بایست به این نکته توجه داشت که

۲۰٪ از بیماران در طول مطالعه از سایر داروهای ضد تهوع استفاده کرده اند.^{۲۰} در ۴ مطالعه ای که تاثیر زنجبیل را با دارونما مقایسه کرده اند^{۱۵،۱۷،۱۹} روش مطالعه به دلایل زیر دارای کیفیت بوده است:

- از داروی ضد تهوع دیگری استفاده نشده است^{۱۵،۱۷،۱۹}.

- پذیرش بیماران بررسی شده است^{۱۵،۱۷،۱۹}.

- میزان تغییرات علائم بیش از یک بار در روز ثبت شده است^{۱۶،۱۹}.

- میزان تهوع با دو مقیاس متفاوت اندازه گیری شده است^{۱۵،۱۶}.

یکی از مشکلات اصلی مطالعات Cross over این است که احتمال دارد داروی اول بر روی داروی دوم اثرگذار باشد^{۱۵}.

در کلیه ی مطالعات، زنجبیل به صورت ۳-۴ بار در روز به بیماران داده شده و این تعداد دفعات غیر وابسته به دفعات استفراغ یا تهوع بوده است. گرچه دوزهای مطالعات با هم تفاوت دارد، ولیکن در ۵ مطالعه از ۶ مطالعه ی مورد بررسی دوز کلی روزانه ثابت و به میزان یک گرم بوده است.

در مطالعه ی همراه و ۴ مطالعه ای که عوارض احتمالی را بر روی نتیجه ی حاملگی سنجیده اند^{۱۵،۱۶،۱۹،۲۱} عوارض جانبی مهمی دیده نشد که این نتایج با مطالعه بر روی حیوانات می تواند مشابه باشد^{۱۲}.

تنها در آزمایشگاه یک فعالیت موتاژنیک و جهشی در مورد عصاره ی

اتانولی زنجبیل گزارش شده است^{۵۰}. به نظر می رسد تعداد کم موارد مورد مطالعه و مدت زمان کوتاه تعقیب بیماران برای اطمینان از ایمنی زنجبیل کافی نباشد. در مطالعه ی همراه، در گروهی که زنجبیل مصرف می کردند وزن زمان تولد بالاتر بود و این نتیجه با نتایجی که از وزن نوزادان تولد شده از زنان دچار ناخوشی صبح گاهی به دست می آید، در تضاد است؛ زیرا به طور معمول این نوزادان وزن پایین تری دارند^{۵۱}. گرچه رابطه ی بین حالت تهوع و وزن زمان تولد تا کنون روشن نشده است^{۵۲،۵۳}، مکانیزم تاثیر زنجبیل در کاهش تهوع و استفراغ شناخته شده نیست.

ممکن است این امر ناشی از تاثیر مستقیم زنجبیل بر روی بهبود بی نظمی گوارشی در دوران بارداری یا به طور کلی اثر مستقیم آن بر روی دستگاه گوارش باشد^{۵۴}. ماده ی موثر احتمالی زنجبیل را به نام های جینجرول (Gingerols) و شوگال (Shogaols) می شناسند^{۵۵}.

در نتیجه با توجه به نتایج مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی و عدم وجود عوارض جانبی جدی، زنجبیل می تواند به عنوان درمان موثری در کنترل تهوع و استفراغ بارداری محسوب شود؛ گرچه مطالعات بیشتری جهت اطمینان کامل از ایمنی آن در دوران بارداری مورد نیاز می باشد.

REFERENCES

1. World Health Organization. *Guidelines for the management of common infectious diseases*. Geneva: WHO, 2002:44-61.
2. Gilman AD, Hill DA. Nausea and vomiting in pregnancy. *Am Fam Physician* 2003;68:12-8.
3. Jacob D, Young C. Interventions for nausea and vomiting during pregnancy. *Cochrane Database of the Cochrane Library*, Issue 4, 2008.
4. Asundi GL, Roth MA, Coleman S, Bradley U, Liu M, Anandkumar S, et al. The severity and risk of severe nausea and vomiting of pregnancy in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(suppl 5):S22-7.
5. Haxler P, Wladis D, Sheu D. Hypertensive disease during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:107-19.
6. Magese A, Massoni F, Korta C. Efficacy of ginger on nausea and vomiting and of infection by *Helicobacter pylori* in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(suppl 5):S4-11.
7. Akhter Marjory P. Aromatherapy for nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998;91:149-51.
8. Shugart L. Alternative therapies for nausea sickness. *Obstet Gynecol* 2000;95:104-10.
9. Fedyk T, Bach H, Grogan A, Smith M, Elmavar A. The use of CAM by women suffering from nausea and vomiting during pregnancy. *BMC Complement Altern Med* 2007;7:4.
10. Wilkinson JM. What do we know about herbal morning sickness treatment? A literature survey. *Midwifery* 2002;16:224-5.
11. Fungwey J, Steffenak S, Greenaway J. Ginger for pregnancy. *Adv Fam Pract* 1995;10:35-7.
12. Atwa M, Al-Hadi R, Marwan M, Fawzi I, Elham MS. Ginger in chemotherapy, chemical and pharmacological nausea. *Drug Metabol Pharmacokinet* 1994;10:19-23.
13. Updegraff J, Stephens JS, Grandolini S. *Herb Act: Phytotherapy's quick reference to herbal medicine*. New York: Raven, Springer-Verlag, 2001.
14. Jellard M, Moore M, Carroll J, Jackson C, Reynolds D, Vengopal M, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: the reporting quality of clinical trials (R-QUOT) study. *BMJ* 1996;312:117-121.
15. Fischer-Danovici M, Gjei S, Tich F, Assing H. Ginger treatment of hypertension gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:128-34.
16. Vijayarajulu T, Anand T, Rangar B. Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 2000;95:874-80.
17. Gilling A, Gao RW. Ginger symptoms in midwifery in early pregnancy. *Altern Ther Health Med* 2000;6:88-90.
18. Brownlie M, Leishman H. A randomized comparison of ginger and vitamin B6 in the treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *J Med Assoc Aust* 2000;182:819-23.
19. Vandenbroucke JP, Elm E, Altman DG. Effect of ginger treatment on pregnancy induced nausea: a randomized controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2003;43:139-44.
20. Smith G, Croxall C, Wilson K, Fournier R, McMillan V. A randomized controlled trial of ginger in treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;103:619-25.
21. Farhat G, Chaj A, Karam-Taheri L, Karam G, Taha M, Elmer A. Prospective comparative study of the safety and effectiveness of ginger for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy: published protocol. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1294-1300.
22. Longshaw J, Chou L, Yang C. The efficacy of ginger in prevention of nausea and vomiting in women with outpatient chemotherapy. *J Med Assoc Thai* 2008;96:244-50.
23. Lichtenhan LK, Mayer H, Joffe G, Teshkeles S, Hilpert W, Miller AM, et al. Ginger does not prevent postoperative nausea and vomiting after laparoscopic surgery. *Anesth Analg* 2000;90:99-101.
24. Madsen J, Fyfe J, and post M, S. and J. K. Effectiveness of ginger in the treatment of nausea and vomiting in patients with postoperative nausea and vomiting after general anesthesia. *Anesth Analg* 1998;87:905-9.
25. Green Z, Green L, Hummer L, Joffe G, Sorey Adams SA, Teshkeles G. A double-blind, randomized, controlled trial of ginger for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1995;80:144-50.
26. Phillips T, Ruggie S, Fournier RF, Zingales A. Ginger in the treatment of nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1999;88:219-3.
27. Jellard M, Fungwey J, Young J, Fyfe J, Chou L, Chou L. Ginger root, ginger rhizome, and ginger ginger root: postoperative nausea and vomiting after major gynecologic laparoscopy. *Anesth Analg* 2000;90:699-701.
28. Lim HC, Kim WM, Kim YH, Kim H, Han K, Chwang C. Effects of ginger on motion sickness and postoperative nausea and vomiting by oral administration. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;281:G481-9.
29. Rinaldi L, Porcari L. Randomized double-blind study comparing ginger (Zingiber officinale) with ginger rhizome in motion sickness. *Healthcare Adv Complementary Therapies* 1998;8:10-11.
30. Gaudin T. Motion sickness in children: results of a double-blind study with ginger. *Zentralblatt für innere Medizin*. *Healthcare Adv Complementary Therapies* 1999;9:102-3.
31. Schmitz K, Schmitz E, Bollen R, Schmitz A, Wink L. Comparison of seven commonly used agents for prophylaxis of seasickness. *J Travel Med* 2004;11:23-5.
32. Holtmann S, Clark AH, Schmitz E, Bollen R. The anti-motion sickness activity of ginger, an anti-nausea remedy with a short duration of action. *Aviation Space Environ Med* 1999;70:103-7.
33. Chou L, Fyfe J, Greenaway J, Fournier R. Ginger rhizome, ginger root and ginger rhizome in the treatment of seasickness. *Acta Otolaryngol* 1995;101:43-9.
34. Sargent J, Wood ML, Wood CD, Mine ME. Effects of ginger on motion sickness susceptibility and cognitive function. *Pharmacology* 2001;62:11-20.
35. Wood CD, Matira E, Wood MJ, Harris BR, Mine ME. Comparison of efficacy of ginger with vitamin B6 in motion sickness prophylaxis. *Aviation Space Environ Med* 1999;70:129-35.
36. Mawrey G. Ginger in the treatment of seasickness and postoperative nausea. *Lancet* 1982;1:1061-2.
37. Singer J, Gifford J, Gifford J, Yoon M. The effects of ginger (Zingiber officinale) on symptomatic gastroenteritis. *Gastroenterology* 2003;114:753-9.
38. Gilman AD, Marjory M. Effects of ginger rhizome on knee pain in patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:253-8.
39. Bickel H, Roderick A, Scherfing R, Weidner MS, Anderson LA, Hahn H, et al. A randomized, placebo-controlled, crossover study of ginger rhizome and ginger root in osteoarthritis. *Gastroenterology* 2003;125:112-12.

40. Gonlachanvit S, Chen YH, Hasler WL, Sun WM, Owyang C. Ginger reduces hyperglycemia-evoked gastric dysrhythmias in healthy humans: possible role of endogenous prostaglandins. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;307:1098-103.
41. Verma SK, Bordia A. Ginger, fat and fibrinolysis. *Indian J Med Sci* 2001;55:83-6.
42. Janssen PL, Meyboom S, van Staveren WA, de Vegt F, Katan MB. Consumption of ginger (*Zingiber officinale* roscoe) does not affect ex vivo platelet thromboxane production in humans. *Eur J Clin Nutr* 1996;50:772-4.
43. Phillips S, Hutchinson S, Ruggier R. *Zingiber officinale* does not affect gastric emptying rate: a randomised, placebo-controlled, crossover trial. *Anaesthesia* 1993;48:393-5.
44. Grontved A, Hentzer E. Vertigo-reducing effect of ginger root: a controlled clinical study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1986;48:282-6.
45. Pace JC. Oral ingestion of encapsulated ginger and reported self-care actions for the relief of chemotherapy-associated nausea and vomiting. *Diss Abstr Int* 1987;47:3297-B.
46. Bordia A, Verma SK, Srivastava KC. Effect of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) and fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) on blood lipids, blood sugar and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1997;56:379-84.
47. Meyer K, Schwartz J, Crater D, Keyes B. *Zingiber officinale* (ginger) used to prevent 8-Mop associated nausea. *Dermatol Nurs* 1995;7:242-4.
48. Ernst E, Pittler MH. Efficacy of ginger for nausea and vomiting: a systematic review of randomized clinical trials. *Br J Anaesth* 2000;84:367-71.
49. Koren G. Appraisal of drug therapy for nausea and vomiting of pregnancy. I. The placebo effect: methodological and practical considerations. *Can J Clin Pharmacol* 2000;7:135-7.
50. Nagabhushan M, Amonkar AJ, Bhide SV. Mutagenicity of gingerol and shogaol and antimutagenicity of zingerone in *Salmonella*/microsome assay. *Cancer Lett* 1987;36:221-33.
51. Zhou Q, O'Brien B, Relyea J. Severity of nausea and vomiting during pregnancy: what does it predict? *Birth* 1999;26:108-14.
52. Pirisi A. Meaning of morning sickness still unsettled. *Lancet* 2001;357:1272.
53. Sherman PW, Flaxman SM. Nausea and vomiting of pregnancy in an evolutionary perspective. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(suppl):S190-7.
54. Jednak MA, Shadigian EM, Kim MS, Woods ML, Hooper FG, Owyang C, et al. Protein meals reduce nausea and gastric slow wave dysrhythmic activity in first trimester pregnancy. *Am J Physiol* 1999;277:G855-61.
55. Kawai T, Kinoshita K, Koyama K, Takahashi K. Anti-emetic principles of *Magnolia obovata* bark and *Zingiber officinale* rhizome. *Planta Med* 1994;60:17-20.

Address reprint requests to: Francesca Borrelli or Angelo A. Izzo, Department of Experimental Pharmacology, University of Naples Federico II, Via D. Montesano 49, 80131 Naples, Italy; e-mail: franborr@unina.it.



هم آوری چای سبز بر وزن بدن، چربی ها و پروکسیداسیون چربی در افراد چاق مبتلا به سندرم متابولیک اثر می گذارد

Green Tea Supplementation Affects Body Weight, Lipids and Lipid Peroxidation in Obese Subjects with Metabolic Syndrome

Journal of the American College of Nutrition(2010)

Arpita Basu, PhD, RD, Karah Sanchez, MS, RD, Misti J. Leyva, MS, RD, Mingyuan Wu, MD, PhD, Nancy M. Betts, PhD, RD, Christopher E. Aston, PhD, Timothy J. Lyons, MD, FRCP

مترجم: دکتر فاطمه امینی

هدف: مقایسه ی اثرات هم آوری نوشیدنی یا عصاره ی چای سبز با گروه کنترل بر روی وزن بدن، قند و الگوی چربی، بیومارکرهای استرس اکسیداتیو و معیارهای سلامتی در افراد مبتلا به سندرم متابولیک

نوع مطالعه: تصادفی، آینده نگر، کنترلی

تنظیم کننده: مرکز عمومی تحقیقات بالینی (GCRC) در مرکز بهداشت دانشگاه اکلاهما (OUHSC)

موضوع: ۳۵ فرد چاق و مبتلا به سندرم متابولیک که در سن و جنس با هم تطبیق داده شدند، به صورت سه تایی تقسیم شده و به طور تصادفی به صورت گروه کنترل (۴ فنجان آب در روز)، چای سبز (۴ فنجان در روز) یا عصاره ی چای سبز (۲ کپسول و ۴ فنجان آب در روز) برای ۸ هفته در آمدند. گروه های عصاره و نوشیدنی چای سبز مقدار مساوی از ترکیب اپی گالوکاتشین ۳ گالات که از ترکیبات فعال چای سبز است را مصرف نمودند.

روش ها: عوامل وابسته به بحث اندازه گیری بدن انسان (Anthropometric)، فشار خون، قند و چربی ناشتا، اندازه ی ذرات چربی پایه با روش تشدید مغناطیسی هسته ای (Nuclear Magnetic Resonance-NMR)، فاکتورهای سلامتی، بیومارکرهای استرس اکسیداتیو (LDL) اکسیده، میلوپرکسیداز (MPO)، مالوندیالدهید و هیدروکسی نونال ها (MDA و HNE) و کاتشین های آزاد پلاسما در زمان غربال گری و در چهارمین و هشتمین هفته ی مطالعه، مورد ارزیابی قرار گرفتند.

نتایج: مقایسه ی دو به دو نشان داد نوشیدنی و عصاره ی چای سبز باعث کاهش معنی دار در وزن بدن و شاخص توده ی بدنی (BMI) در مقابل گروه کنترل در هشتمین هفته ی مطالعه می شود ($-2.5 \pm 0.7 \text{ Kg}$, $P < 0.01$, -1.9 ± 0.6 , $P < 0.05$). نوشیدنی چای سبز یک روند کاهشی را در کلسترول LDL و نسبت LDL/HDL در مقابل گروه کنترل ($P < 0.1$) نشان داد. هم چنین نوشیدنی چای سبز به طور معنی داری MDA و HNE ($-3.9 \pm 0.06 \mu\text{m}$, $p < 0.0001$) را در مقابل گروه کنترل کاهش داد. مشخص شد که کاتشین های آزاد پلاسما در گروه های نوشیدنی و عصاره ی چای سبز در مقابل گروه کنترل در زمان غربال گری و در هشتمین هفته ی مطالعه، نشانه ی فراهمی زیستی همان کاتشین های چای سبز را دارد.

نتیجه گیری: مصرف نوشیدنی چای سبز (۴ فنجان در روز) یا عصاره ی آن (۲ کپسول در روز) به مدت ۸ هفته به طور معنی داری وزن بدن و شاخص توده ی بدنی را کاهش می دهد. کاهش بیشتر پروکسیداسیون چربی در گروه نوشیدنی چای سبز در مقابل گروه کنترل نقش فلاونوئیدهای چای سبز را در بهبود تظاهرات سندرم متابولیک در افراد چاق پیشنهاد می دهد.



دکتر زهره مظلوم
دکترای تخصصی علوم تغذیه
دانشیار گروه تغذیه ی بالینی دانشکده ی
بهداشت و تغذیه
دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دیدگاه

مقدمه

چای سبز به طور سنتی در چین مورد استفاده قرار می گیرد. اما در سال های اخیر به دلیل دارا بودن اثرات محافظت قلبی-عروقی و کاهش وزنی، از نظر علمی مورد توجه قرار گرفته است.^{۱-۳} اثرات آنتی اکسیدان و ضد چاقی چای سبز با محتوای کاتشین های آن در ارتباط است: اپیگالو کاتشین گالات (EGCG) ۴۸-۵۵٪، اپیگالو کاتشین (EGC) ۹-۱۲٪، اپیکاتشین گالات (ECG) ۹-۱۲٪، اپی کاتشین (EC) ۵-۷٪. EGCG از نظر دارویی بیشترین مقدار و موثرترین کاتشین است.^۴

مطالعات اپیدمیولوژیک در کشورهای آسیایی نشان داده که مصرف مزمن چای سبز به طور قابل توجهی با کاهش خطر بیماری های قلبی-عروقی همراه است.^{۵-۸} مطالعات مکانیزمی نشان می دهد که کاتشین های چای سبز اکسیداسیون LDL^۹، تولید سوپراکسید^{۱۰}، تکثیر سلول های صاف عروقی^{۱۱}، جذب کلسترول و سطح سرمی کلسترول^{۱۲،۱۳}، گلوکز سرمی^{۱۴}، تشکیل ضایعه ی آئورت^{۱۵} و فشارخون سیستمیک و دیاستولیک^{۱۶} را به طور قابل ملاحظه پایین می آورد. در نتیجه موجب کاهش فاکتورهای خطر ساز آترواسکروز و فشار خون می شود.

کارآزمایی های بالینی محدودی نیز کاهش استرس های اکسیداتیو را در افراد سیگاری و سالم که چای سبز مصرف نموده اند، نشان داده است.^{۱۷-۲۱} هم چنین کاهش مقاومت به انسولین و کاهش HbA1C را در افرادی که در آغاز دیابت هستند و آن هایی که مدتی است مبتلا به دیابت شده اند، نشان می دهد.^{۲۲،۲۳} اغلب این مطالعات که در بین مصرف کنندگان مداوم چای سبز در

علاوه بر خواص آنتی اکسیدانی، چای سبز یک ترموژن بسیار خوب می باشد. به طوری که پژوهش گران، چای سبز را به عنوان یک عامل افزایش متابولیسم و در نتیجه کاهش وزن معرفی می کنند. این ماده از همین خواص آنتی اکسیدانی استفاده کرده و به عنوان یک ماده ی طبیعی مورد استفاده در کاهش چربی های خون، فاکتورهای التهابی و استرس اکسیداتیو مصرف می شود.

بیشتر محققین چای سبز را به عنوان عامل افزایش متابولیسم و موثر در کاهش وزن معرفی می کنند. مطالعه ی حاضر که در مجله ی معتبر Journal of American College of Nutrition به چاپ رسیده است، یک کارآزمایی بالینی بسیار جالب می باشد که نقش چای سبز را در کاهش وزن، چربی خون، قند خون و استرس اکسیداتیو در افراد چاق به بحث کشیده است. اگر چه جای توضیحات مکانیزم عمل این ماده در کاهش وزن و چربی خون و استرس اکسیداتیو در این مقاله خالی است، اما کماکان دارای نکات بسیار مفید و جالب توجه می باشد.

چاقی مهم ترین بیماری تغذیه ای است که نه تنها در کشورهای پیشرفته بلکه در کشورهای در حال توسعه نیز با سرعت قابل ملاحظه ای رو به افزایش است. عوارض ناشی از چاقی می تواند در بروز بسیاری از بیماری ها از جمله دیابت نوع ۲، بیماری های قلب و عروق، هیرتانسیون، هایپرلیپیدی، ایجاد سنگ صفراوی، مشکلات ریوی و مغزی، استئوآرتریت و بعضی از سرطان ها نقش داشته باشد. برای کاهش عوارض ناشی از چاقی در وهله ی اول پیشگیری و در مرحله ی بعد درمان آن ضروری است. در درمان چاقی، نه تنها کاهش وزن بلکه کنترل وزن حایز اهمیت می باشد. برای رسیدن به این مهم بایستی بین دریافت و مصرف انرژی تعادل وجود داشته باشد. تنظیم تعادل انرژی فرآیندی بسیار پیچیده است و عوامل مختلف ژنتیکی، هورمونی، عصبی، رفتاری و اجتماعی در آن دخالت دارد. کنترل وزن با کنترل دریافت انرژی انجام می شود. کنترل دریافت انرژی به عوامل تنظیمی کوتاه و بلند مدت نیز بستگی دارد. رژیم درمانی، افزایش فعالیت فیزیکی، اصلاح رفتار و سبک زندگی، افزایش متابولیسم پایه ی بدن، دارو درمانی و جراحی از روش های مختلف درمان چاقی است.

چای سبز به دلیل داشتن موادی چون کاتشین، خواص آنتی اکسیدانی بسیار بالایی دارد. به طوری که بعضی از مطالعات نشان داده اند که خواص آنتی اکسیدانی این ماده حتی بیش از ویتامین C و E می باشد.

مردان و یا کمتر از 50 mg/dl در HDL (5، mg/dl < 40 mg/dl در زنان.

معیارهای آنتروپومتریک، فشارخون، بیومارکرهای استرس اکسیداتیو بررسی کردیم.

افراد و روش ها

بین ژانویه ی سال ۲۰۰۷ و دسامبر ۲۰۰۸، ۴۱ نفر با سندرم متابولیک وارد مطالعه ای در مرکز عمومی تحقیقات بالینی در مرکز بهداشت دانشگاه اکلاهوما شدند. شرکت کننده ها از طریق فرستادن آگهی به ایمیل آن ها در مرکز بهداشت دانشگاه اکلاهوما ثبت نام شدند. هر کدام از ثبت نام شدگان اولیه، یک غربال گری تلفنی پیش از غربال گری حضوری داشتند. در غربال گری تلفنی افراد دارای مشخصات زیر از مطالعه خارج شدند: سن زیر ۲۱ سال، دارای بیماری زمینه ای مانند دیابت، سرطان، بیماری قلبی، دچار اختلال های کبدی و کلیوی، تیروئید، هماتولوژیک (Hb, WBC, Plt)، زنان باردار یا شیرده، مصرف کنندگان بیش از یک گرم در روز آنتی اکسیدان روغن ماهی، سیگاری ها و افراد مبتلا به مصرف الکل اما در یک وضعیت پایدار.

سپس در غربال گری حضوری، افرادی که معیار وجود سندرم متابولیک را داشتند، وارد مطالعه شدند. همان طور که در راهنمای پانل درمان بزرگسالان (Adult Treatment Panel III (ATP III) این سندرم به صورت زیر تعریف شده است^{۳۱}: افرادی که ۳ تا ۵ از مشخصه ی زیر را داشته باشند: (۱) دور کمر ≤ 102 cm در مردها و یا ≤ 88 cm در زن ها، (۲) فشار خون $\leq 130/85$ (۳، ۴) $FBS \geq 100$ mg/dl، $TG \leq 150$

کشورهای آسیایی انجام شده^{۱۷،۱۸،۲۲،۲۳} یا اندازه ی نمونه ی آن کوچک است یا مدت مطالعه کوتاه بوده^{۱۸،۲۰}، یا این که چای سبز در ترکیب با رژیم کم چربی استفاده شده^{۲۱} و یا ترکیب چای سبز آن در ایالات متحده یافت نمی شود^{۲۰،۲۳}.

با یک افزایش پرسروصدا در شیوع چاقی و سندرم متابولیک در ایالات متحده^{۲۴،۲۵}، استفاده از درمان های تغذیه ای از قبیل مکمل های تغذیه ای برای کاهش وزن^{۲۶} افزایش یافته است. سندرم متابولیک مجموعه ای از عوامل خطر زیر را به همراه دارد: دیس لیپیدمی آتروژن (HDL پایین و TG بالا)، گلوکز ناشتای مختل، HTN، چاقی مرکزی، افزایش خطر استرس های اکسیداتیو، دیابت و بیماری های قلبی-عروقی^{۲۷}.

رژیم غذایی و ورزش باعث بهبود موارد زیر می شود: استرس های اکسیداتیو، حساسیت به انسولین، فاکتورهای خطر ساز آترواسکلروز در سندرم های متابولیک^{۲۸}.

کارآزمایی های بالینی انتخابی در افراد چاق و اضافه وزن دار نشان داده کاتشین های چای سبز باعث کاهش توده ی چربی بدن، کاهش وزن و حفظ آن می شود، البته به شرطی که دوز کاتشین در محدوده ی ۲۵۰-۷۵۰ mg استفاده شود^{۲۹،۳۰}.

جهت بررسی این فرضیه که آن نوع چای سبز که از نظر تجاری در آمریکا قابل دسترسی است، باعث کاهش وزن، کاهش گلوکز و چربی ناشتا، کاهش استرس های اکسیداتیو در سندرم های متابولیک می شود یا خیر، مطالعه ای روی ۳۵ مرد و زن دچار سندرم متابولیک انجام دادیم و اثر کاتشین های چای سبز را بر

طراحی مطالعه

به منظور محاسبه ی تاثیر سن و جنس بر روی متغیرهای مورد مطالعه، شرکت کننده هایی که از نظر سن (± 5 سال) و جنس مطابقت داشتند، به صورت سه تایی تقسیم شدند. به این ترتیب که اولین فرد ثبت نامی را ملاک قرار



دادند و فرد دوم و سوم را طوری انتخاب کردند که از نظر سن و جنس با او تطابق داشته باشند. به همین ترتیب ادامه داده شد و سه ردیف از سه تایی ها به دست آمد.

سپس به طور تصادفی به یک گروه چای سبز (۴ فنجان در روز) به گروه دیگر عصاره ی چای سبز (۲ کپسول، ۴ فنجان آب) و به ردیف آخر به عنوان گروه کنترل ۴ فنجان آب در روز داده شد. در هفته های ۲، ۴، ۶، ۸ افراد گروه های کنترل

و عصاره ی چای سبز برای ویزیت مراجعه کردند و گروه نوشیدنی چای سبز ملاقات روزانه با مرکز تحقیقات بالینی برای دریافت نوشیدنی چای

شرکت کننده ها گفته می شد که چای مصرفی بعدی را نباید دوباره گرم کنند و به طور مستقیم از همان ظرف بنوشند. واحد تغذیه ی زیستی در مرکز تحقیقات، چای سبز را آماده و پذیرش بیمار را بررسی می کردند.

شرکت کننده های گروه عصاره ی چای سبز روزانه به اندازه ی ۴ فنجان آب از ظرف محتوی دریافتی مصرف می کردند و به اندازه ی ۲ هفته کپسول چای سبز دریافت می نمودند. به آن ها آموزش داده می شد که ۲ کپسول را روزانه صبح و عصر با فاصله ۶-۸ ساعت مصرف کنند. پذیرش آن ها با شمردن تعداد کپسول ها کنترل می شد. برای شرکت کننده های گروه کنترل یک ظرف محتوی آماده شد که بتوانند روزانه ۴ فنجان آب روزانه از آن بنوشند. از همه ی افراد خواسته شد از مصرف هر نوع چای سبز، غیر از مورد مطالعه خودداری کنند و روش زندگی خود را (رژیم غذایی و فعالیت فیزیکی)

تغییر ندهند. از افراد خواسته شد رژیم غذایی سه روزه ی خود را در زمان غربال گری و در چهارمین و هشتمین هفته ی مطالعه ثبت و نگهداری کنند. به منظور ثبت رژیم، برخی از فرم ها و دستورالعمل ها در مرکز تحقیقات ارایه شد. به محض تایید صلاحیت، افراد برای شرکت در مطالعه و پیش از گروه بندی همه ی آن ها برای ثبت

تازه داشتند. این موضوع برای اطمینان از تداوم درمان انجام می شد. افراد گروه چای سبز هنگام صبح در محل مرکز تحقیقات بالینی ۲ فنجان چای سبز مصرف می کردند و ۲ فنجان دیگر در یک ظرف محتوی آماده شده و از آن ها خواسته می شد حداقل ۶ الی ۸ ساعت بعد مصرف کنند. به

واحد های غذایی مصرفی، با استفاده از ظروف و مدل های غذا آموزش دیدند. به منظور عدم تاثیر ملاقات روزانه ی گروه چای سبز در مقابل ملاقات هفتگی گروه کنترل و عصاره ی چای سبز در نتیجه ی کار، به کارمندان مرکز تغذیه ی زیستی دستور داده شد که با شرکت کنندگان در مورد موضوع وزن و تغذیه صحبت نکنند. از شرکت کننده ها نیز خواسته شد تا با کارکنان مرکز به بحث نپردازند. به افراد در طول ملاقات های پیگیری پاداش داده می شد.

جهت مقایسه ی اثرات نوشیدنی چای سبز و عصاره ی آن در برابر آب، قادر به مخفی کردن مداخلات از شرکت کننده ها نبودیم. ولیکن پرستاران، کارکنان آزمایشگاه، کارمندان مرکز تحقیقات از این امر بی اطلاع بوده و در جریان ارزیابی آزمایشگاهی و اندازه گیری ها قرار نگرفتند.

در زمان غربال گری و در هفته ی ۴ و ۸ مطالعه ۴۵ سی سی خون ناشتا و فشار خون فاکتورهای وابسته به اندازه ی وزن بدن انسان گرفته شد. نمونه ی ناشتا برای انسولین، قند و چربی و فاکتورهای سلامتی مانند پروتئین تام، آلبومین، الکترولیت ها، تست خون شناسی و تست های کبد، کلیه و تیروئید، کاتشین های آزاد و بیومارکرهای استرس اکسیداتیو بررسی شد.

عصاره ها و چای سبز

کیسه ی چای سبز از شرکت RC Bigelow خریداری شد. چهار عدد کیسه ی چای سبز بدون کافئین در ۴ فنجان آب جوش برای ۱۰ دقیقه انداخته شد. شکر یا شیر به چای اضافه نشد، ولیکن شیرین کننده ی مصنوعی



	Green Tea ² (4 cups)	Green Tea Extracts ² (2 capsules)
Total catechins (mg)	928.0 (100.0)	870.0 (100.0)
EGCG (mg)	440.0 (47.4)	460.0 (52.8)
EGC (mg)	220.0 (23.7)	240.0 (27.6)
ECG (mg)	180.0 (19.4)	120.0 (13.8)
EC (mg)	88.0 (9.5)	50.0 (5.8)
Caffeine (mg)	8.96	3.6

¹ Total catechin concentration was defined as the sum of EGCG, EGC, ECG, and EC values.

² Percentage of total catechin in parentheses.

EC = epicatechin, ECG = epicatechin gallate, EGC = epigallocatechin, EGCG = epigallocatechin gallate.

Table 1. Daily Dosage of Catechins from Green Tea and Green Tea Extracts¹

پیش از انجام آزمایش، ۲۵۰ میلی لیتر پلاسمای آب شده با ۲۵ میلی لیتر پرکلریک اسید ۶ مولار و ۱۲۵ میلی لیتر استونیتریل ترکیب شده و به مدت ۳۰ دقیقه در درجه ی ۵ میکروکلون نگهداری شدند و سپس به مدت ۱۰ دقیقه در دستگاه سانتریفوژ 5415R، تا دور ۳g ۱۶۰۰۰ در درجه ی ۵ میکروکلون سانتریفوژ شدند (اپندورف، هامبورگ، آلمان). این مایع شناور با ۱۰۰ میلی لیتر محلول کربنات پتاسیم ۰/۷۵ مولار ترکیب شده و به مدت ۱۰ دقیقه در درجه ی ۵ میکروکلون، تا دور ۳g ۱۶۰۰۰ سانتریفوژ شدند تا ماده ی غیرمحلول پتاسیم پرکلرات ته نشین گردد؛ محلول شناور به دست آمده در معرض کروماتوگرافی مایع با آشکارسازی ماوراء بنفش در ۲۰۰ نانومتر قرار گرفت. سایر شرایط کروماتوگرافی مایع با کارآیی بالا (HPLC) با شرایط به کار برده شده در آنالیز چای سبز و عصاره ی آن توسط سیرام و همکاران یکسان بود^۳. کلیه ی نمونه ها بازننگری شده و محلول های پلاسمایی به منظور شناسایی و تعیین مقدار کاتشین ها، بررسی گردیدند. حداقل حد تشخیص، برای EGCG، EC، EGC و ECG در پلاسمای، به ترتیب ۰/۰۴، ۰/۰۲،

کارآیی بالا (HPLC) بودند و از شرکت Pharmco (بروکفیلد، CT) خریداری شدند. استانداردهای کافئین و کاتشین (EGCG، EGC، ECG و EC) از شرکت Sigma Aldrich (سنت لوئیس، MO) خریداری شدند. سیستم تشخیص اشعه ی ماورای بنفش (UV) HPLC از یک پمپ کنترل کننده ی آب ۶۰۰ با سیستم تحویل چند حلالی، آب ۷۱۷ همراه با نمونه بردار خودکار، آشکارساز جاذب دوگانه λ آب ۲۴۸۷ و نرم افزار Empower Pro ساخت ۱۱۵۴ (Waters, Milford, MA). تشکیل شده بود.

ارزیابی کاتشینی موجود در پلاسمای

ارزیابی کاتشین آزاد پلاسمای با استفاده از نسخه ی تغییر یافته ای از روش ماسوکاوا و همکاران صورت گرفت^۳. در مدت زمان کوتاهی، ۱ میلی لیتر از نمونه ی پلاسمای هپارینه با ۲۰ میلی لیتر بافر فسفات ۰/۴ مولار حاوی ۲۰٪ اسید اسکوریک و ۰/۱ دی سدیم اتیلن دی آمین تتراسات (EDTA) مخلوط شده و در طی ۳ ماه جهت بررسی های متوالی در درجه ی ۲۸۰ میکروکلون نگهداری شدند.

برای هر کسی که می خواست اضافه می شد. هر فنجان چای سبز در حدود ۱۱۰ mg:EGCG و ۴ فنجان روزانه ی آن ها حاوی ۹۲۸mg کاتشین بود (جدول ۱).

عصاره ی چای سبز از Solary (City, UT) خریداری شد. کپسول ها از مواد اولیه ی یکسانی ساخته شدند. هر کپسول در حدود ۲۳۰ میلی گرم EGCG و ۲ کپسول روزانه ی آن ها ۸۷۰ میلی گرم کاتشین داشت (جدول ۱). کپسول ها شامل سبزیجات سلولزی، استئارات منیزیم و سیلیکا به عنوان پرکننده بود.

آنالیز کاتشین در چای سبز و عصاره ی آن

محتوای کاتشین (EGCG، EGC، ECG و EC) و کافئین در برگ های چای سبز (چای کیسه ای) و کپسول ها از طریق روشی که پیش از این توسط سیرام و همکاران شرح داده شده بود، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت^۳. به طور خلاصه، وزن ۱۰۰ میلی گرم از برگ های چای سبز یا پودر عصاره محاسبه شد و به مدت ۱۰ دقیقه در متانول: آب (۱:۱) در معرض امواج صوت قرار گرفتند. عصاره ها از صافی عبور کرده (۰/۲۲ میلی متر) و بر روی یک ستون آب (ستون قرینه C۱۸، ۱۰۰ میلی متر × ۴/۶ میلی متر، ۳/۵ میلی متر) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. فاز متحرک از استونیتریل و ۲/۱ درصد اسید فسفریک آبی تحت شرایط گرادیان خطی دوتایی تشکیل شد. طول موج در ۲۷۸ نانومتر خوانده شد. کمیت های کاتشین و کافئین با استفاده از استانداردهای مرجع مشخص شد. تمامی حلال ها از درجه ی کروماتوگرافی مایع با

۰/۰۴ و ۰/۰۱ میلی مولار در لیتر بود.

معیارهای وابسته به بحث اندازه گیری بدن انسان

اندازه های مرتبط با بدن انسان توسط کارمندان آموزش دیده در مرکز تحقیقات ثبت شد. قد، وزن، فشارخون، دور کمر و درصد چربی بدن در ابتدا و در چهارمین و هشتمین هفته بررسی شد. شرکت کننده ها کفش و لوازم موجود در جیب های لباس را بیرون می آوردند و روی زمین سطح صاف و بدون فرش با ترازوی Hand Rail (SECA, ۶۴۴ SECA (Hamburg, Germany وزن شدند. وزن تا میزان 0/1kg ثبت شد. قد بدون کفش با استفاده از دستگاه Accustant Genentech Stadiometer (San Francisco, CA و تا میزان 0.1cm ثبت شد. فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در واحد mmHg با دستگاه Spot Vital Signs (Welch (Allyn, Skaneateles Falls, NY اندازه گیری شد.

روش نواری II Gulick (Vital Signs, Gay Mills, WI) برای اندازه گیری دور کمر در سطح کمرست فوقانی ایلیاک استفاده شد. درصد چربی بدن با استفاده از دستگاه Bodystat 1500 Bodystat (Ltd. Isle of Man بر اساس مقاومت بيو الکتریکی سنجیده شد.

ارزیابی رژیم غذایی

متوسط مواد ماکرونوترینت و میکرونوترینت مصرفی سه روزه توسط برنامه ی نوتریشنیت Pro (version 3.2, 2007; Axxya

(Systems, Stafford, TX) ارزیابی گردید. ثبت تمام داده ها توسط متخصص تغذیه (RD) که با کار نرم افزار آشنا بود، در مرکز تحقیقات انجام شد. ثبت تمام داده ها توسط یک متخصص دوم (RDs) جهت کنترل کیفی بازبینی شد. در صورتی که شرکت کننده ای غذایی را که در برنامه ی داده ها نیست مصرف کرد، یک ترکیب غذایی خیلی مشابه با آن انتخاب می شود. اطلاعات غذایی از برچسب های غذایی یا دستورالعمل های موجود در منابع اینترنت یا خواربارفروشی ها به دست آمد.

ارزیابی های بالینی

نمونه های خونی به سرعت اخذ گردیدند. سپس در مرکز تحقیقات جمع آوری شده و به آزمایشگاه مرکز طبی دانشگاه اکلاهما برای اندازه گیری گلوکز ناشتا، انسولین، الگوی چربی (LDL, HDL, TG, Total cholesterol) و سایر متغیرهای خونی (Hb, Plt, WBC, RBC, Hct, MCV) آنزیم های کبدی، کراتینین، BUN، الکترولیت ها، آلبومین، پروتئین تام، TSH، LDL، اکسید شده، میلوپرکسیداز، هیدروکسی نونال و مالونیدالدئید فرستاده شد. مقاومت به انسولین توسط homeostasis model assessment (HOMA) (IR) ارزیابی شد و بدین طریق محاسبه گردید: ۲۲/۵ گلوکز ناشتا (mmol/L) انسولین ناشتا (μU/ML).

بیومارکرهای استرس اکسیداتیو

غلظت پلاسمایی میلوپرکسیداز و LDL اکسیده، ۲ بار با روش الیزا (Mercodia, Uppsala, Sweden) بررسی شد. پروکسیدهای چربی در

سرم مانند هیدروکسی نونال (HNE) و مالونیدالدئید (MDA) با روش کلریمتریکی طبق دستورالعمل کارخانه (LPO-586, Oxis Health Products, Incorpo rated, Portland, OR) اندازه گیری شد. متوسط ضریب پراکندگی برای میلوپرکسیداز، LDL اکسیده و مالونیدالدئید و هیدروکسی نونال ۴/۷۸٪، ۵/۲٪ و ۳/۵۶٪ بود.

تجزیه و تحلیل آماری

آمار توصیفی برای تمامی مقیاس ها محاسبه شد و نمودارها برای یافتن نقطه های دور افتاده ترسیم شدند. به دلیل خطاهای داده ای، این نقطه های دور افتاده در جاهای ممکن اصلاح شده و یا حذف گردیدند. در آغاز مطالعه، تفاوت های دو به دویی (چای سبز در مقابل کنترل و عصاره ی چای سبز در مقابل کنترل) بین ۳ گروه با استفاده از آزمون t دانش آموز مورد ارزیابی قرار گرفت. تغییرات در اندازه ها در طول دوره ی ۸ هفته ای با محاسبه ی تفاوت های بین اندازه گیری های پیش و پس از مداخله مورد ارزیابی قرار گرفتند. سپس، تفاوت های محاسبه شده برای دو گروه چای سبز و عصاره چای سبز بر روی کنترل های مربوطه ی آن ها تعیین شد. تفاوت های مشاهده شده در شرکت کنندگان گروه کنترل از تفاوت های مشاهده شده در هر یک از شرکت کنندگان دو گروه چای سبز و عصاره ی چای سبز که به صورت سه تایی از نظر سن و جنسیت همسان شده بودند، کسر شد. این تفاوت های مشروط برای دو گروه چای سبز و عصاره ی چای سبز با استفاده از آزمون t دانش آموز، از صفر (بدون تغییر) ارزیابی شدند. تمام آزمون های

آمارى از نوع دو دامنه اى و داراى سطح تنظيم ۰۵/۰ بودند. سطوح معنادار براى تست چند فرضيه اى تنظيم نشد، بلكه نتايج براى انطباق مورد بررسى قرار گرفتند. براى محاسبات آمارى از SPSS براى ويندوز (نسخه 15.0؛ يکپارچه با SPSS، شيكاگو، IL، ۲۰۰۶) استفاده شد.

نتايج

محتواى کاتشين نوشيدنى و عصاره ي چاى سبز

محتواى انواع کاتشين در جدول ۱ نوشته شده است. آناليزها در ابتدا، وسط و انتهاي مطالعه بررسى شدند و هيچ تفاوت معنادارى در محتواى کاتشين عصاره و نوشيدنى چاى سبز ديده نشد. براى عصاره ها محتواى توتال کاتشين و EGCG در هر کپسول ۱۰۸٪ و ۹۲٪ ادعاى نوشته شده روى برچسب بود.

خصوصيات پايه

۴۱ نفر براى مطالعه ثبت نام کردند. ۲ نفر يکى به دلايل شخصى و ديگرى به خاطر جا به جايى، ۴ نفر به دليل شروع داروهاى پايين آورنده ي چربى و قند و سيگار در طى مطالعه کنار گذاشته شدند. بنابر اين ۳۵ نفر با متوسط سن 42.5 ± 1.7 و متوسط شاخص توده ي بدنى (BMI) 23.1 ± 1.3 در ملاقات پايه وارد مطالعه شدند.

سه مورد از بيشترين تظاهرات سندرم متابولىک در نمونه هاى مورد مطالعه دور کمر زياد، افزايش فشار خون و HDL پايين بود. هيچ تفاوت معنادارى در خصوصيات پايه به جز سطح LDL و کلسترول تام مشاهده نشد که در گروه کنترل نسبت به مصرف کنندگان عصاره ي چاى سبز به طور معنادارى بالاتر بود (جدول ۲). کاتشين هاى

گالئاته پلاسما به جز EGC که در غلظت پايين در گروه کنترل و نوشيدنى چاى سبز وجود داشت، در زمان ابتداى مطالعه (پايه) کشف نشد.

از دسته هاى سه تايبى که ايجاد شد ۱۱ مورد آن کامل شده و گروه کنترل جهت مقايسه ي سه تايبى بدون گروه کنترل از آناليز هاى آمارى خارج شد. در مجموع ۲۹ نفر وارد آناليز شدند. آن ها ۱۱ جفت کنترل-چاى سبز و ۷ جفت کنترل-عصاره را تشکيل دادند.

معايرهاى مرتبط با ارزيابى فاکتورهاي بدنى انسان و فشار خون

در مقايسه با گروه کنترل تطبيق يافته از نظر سن و جنس، متوسط وزن بدن و شاخص توده ي بدنى در عصاره ي چاى سبز و نوشيدنى به طور معنادارى در طى هشتمين هفته کاهش يافت (جدول ۳). وليکن در مورد چربى بدن، دور کمر و فشار خون تفاوت معنادارى ديده نشد.

گلوکز ناشتا، چربى ناشتا، مقاومت به انسولين، HbA1C، NMR- LSP

در مقايسه با گروه کنترل تطبيق يافته از نظر سن و جنس، LDL و نسبت LDL/HDL در گروه نوشيدنى چاى سبز کاهش ديده شد ($P < 0.1$)، جدول ۳. هم چنين يک افزايش در HDL بين گروه نوشيدنى چاى سبز در مقايسه با کنترل ديده شد ($P = 0.08$)، جدول ۳. هيچ تفاوت معنا دارى در گلوکز ناشتا، مقاومت به انسولين، HbA1C، کلسترول تام و تری گلسيريد در گروه چاى سبز مشاهده نشد. هيچ تفاوت معنادارى ميان هر کدام از

اين معيارها در گروه عصاره يافت نشد (جدول ۳).

NMR-LSP (Nuclear Magnetic Resonance-determined Lipoprotein Subclass Profile) يک افزايش را در متوسط HDL در گروه نوشيدنى چاى سبز در مقابل کنترل نشان داد ($P < 0.1$). با اين وجود عصاره ي چاى سبز هيچ تفاوت معنادارى در غلظت ذرات چربى نشان نداد (جدول ۴).

کاتشين هاى پلاسما و استرس اکسيداتيو

در مقايسه با گروه کنترل تطبيق يافته از نظر سن و جنس، کاهش معنادار در پروکسيديسيون چربى ها مانند MDA و HNE طى ۸ هفته مطالعه در گروه چاى سبز ديده شد (جدول ۵). هيچ تفاوت معنادارى بين اکسيديسيون LDL و MPO در مقابل کنترل مشاهده نشد. بيومارکرهاى استرس اکسيداتيو تحت تاثير عصاره ي چاى سبز قرار نگرفت.

سطح کاتشين هاى آزاد پلاسما ECG، EGCG، در هر دو گروه چاى سبز و عصاره در مقايسه با کنترل تطبيق يافته از نظر سن و جنس، افزايش معنا دارى داشت. اگر چه اين افزايش در گروه چاى سبز نسبت به عصاره بيشتر بود (جدول ۵). سطح EC قابل بررسى با روش ما نبود.

هيچ تفاوت معنا دارى از نظر تغذيه اى در ابتدا و هشتمين هفته ي مطالعه نبود (جدول ۶). همه ي گزارش هاى خونى توسط پزشک مرکز تحقيقات در زمان غربال گرى و در چهارمين و هشتمين هفته ي مطالعه دوباره مرور شد و هيچ عارضه ي جانبى در ارتباط با مطالعه مشاهده نشد. هيچ اثرى روى معيارهاى

Variable	Control	Green Tea	Green Tea Extracts
N	12	13	10
Gender (female/male)	10/2	10/3	7/3
Age (years)	44.6 ± 3.2 (25-63)	42.8 ± 2.6 (28-59)	39.5 ± 3.0 (27-52)
Weight (kg)	102.7 ± 6.6 (76-154)	96.4 ± 4.7 (67-123)	106.2 ± 7.5 (69-138)
Body mass index (kg/m ²)	36.4 ± 2.8 (25-61)	34.6 ± 1.5 (28-45)	38.0 ± 2.3 (25-46)
Body fat (%)	44.0 ± 3.4 (23-63)	42.0 ± 2.8 (24-53)	42.0 ± 2.8 (25-53)
Waist circumference (inches)	42.5 ± 2.0 (35-55)	41.3 ± 1.1 (35-47)	45.3 ± 2.5 (37-58)
Systolic blood pressure (mmHg)	130 ± 2.6 (113-141)	132 ± 3.5 (119-161)	128 ± 3.3 (114-150)
Diastolic blood pressure (mmHg)	80.0 ± 2.1 (69-90)	83.0 ± 2.2 (71-95)	82.0 ± 1.7 (75-91)
Glucose (mg/dL)	90.0 ± 4.1 (55-113)	89.0 ± 3.2 (73-112)	85.0 ± 2.8 (72-104)
Hemoglobin A _{1C} (%)	5.6 ± 0.1 (5.1-6.3)	5.5 ± 0.1 (5.1-6.3)	5.5 ± 0.1 (4.6-6.1)
Triglycerides (mg/dL)	129 ± 21.0 (62-271)	175 ± 25.0 (53-404)	161 ± 26.6 (53-314)
Total cholesterol (mg/dL)	212 ± 10.5 (158-264)	193.5 ± 11 (143-283)	170 ± 15 (108-249)*
LDL-cholesterol (mg/dL)	144 ± 9.5 (51-206)	122 ± 10.4 (84-196)	100 ± 10.0 (54-146)*
HDL-cholesterol (mg/dL)	42.0 ± 2.0 (34-52)	40.0 ± 2.1 (27-47)	38.0 ± 5.0 (21-76)
LDL/HDL	3.5 ± 0.3 (2.1-5.3)	3.1 ± 0.3 (1.9-4.9)	3.0 ± 0.3 (1.2-5.0)
HOMA _{IR}	3.0 ± 0.4 (1.8-5.6)	3.0 ± 0.4 (1.1-5.9)	3.2 ± 0.6 (0.6-6.4)
Oxidized LDL (U/L)	104 ± 10.6 (33-186)	104 ± 7.2 (42-135)	91 ± 9.1 (49-133)
Myeloperoxidase (μg/L)	70 ± 4.7 (32-98)	63.3 ± 2.8 (50-78)	74 ± 4.2 (56-100)
Malondialdehyde and hydroxynonenal (μM)	1.14 ± 0.02 (1.0-1.3)	1.2 ± 0.04 (1.0-1.4)	1.2 ± 0.04 (1.1-1.4)
Catechins (EGC, EGCG, ECG) (μmol/L)	ND	ND	ND

¹ Values represented as mean ± standard error (range).

* Significantly different from control ($p < 0.05$).

ECG = epicatechin gallate, EGC = epigallocatechin, EGCG = epigallocatechin gallate, HDL = high-density lipoprotein, HOMA_{IR} = homeostasis model assessment of insulin resistance, LDL = low-density lipoprotein, ND = nondetectable.

Table 2. Baseline Characteristics of Subjects (n = 35) Enrolled in the Green Tea Study¹

سلامتی شامل خون شناسی، کبد، کلیه و تیروئید در هر سه گروه دیده نشد. هفته مشاهده می شود^{۳۵-۳۷}. این موضوع ممکن است سوالی را مطرح کند که مطابق آن اثرات چای سبز در افراد با چاقی معنادار بالینی (BMI < ۳۵) همراه با تظاهرات سندرم متابولیک مشخص تر از بالغین سالم یا اضافه وزن

بحث

مطالعه ای که گزارش شد نخستین مطالعه ای بود که نشان داد آیا نوشیدنی و عصاره ی چای سبز به مدت ۸ هفته منجر به کاهش معنادار وزن در افراد چاق با سندرم متابولیک در مقایسه با گروه کنترل تطبیق یافته از نظر سن و جنس می شود یا خیر. مشاهدات ما با یافته های پیشین در جمعیت آسیایی سازگار است که در آن عصاره ی چای سبز باعث کاهش وزن و چربی بدن در افراد چاق و اضافه وزن دار شده است^{۳۵-۳۷}. قابل توجه است در مقایسه با مطالعات موجود، افرادی که در مطالعه ی ما حضور داشته و دارای شاخص توده ی بدنی و وزن بالاتری بودند، ممکن است توضیح دهنده ی این حقیقت باشند که یک کاهش وزن معنادار در مدت زمان کوتاه (۸ هفته) در برابر یافته های گزارش شده ی پیشین در ۱۲

Variable	Green Tea versus Control	Green Tea Extracts versus Control
Pairs (n)	11	7
Weight (kg)	-2.5 ± 0.7*	-1.9 ± 0.6 [†]
Body mass index (kg/m ²)	-0.9 ± 0.3*	-0.7 ± 0.2 [†]
Body fat (%)	-0.3 ± 0.9	0.2 ± 1.3
Waist circumference (inches)	0.4 ± 0.9	-1.6 ± 1.0
Systolic blood pressure (mmHg)	0.4 ± 4.9	6.0 ± 5.6
Diastolic blood pressure (mmHg)	-3.0 ± 3.3	-3.1 ± 1.9
Glucose (mg/dL)	1.3 ± 7.2	-2.4 ± 9.1
Hemoglobin A _{1C} (%)	0.3 ± 0.2	0.2 ± 0.1
Triglycerides (mg/dL)	-14.8 ± 34.3	23.0 ± 15.8
Total cholesterol (mg/dL)	-0.7 ± 5.2	-11.4 ± 9.9
LDL-cholesterol (mg/dL)	-10.4 ± 4.9 [‡]	-14.7 ± 7.2
HDL-cholesterol (mg/dL)	3.0 ± 1.7 [‡]	-1.1 ± 2.6
LDL/HDL	-0.4 ± 0.2 [‡]	-0.3 ± 0.2
HOMA _{IR}	0.2 ± 0.6	0.7 ± 0.7

¹ Data represented as mean ± standard error.

* Significantly different from control ($p \leq 0.01$).

[†] Significantly different from control ($p < 0.05$).

[‡] $p < 0.1$.

HDL = high-density lipoprotein, hemoglobin A_{1C} = glycated hemoglobin, HOMA_{IR} = homeostasis model assessment of insulin resistance, LDL = low-density lipoprotein, HOMA_{IR} = homeostasis model assessment of insulin resistance.

Table 3. Pairwise Comparisons of Differences in Anthropometrics, Blood Pressure, and Clinical Variables within Age- and Gender-Matched Trios between 0 and 8 Weeks¹

Variable	Green Tea versus Control	Green Tea Extracts versus Control
Pairs (n)	11	7
Large VLDL and chylomicron particles (nmol/L)	-0.1 ± 5.5	2.2 ± 3.7
Medium VLDL particles (nmol/L)	-1.7 ± 6.6	-0.3 ± 15.4
Small VLDL particles (nmol/L)	4.4 ± 13.0	-0.4 ± 11.0
Large LDL particles (nmol/L)	165.4 ± 179.5	-177.7 ± 201.3
IDL particles (nmol/L)	55.1 ± 44.7	-14.0 ± 47.0
Small LDL particles (nmol/L)	85.0 ± 266.4	-81.6 ± 383.7
Large HDL particles (μmol/L)	1.1 ± 1.3	-0.4 ± 2.5
Medium HDL particles (μmol/L)	3.4 ± 1.7*	0.1 ± 8.1
Small HDL particles (μmol/L)	-1.6 ± 2.4	6.4 ± 4.6
VLDL mean particle size (nm)	0.1 ± 4.7	1.2 ± 3.7
LDL mean particle size (nm)	0.5 ± 0.4	-0.2 ± 0.6
HDL mean particle size (nm)	0.4 ± 0.3	-0.2 ± 0.3

¹ Data represented as mean ± standard error.

* Significantly different from control ($p < 0.1$).

HDL = high-density lipoprotein, IDL = intermediate-density lipoproteins, LDL = low-density lipoprotein, VLDL = very low-density lipoprotein.

Table 4. Pairwise Comparisons of Differences in NMR-Based Lipid Particle Concentration within Age- and Gender-Matched Trios between 0 and 8 Weeks¹

چربی مانند MDA و HNE در بین نوشندگان چای سبز در مطالعه ی ما اثرات آنتی اکسیدانی چای سبز را اثبات کرد که پیش از این نیز گزارش شده بود^{۱۹،۲۱}. بنابراین این کاهش در سندرم متابولیک می تواند خطر بیماری های قلبی-عروقی را به طور قابل ملاحظه ای در جمعیت پرخطر کاهش دهد. فقدان اثر عصاره ی چای سبز روی بیومارکهای استرس اکسیداتیو ممکن است توسط اندازه ی کوچک تر نمونه در این گروه در مقایسه با گروه نوشیدنی چای سبز توضیح داده شود و ممکن است بر فعالیت زیستی بیشتر نوشیدنی چای سبز در مقابل عصاره ی آن دلالت کند. کاتشین های چای سبز هم در نوشیدنی چای سبز و هم در عصاره

کاهش وزن می شود^{۴۰}. فقدان اثر چای سبز روی فشار خون ممکن است به این صورت توضیح داده شود که تعداد قابل ملاحظه ای از افراد نمونه ی ما (۵۴٪ از گروه چای سبز و ۶۰٪ از گروه عصاره) داروهای تنظیم کننده ی فشار خون را که می تواند اثرات ضد فشار خون چای سبز را بپوشاند، مصرف می کردند^{۴۱،۴۲}.

کاهش معنادار در پرکسیداسیون

Variable	Green Tea versus Control	Green Tea Extracts versus Control
Pairs (n)	11	7
Oxidized LDL (U/L)	-15.6 ± 10.86	10.0 ± 14.1
Myeloperoxidase (μg/L)	-24.8 ± 16.7	-7.4 ± 19.2
Malondialdehyde and hydroxynonenal (μM)	-0.39 ± 0.06*	-0.11 ± 0.05
Epigallocatechin (μmol/L)	0.09 ± 0.008*	0.088 ± 0.01*
Epigallocatechin gallate (μmol/L)	0.036 ± 0.004*	0.029 ± 0.006 [†]
Epicatechin gallate (μmol/L)	0.003 ± 0.0003*	0.002 ± 0.0001*

¹ Data represented as mean ± standard error.

* Significantly different from control ($p < 0.001$).

[†] Significantly different from control ($p < 0.01$).

LDL = low-density lipoprotein.

Table 5. Pairwise Comparisons of Differences in Markers of Oxidative Stress and Plasma Catechins within Age- and Gender-Matched Trios between 0 and 8 Weeks¹

دار است. مطالعه ی گزارش شده ی Hill^{۳۸} و Maki^{۳۹} نشان داد که کاتشین های عصاره ی چای سبز همراه با ورزش، چاقی شکمی را کاهش می دهد و تظاهرات سندرم متابولیک از قبیل گلوکز ناشتا و تری گلسیرید را در بالغین چاق و اضافه وزن دار بهبود می بخشد. مطالعه ی طولانی تر (۱۲ هفته)، جلسات ورزشی نظارتی و جمعیت مورد مطالعه ی زیادتر در مطالعه های اخیر ممکن است فقدان اثرات معنی دار عصاره ی چای سبز را روی گلوکز ناشتا، مقاومت به انسولین، HbA1C و تری گلسیرید در مطالعه ی ما توضیح دهد. با این وجود در مطالعه ی ما نوشیدنی چای سبز یک کاهش در سطح LDL و یک افزایش در سطح HDL را نشان داد که تعیین کننده ی بهبود معیار چربی متعاقب خوردن چای سبز است. به خاطر این که تمام افراد مطالعه ی ما در مرکز بهداشتی اکلاهما و در یک منطقه ی جغرافیایی محدود بودند، افراد در گروه نوشیدنی چای سبز توانستند ۵ روز در هفته برای نوشیدن ۲ فنجان چای خود به کلینیک مراجعه کنند. هم چنین کاهش معنادار وزن در گروه عصاره ی چای سبز این حقیقت را ثابت کرد که هم عصاره و هم نوشیدنی چای سبز در افراد چاق با سندرم متابولیک اثر کاهش وزن دارد. دانسته ها در مورد اثرات ضد چاقی چای سبز و این فرضیه اثبات شده که عصاره ی چای سبز نورآدرنالین را مهار می کند، به موجب آن لیپولیز طولانی منجر به اکسیداسیون چربی و

Variable ²	Control	Green Tea	Green Tea Extracts
N	11	11	7
Calories (kcal)			
0 week	1900.31 ± 148.35	1911.34 ± 247.78	1986.82 ± 268.93
8 week	1842.76 ± 109.09	1935.78 ± 285.85	2088.63 ± 320.53
Carbohydrates (g)			
0 week	222.21 ± 32.65	218.75 ± 34.68	229.40 ± 45.82
8 week	213.98 ± 22.65	223.08 ± 46.13	220.67 ± 42.84
Proteins (g)			
0 week	71.73 ± 15.13	82.43 ± 14.51	82.51 ± 6.40
8 week	69.82 ± 16.21	79.06 ± 8.95	84.50 ± 15.5
Total fats (g)			
0 week	81.45 ± 13.65	81.44 ± 16.83	82.0 ± 6.63
8 week	72.44 ± 8.13	84.73 ± 13.56	85.1 ± 10.6
Saturated fatty acids (g)			
0 week	24.35 ± 4.62	25.20 ± 1.46	31.0 ± 8.1
8 week	22.66 ± 2.54	27.18 ± 4.75	32.5 ± 8.8
Monounsaturated fatty acids (g)			
0 week	20.25 ± 4.38	19.50 ± 4.64	20.31 ± 5.50
8 week	17.04 ± 3.52	16.30 ± 3.95	16.07 ± 3.22
Polyunsaturated fatty acids (g)			
0 week	12.05 ± 2.68	11.04 ± 3.44	10.82 ± 3.67
8 week	10.49 ± 2.14	10.05 ± 4.38	9.67 ± 2.62
Dietary fiber (g)			
0 week	17.20 ± 3.88	19.63 ± 4.24	16.40 ± 6.60
8 week	14.80 ± 2.27	15.72 ± 3.50	14.63 ± 5.70
Vitamin A (IU)			
0 week	2485.65 ± 617.85	2354.33 ± 237.86	2635.95 ± 249.74
8 week	2851.37 ± 583.73	2129.65 ± 437.93	2963.67 ± 274.69
Vitamin C (mg)			
0 week	43.61 ± 16.7	49.21 ± 13.51	52.75 ± 20.8
8 week	37.84 ± 7.32	44.57 ± 15.83	55.44 ± 15.7
Vitamin E (mg)			
0 week	2.47 ± 0.93	3.20 ± 0.84	3.25 ± 0.93
8 week	2.20 ± 0.58	4.36 ± 0.93	2.78 ± 0.74

¹ Data represented as mean ± standard error.² $p > 0.05$ for all variables.Table 6. Dietary Nutrient Intakes at 0 and 8 Weeks¹

غذاهای غنی از فلاونوئید جهت حفظ سطوح پلاسمایی کافی برای منافع قلبی-عروقی آن پیشنهاد می شود. داده های غذایی مصرف کم ریز مغذی به خصوص ویتامین C و E را در افراد مورد مطالعه که به طور قابل ملاحظه ای کمتر از مصرف رژیم منبع بود، نشان می دهد.^{۴۴} این به خاطر مصرف ناکافی گروههای غذایی خاص مانند سبزی و میوه ی تازه، غلات کامل و مغزها و مصرف مکرر غذاهای آماده که منابع ضعیفی از این ریز مغذی ها هستند، می باشد. بنابراین بالغینی که مصرف میوه و سبزی کمی دارند، ممکن است دچار کمبود ریز مغذی ها شوند.^{۴۵} اگر چه

ما دوز مساوی کاتشین چای سبز را ۲ بار با فاصله ی ۶-۸ ساعت روزانه برای ۸ هفته در اختیار افراد با سندرم متابولیک قرار دادیم. هم چنین مقدار کلی کاتشین در مطالعه ی ما بیشتر از مطالعه ی Henning^{۴۲} و ۲ تا ۳ برابر مطالعه ی Chow^{۴۳} بود. بنابراین ما توانستیم غلظت های بسیار کم کاتشین های گالئانه را در نمونه ی خون ناشتا کشف کرده و هم چنین تاخیر احتمالی در پاک شدن پلاسمایی که تحت تاثیر ۲ دوز چای قرار گرفته و نیز تفاوت احتمالی در متابولیسم کاتشینی چای سبز میان افراد را شناسایی کنیم. البته نیاز به رژیم دایمی حاوی نوشیدنی و

ی آن فراهمی زیستی ایجاد می کند. قابل توجه است که مطالعه ی ما نشان داد EGC بیشترین فراهمی زیستی را دارا می باشد و به دنبال آن EGCG و سپس ECG این امر را تایید می کند که یافته های پیشین را مبنی بر فراهمی زیستی پایین تر EGCG در مقایسه با EGC تایید می کند.^{۴۱-۴۲} مطالعات بعد از غذا در افراد سالم که یک مقدار واحد کاتشین چای سبز را در اختیار آن ها قرار می داد، نشان داد که ۲ ساعت بعد از غذا دارای حداکثر غلظت کاتشین هستیم و این امر به مدت ۱۰ الی ۱۵ ساعت بعد کاهش می یابد.^{۴۲-۴۳} در مقایسه با این مطالعه

که مواد مورد استفاده در مطالعه ی ما از نظر تجاری در دسترس هستند (عصاره و نوشیدنی چای سبز)، یافته های مطالعه بر مداخلات رژیم مفید برای قلب و عروق دلالت می کند که برای جمعیت عمومی آسان و موثر است. بررسی های بیشتر می تواند در زمینه ی تعیین مکانیزم کاهش وزن کاتشین چای سبز در گروه های بزرگ تر یا تعیین دوز مطلوب برای منفعت قلبی-عروقی و یا تعیین تفاوت ها در اثرات مفید در بین افراد با میزان مختلف فاکتورهای خطر ساز متابولیک باشد.

بنابراین این امر در جمعیت بزرگ تر نمی تواند اجرا شود. نتایج مطالعه می توانست تحت تاثیر هر گونه تغییر در الگوی فعالیت فیزیکی قرار گیرد که به طور دقیق پیگیری نشد، به جز این مورد که به شرکت کننده ها طی پیگیری یادآوری می شد شیوه ی زندگی و رژیم غذایی خود را تغییر ندهند. علاوه بر این تفاوت در برنامه ی پیگیری بین دو گروه نوشیدنی و عصاره می تواند باعث اشتباه در فقدان اثرات معنی دار اخیر شده باشد. در پایان، این مطالعه اثرات مفید عصاره و نوشیدنی چای سبز را روی عوامل خطر قلبی-عروقی در افراد چاق همراه با سندرم متابولیک نشان داد. به دلیل این

تخمین کمتر از حد واقعی واحدهای غذایی مصرفی توسط شرکت کننده ها می تواند یک فاکتور کمکی برای این نتیجه گیری باشد، اما به طور کلی اغلب مردم آمریکا مقادیر پیشنهادی ویتامینهای E و C را دریافت نمی کنند^{۴۶،۴۷}. بنابراین مکمل چای سبز می تواند برای افرادی که سندرم متابولیک و مصرف ناکافی ریزمغذی دارند، منبع موثری از عوامل ضد چاقی و آنتی اکسیدان باشد. مطالعه ی ما محدودیت های خاصی داشت. تنها افراد مورد مطالعه ی ما به دلیل کسب اطمینان از همکاری گروه نوشیدنی چای سبز از حوزه ی دانشگاهی اکلاهما پذیرفته شدند.

REFERENCES

- Widlansky ME, Hamburg NM, Anter E, Holtbrook M, Kahn DF, Elliott DG, Kenney JT Jr, Vita JA: Acute EGCG supplementation reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Nutr* 26:98-102, 2007.
- Basu A, Luvata EA: Mechanisms and effects of green tea on cardiovascular health. *Nutr Rev* 65:361-375, 2007.
- Venables MC, Halston CJ, Cox HR, Leuendorf AL: Green tea extract ingestion, fat oxidation, and glucose tolerance in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 82:778-784, 2005.
- Cabrera C, Arriacho R, Gomez-Ar: Beneficial effects of green tea: a review. *J Am Coll Nutr* 22:578-586, 2006.
- Kuriyama S, Shimazu T, Ohnishi K, Kikuchi N, Nishiyori M, Nishina Y, Tamura Y, Tsuji I: Green tea consumption and mortality due to coronary heart disease, cancer, and all causes in Japan: the Ohsaki study. *JAMA* 296:1255-1263, 2006.
- Yang YC, Lu ML, Wu JS, Wu CH, Chung UJ: The protective effect of habitual tea consumption on hypertension. *Arch Intern Med* 164:1542-1546, 2004.
- Sano J, Inami S, Senniya K, Ohba T, Sakai S, Takano T, Mizuno K: Effects of green tea intake on the development of coronary artery disease. *Circ J* 68:565-569, 2004.
- Suzuki S, Kikuchi H, Yoshimura K, Liu Y, Washio M, Tanaka K, Takahashi S, Kana S, Arai H, Dai Y, Kawano T, Nakagaki O, Takata K, Kiyonaga S, Higashimura K, Mii T, Shioi K, Ishida M, Aizawa K, Mochi M, Takasaka A: Relation between green tea consumption and the severity of coronary atherosclerosis among Japanese men and women. *Ann Epidemiol* 10:491-498, 2000.
- Yokozawa T, Nakagawa T, Kato K: Antioxidative activity of green tea polyphenol in cholesterol-fed rats. *J Agric Food Chem* 50:3542-3550, 2002.
- Choi JH, Choi YM, Joo CJ, Bhan IK, Lee IS, Kim KR, Choi MS, Rhie SJ: Effects of green tea catechin on polymorphonuclear leukocyte P-450-lipoxygenase activity, leukotriene D4 synthesis, and renal damage in diabetic rats. *Ann Nutr Metab* 48:151-155, 2004.
- Locher E, Emanuele L, Suter PM, Vetter W, Barton ME: Green tea polyphenols inhibit human vascular smooth muscle cell proliferation stimulated by native low-density lipoprotein. *Eur J Pharmacol* 434:1-7, 2002.
- Raschman H, Schladat ME, Hara Y, Weber P: Effect of EGCG on lipid absorption and blood lipid levels in rats. *J Nutr Biochem* 14:326-332, 2003.
- Yang TT, Kuo MW: Chinese green tea lowers cholesterol level through an increase in fecal lipid excretion. *Life Sci* 66:411-423, 2000.
- Bahn FY, Kishida K, Srinivasan P, Sley-Gadalevi CS: Green tea attenuates diabetes-induced MalTack-type fibronectin and collagen cross-linking in the heart of streptozotocin-diabetic rats. *Pharmacol Res* 55:133-140, 2007.
- Chen KY, Harbidge SM, Zhao X, Dandellia R, Kinsfield AG, Yano J, Dimayuga P, Cercek H, Shah FK: Differential effects of green tea-derived catechin on developing versus established atherosclerosis in apoE-deficient, B-mil mice. *Circulation* 115:1448-1454, 2007.
- Nagishi H, Xu FW, Ikeda K, Njehlela M, Nara Y, Yanai Y: Black and green tea polyphenols attenuate blood pressure increases in stroke prone spontaneously hypertensive rats. *J Nutr* 134:28-42, 2004.
- Klaunig JP, Xu Y, Fan C, Kamenik LM, Chen J, Hays C, Gao M, Mohr ER 3rd: The effect of tea consumption on oxidative stress in smokers and nonsmokers. *Proc Soc Exp Biol Med* 220:249-254, 1999.
- Lee W, Min WK, Chun S, Lee YW, Park H, Lee DH, Lee YK, Son Jk: Long-term effects of green tea ingestion on atherosclerotic biological markers in smokers. *Clin Biochem* 30:84-87, 2005.
- Gomes S, Castro E, Reis-Pereira P, Rebelo I, Rocha S, Santos-Silva A: The effect of green tea in oxidative stress. *Clin Nutr* 25:750-756, 2006.

20. Tinahones FJ, Rubio MA, Garrido-Sánchez L, Ruiz C, Gordillo E, Cabrerizo L, Cardona F: Green tea reduces LDL oxidability and improves vascular function. *J Am Coll Nutr* 27:209-213, 2008.
21. Freese R, Basu S, Hietanen E, Nair J, Nakachi K, Bartsch H, Mutanen M: Green tea extract decreases plasma malondialdehyde concentration but does not affect other indicators of oxidative stress, nitric oxide production, or hemostatic factors during a high-linoleic acid diet in healthy females. *Eur J Nutr* 38:149-157, 1999.
22. Fukino Y, Shimbo M, Aoki N, Okubo T, Iso H: Randomized controlled trial for an effect of green tea consumption on insulin resistance and inflammation markers. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 51:335-342, 2005.
23. Fukino Y, Ikeda A, Maruyama K, Aoki N, Okubo T, Iso H: Randomized controlled trial for an effect of green tea-extract powder supplementation on glucose abnormalities. *Eur J Clin Nutr* 62:953-960, 2008.
24. Ramos RG, Olden K: The prevalence of metabolic syndrome among US women of childbearing age. *Am J Public Health* 98:1122-1127, 2008.
25. Beydoun MA, Wang Y: Gender-ethnic disparity in BMI and waist circumference distribution shifts in US adults. *Obesity* 17:169-176, 2009.
26. Pillitteri JL, Shiffman S, Rohay JM, Harkins AM, Burton SL, Wadden TA: Use of dietary supplements for weight loss in the United States: results of a national survey. *Obesity* 16:790-796, 2008.
27. Grundy SM: Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab* 92:399-404, 2007.
28. Roberts CK, Won D, Pruthi S, Kurtovic S, Sindhu RK, Vaziri ND, Barnard RJ: Effect of a short-term diet and exercise intervention on oxidative stress, inflammation, MMP-9, and monocyte chemotactic activity in men with metabolic syndrome factors. *J Appl Physiol* 100:1657-1665, 2006.
29. Westerterp-Plantenga MS, Lejeune MP, Kovacs EM: Body weight loss and weight maintenance in relation to habitual caffeine intake and green tea supplementation. *Obes Res* 13:1195-1204, 2005.
30. Kovacs EM, Lejeune MP, Nijs I, Westerterp-Plantenga MS: Effects of green tea on weight maintenance after body-weight loss. *Br J Nutr* 91:431-437, 2004.
31. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F, American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112:2735-2752, 2005.
32. Seeram NP, Henning SM, Niu Y, Lee R, Scheuller HS, Heber D: Catechin and caffeine content of green tea dietary supplements and correlation with antioxidant capacity. *J Agric Food Chem* 54:1599-1603, 2006.
33. Masukawa Y, Matsui Y, Shimizu N, Kondou N, Endou H, Kuzukawa M, Hase T: Determination of green tea catechins in human plasma using liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 834:26-34, 2006.
34. Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D, Klein RL, Otvos JD, Yu Y, Lackland DT, McGee D, McHenry MB, Lopes-Virella M, Garvey WT, DCCT/EDIC Research Group: Nuclear magnetic resonance-determined lipoprotein subclass profile in the DCCT/EDIC cohort: associations with carotid intima-media thickness. *Diabet Med* 23:955-966, 2006.
35. Nagao T, Komine Y, Soga S, Meguro S, Hase T, Tanaka Y, Tokimitsu I: Ingestion of a tea rich in catechins leads to a reduction in body fat and malondialdehyde-modified LDL in men. *Am J Clin Nutr* 81:122-129, 2005.
36. Nagao T, Hase T, Tokimitsu I: A green tea extract high in catechins reduces body fat and cardiovascular risks in humans. *Obesity* 15:1473-1483, 2007.
37. Auvichayapat P, Prapocharun M, Tunkamnerdthai O, Sripanidkulchai BO, Auvichayapat N, Thinkhamrop B, Kunhasura S, Wongpratoom S, Sinawat S, Hongprapas P: Effectiveness of green tea on weight reduction in obese Thais: a randomized, controlled trial. *Physiol Behav* 93:486-491, 2008.
38. Hill AM, Coates AM, Buckley JD, Ross R, Thielecke F, Howe PR: Can EGCG reduce abdominal fat in obese subjects? *J Am Coll Nutr* 26:396S-402S, 2007.
39. Maki KC, Reeves MS, Farmer M, Yasunaga K, Matsuo N, Katsuragi Y, Komikado M, Tokimitsu I, Wilder D, Jones F, Blumberg JB, Cartwright Y: Green tea catechin consumption enhances exercise-induced abdominal fat loss in overweight and obese adults. *J Nutr* 139:264-270, 2009.
40. Wolfram S, Wang Y, Thielecke F: Anti-obesity effects of green tea: from bedside to bench. *Mol Nutr Food Res* 50:176-187, 2006.
41. Lee MJ, Maliakal P, Chen L, Meng X, Bondoc FY, Prabhu S, Lambert G, Mohr S, Yang CS: Pharmacokinetics of tea catechins after ingestion of green tea and (-)-epigallocatechin-3-gallate by humans: formation of different metabolites and individual variability. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11:1025-1032, 2002.
42. Henning SM, Niu Y, Lee NH, Thames GD, Minutti RR, Wang H, Go VL, Heber D: Bioavailability and antioxidant activity of tea flavanols after consumption of green tea, black tea, or a green tea extract supplement. *Am J Clin Nutr* 80:1558-1564, 2004.
43. Chow HH, Hakim IA, Vining DR, Crowell JA, Ranger-Moore J, Chew WM, Celaya CA, Rodney SR, Hara Y, Alberts DS: Effects of dosing condition on the oral bioavailability of green tea catechins after single-dose administration of Polyphenon E in healthy individuals. *Clin Cancer Res* 11:4627-4633, 2005.
44. Institute of Medicine: "Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements." Washington, DC: National Academies Press, 2006.
45. National Center for Chronic Disease Prevention & Health Promotion. Behavioral Risk Factor Surveillance System. Accessed at: <http://apps.nccd.cdc.gov/BRFSS/display.asp?yr=2007&cat=FV&qkey=4415&state=OK>.
46. Maras JE, Bermudez OL, Qiao N, Bakun PJ, Boody-Alter EL, Tucker KL: Intake of alpha-tocopherol is limited among US adults. *J Am Diet Assoc* 104:567-575, 2004.
47. Reedy J, Krebs-Smith SM: A comparison of food-based recommendations and nutrient values of three food guides: USDA's MyPyramid, NHLBI's Dietary Approaches to Stop Hypertension Eating Plan, and Harvard's Healthy Eating Pyramid. *J Am Diet Assoc* 108:522-528, 2008.

طب مبتنی بر تجربه ۱۰۰۰ سال پیش

Experimental medicine 1000 years ago

Urology Annals(2011)
Rabie E. Abdel-Halim

مترجم: دکتر علی توکلی

چکیده

اطلاعات اندکی در مورد چگونگی و کیفیت آزمایش در حوزه ی طب در طول دوره ی میانی اسلام در دست است. به استثناء موارد اندکی، اغلب منابع معاصر در مورد تاریخچه ی پزشکی به ترویج این ایده پرداخته اند که ریشه و اساس طب تجربی در شکل مدرن آن، از قبیل کارآزمایی بالینی و مطالعات تاثیر دارویی، برای نخستین بار در طول دوره ی رنسانس اروپایی در طی قرن های ۱۶ تا ۱۸ میلادی شکل گرفته و آغاز شده اند. این مطالعه بخشی از تحقیقات با منبع اولیه ی موجود در آثار با نسخه ی اصلی عربی به جا مانده از یازده محقق پزشکی مسلمان است که بین قرون ۹ تا ۱۳ میلادی می زیسته و طبابت می کرده اند. این مطالعه در قالبی انتقادی به ارزیابی و مستند سازی توسعه ی روش علمی و طب تجربی در اعصار میانی اسلام پرداخته که شامل ارزیابی منتقدانه ی دانش گذشته، مشاهدات بالینی و گزارش مورد بیماری، کارآزمایی بالینی و درمانی، آزمایش های اثر دارویی، آزمایش هایی بر روی حیوانات، تشریح و آزمایش های کالبد شکافی به همراه معاینات کالبد شکافی پس از مرگ می باشد. در هر یک از حوزه های فوق مشارکت قابل توجهی در طی دوره ی میانی اسلام معادل اوایل قرن نهم پس از میلاد صورت پذیرفته است.

واژگان کلیدی: روش های تجربی، جراحی تجربی، تاریخچه ی پزشکی

مقدمه

از آغاز تاریخ به ثبت رسیده که معالجه گران در مواجهه با بیمار و مصدوم در صدد جستجوی حقیقت و قابلیت پیش بینی آن بر آمده اند، هر چند اطلاعات اندکی در مورد چگونگی آزمایش (تجربه) در رشته ی پزشکی در اواسط دوره ی اسلامی در دست است. به

اند. از این رو عقیده ی عمومی بر این است که روش شناسی علمی معاصر، براساس مشاهده و تجربه قابل انطباق با دوران میانی و باستان نمی باشد.

روش ها

مقاله ی حاضر بخشی از تحقیقات با منبع اولیه ی موجود در آثار پزشکی

استثناء موارد اندکی، اغلب منابع معاصر در مورد تاریخچه ی پزشکی به ترویج این ایده پرداخته اند که ریشه و اساس طب تجربی در شکل مدرن آن، از قبیل کارآزمایی بالینی و مطالعات اثر بخشی دارویی، برای نخستین بار در طول دوره ی رنسانس اروپایی طی قرن های ۱۶ تا ۱۸ میلادی شکل گرفته و آغاز شده



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



کالبد شناسی است. لیکن برجسته ترین مثال ها برای تایید رویکرد تجربی و مستند گرا در طب سنتی ایران، استفاده از گروه شاهد در مطالعات پزشکی و توجه به ضرورت اثبات رابطه ی علیتی میان مداخله ی پیش گیرانه یا درمانی با ایجاد بهبودی در بیمار است. محمد بن زکریای رازی در کتاب خود به وضوح شرح داده که گروهی از بیماران را تحت مداخله ی درمانی قرار داده و تعدادی از بیماران را به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته و پیگیری کرده است.^۱ ابن سینا نیز در رساله ی خود در مورد قدرت اثر داروها به اصول هفت گانه ای تاکید می نماید که با برخی ضوابط کارآزمایی های بالینی مطابقت دارد.^۲

اما سوال اساسی و مهم این است که آیا رویکرد دانشگاه های علوم پزشکی در طب سنتی با روش و اهداف حرکت علمی دانشمندان برجسته ی طب سنتی کشورمان مطابقت دارد؟ آموزش های دانشگاهی ما در طب سنتی به دانشجویان تفکر منتقدانه را می آموزد؟ شایسته است روش های دانشمندان بزرگ مسلمان ایرانی از جمله شیخ الرئیس ابن سینا و محمد بن زکریای رازی و دیگران در طراحی الگوی توسعه ی طب ایرانی مورد توجه و استفاده واقع شود.

References:

- 1) Tibi S. Al-Razi and Islamic medicine in the 9th century. J R Soc Med. 2006 April; 99(4):206-207.
- 2) Sajadi MM, Mansouri D, Sajadi MR. Ibn Sina and the Clinical Trial. Ann Intern Med. 2009;150:640-643.

آیا طب سنتی دانشی مستند گرا و تجربی است؟ آیا پیشنهاد های طب سنتی برای درمان بیماری ها قابل سنجش و آزمایش است؟ آیا به زعم برخی، طب سنتی مجموعه ای از عقاید و باورها است که امکان تایید یا تکذیب آن با معیارهای علمی وجود ندارد؟ آیا رویکرد جامع نگر و کل گرایانه در طب سنتی به معنای عدم امکان ارزیابی علمی روش های تشخیصی و درمانی آن است؟ در این مقاله تلاش گردیده با بررسی و مرور تالیفات و آثار پزشکان برجسته و نامدار طب سنتی مانند محمد بن زکریای رازی، ابن سینا و دیگران به سؤالات فوق پاسخ های صحیح و دقیق داده شود.

دانشمندان طب سنتی به مرور دقیق و منتقدانه ی آثار و نظریات دانشمندان پیش از خود پرداخته و دیدگاه های ایشان را با تحقیقات و تجربیات بالینی خویش مورد سنجش قرار داده و سپس در مورد رد و قبول آن داوری می کرده اند. نقد و رد برخی از آرای طبی جالینوس توسط رازی طیب نامدار و دانشمند برجسته ی طب سنتی ایران یا نقد و بررسی دیدگاه های ابن سینا دانشمند صاحب نام طب ایرانی توسط ابن نفیس، یکی دیگر از محققین و اطباء مبرز مسلمان و کاشف گردش خون ریوی، از این جمله است. مشاهده ی دقیق علایم و نشانه های بیماری ها و ثبت آن ها و ثبت تغییرات بیماری طی دوره ی پیگیری و گزارش مورد بیماری (Case Report) یا گزارش موارد بیماری (Case Series) که در آثار دانشمندان طب سنتی بارز است، نشانه های دیگری از مستند گرایی در طب ایرانی است. از دیگر مصادیق جالب این موضوع، تحقیقات تجربی در نمونه های حیوانی و تلاش برای یافتن اطلاعات دقیق تر از طریق

دوره ی میانی اسلام می باشد.

نتایج و بحث

I. ارزیابی انتقادی از دانش گذشته

یکی از ویژگی های مهم پزشکی و سایر علوم در اواسط دوران اسلامی

کارها و عملکرد اصیل آن ها با کارهای پیشینیان و افراد پس از آن، تاثیر آن ها بر اروپای قرون وسطی و دوران رنسانس طرح، ارزیابی و مستند شده است.

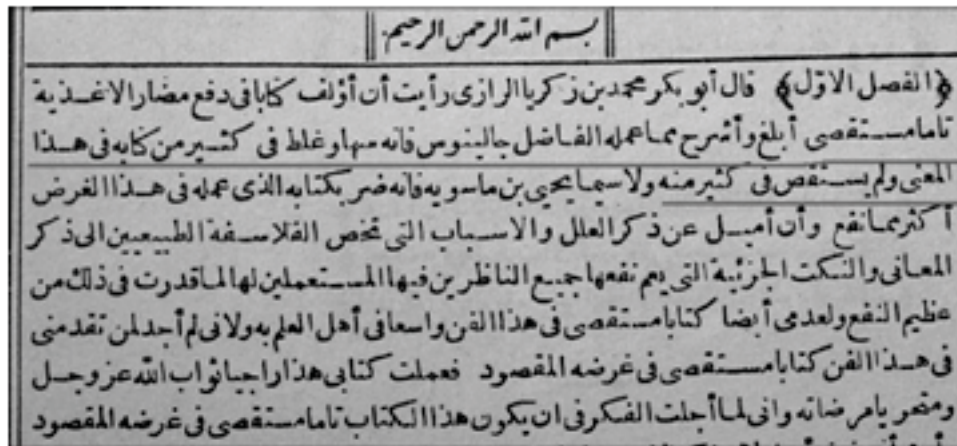
در این مقاله تمرکز بر یافته های مرتبط با روش علمی و طب تجربی در طول

انتشار یافته ی یازده محقق پزشکی مسلمان می باشد که بین قرون ۹ تا ۱۳ میلادی می زیسته و طبابت می کرده اند. این مطالعه به نقد و ارزیابی نقش آن محققان در پیشرفت انواع زیر تخصص های (تخصص های فرعی) جراحی و پزشکی می پردازد.

تحت عنوان الشکوک علی جالینوس (Doubts about Galen) را به طور جداگانه به رشته ی تحریر در آورد که در آن به بحث درمورد اختلاف نظرهایی که با نگرش های پزشکی جالینوس داشت، پرداخته است.^{۱۲}

درمانی از منافع الاغذیه و دافع المدرا آمده که به شکل زیر ترجمه شده است: "تصمیم گرفتم کتاب را به گونه ای به تحریر در آورم که خود مشروح و جامع تر از اثر پذیرفته شده ی جالینوس بزرگوار باشد. این عنوان در کتاب

این است که با نگرشی جامع با روش مرور علمی آغاز شده و سپس به روشی استدلالی و علمی توسعه یافته است. محققان اسلامی با رد موارد غیر ضروری و پذیرش آن چه که صحت آن ها در سایه ی مشاهدات، تجربه و



(تصویر ۱)

چنین نگرش منتقدانه ی عملی در کتاب الحاوی در مواردی که به اظهار نظر در مورد داروهای تجویز شده توسط پیشینیان یا افراد معاصر وی می پردازد، به وفور به چشم می خورد. در چنین مواردی او بیان می دارد که می بایست اعتبار عملکرد داروهای ذکر شده را مورد رسیدگی قرار دهد.

وی هم چنین نخستین فردی بود که این عقیده ی رایج در میان گذشتگان را که شکستن سنگ مثانه در درون مثانه قبل از خارج کردن آن زندگی بیمار را به خطر می اندازد، مورد شک قرار داد.^{۱۳} او در کتاب الحاوی بعد از این که ذکر می کند آنتیلوس، (محقق یونانی قرن دوم) بر این عقیده است، چنین اظهار می دارد که "این موضوع باید مورد تحقیق قرار بگیرد انشاء الله..."^{۱۴}

ابن سینا (Avicenna, 980-1037 AD) به شیوه ای تحلیل گرانه و اسلوبی از شیوه ی ابداعی حکیم رازی در



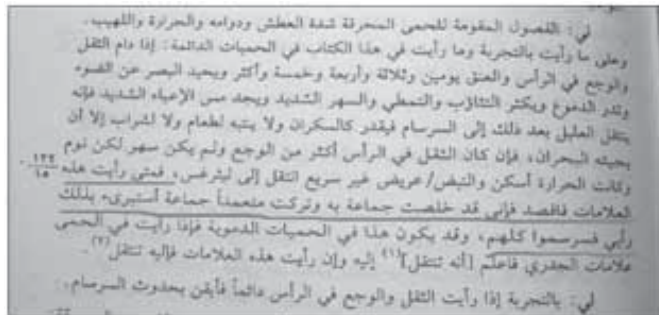
جالینوس مورد چشم پوشی قرار گرفته و در بیشتر موارد اشتباهاتی صورت پذیرفته یا این که به طور کامل در نظر گرفته نشده است.^{۱۵} اتکای حکیم رازی بر مشاهده، تجربه و آزمایش در تمامی بخش های اثر دایره المعارف ایشان الحاوی (Continens - liber^{۱۶} و هم چنین آثار دیگر او به طور کامل مشهود است. وی حتی رساله ای

آزمایش توسط ایشان به اثبات رسیده، به بررسی و تفسیر آثار به جامانده از تمدن های گذشته پرداخته اند؛ روشی از آنالیز که اساس تحقیق علمی را تشکیل می دهد.

نگرش انتقادی آنان در ارزیابی مقالات پیشین به آن ها کمک کرد که نه تنها به بررسی اعتبار دانش گذشته بپردازند، بلکه به افزایش این دانش نیز کمک کنند. آنان آمادگی آزمودن فرضیات خود و طبقه بندی یافته ها را داشته اند و از آن ها در تولید مقالات علمی استفاده کرده اند.

ارزیابی انتقادی دانش حتی آن چه توسط مؤلفین مشهور اواسط دوران اسلامی ایجاد شده و معادل اوایل قرن نهم میلادی است، به طور کامل مشهود است.

مثالی از این قبیل در اظهاراتی از حکیم رازی (۸۶۵-۹۲۵) در بخش آغازین کتاب وی در مورد رژیم



(تصویر ۲)

اسلامی مشاهده گران زیر کی می باشند که در تشخیص و پیش آگهی بیماری بر مبنای توصیف علائم به شکل بسیار دقیق و اصیل برتری دارند و این امر تنها از طریق بررسی و مطالعه ی مستقیم بیماری قابل حصول می باشد.^{۲۰}

III. کارآزمایی درمانی بالینی

ارزیابی مطالعات مورد-شاهد طراحی شده بر روی بیماران جهت تخمین ارزش روش های درمانی، ویژگی مهمی از طب مدرن است. این امر بسیار جالب توجه است که حکیم رازی بیش از یک هزار سال پیش نتایج چنین آزمایشی را طراحی، اجرا و گزارش کرده بود. در بخش مننژیت در کتاب الحاوی چنین بیان کرده است که: [تصویر ۲]

پزشکان لاتین قرن دهم میلادی، طبابت وی به عنوان پزشک بر اساس صدها تاریخچه ی بیماری تصدیق شده است. محققانی که پس از حکیم رازی آمدند، مانند ابن سینا، الزهراوی (Albucasis, ۹۳۶-۱۰۱۳) ابن زهر (Avenzoar, ۱۰۹۱-۱۱۶۲) موحد الدین البغدادی (۱۱۱۷-۱۲۱۳) و ابن النفیس به ادامه ی راه و پرمایه ساختن مکتب پیشگامان خود پرداختند و برای مشاهدات بالینی و تشخیص افتراقی اهمیت بسیاری قائل شدند. تمامی آن ها بسیار به ثبت و طبقه بندی تجربه ی بالینی به صورت تاریخچه ی بیماری، گزارش های تجارب پزشکی و طیف گسترده ای از گزارشات بالینی مشتاق بودند^{۱۹-۱۷}. Cumstom بر این امر چنین صحنه می گذارد که پزشکان

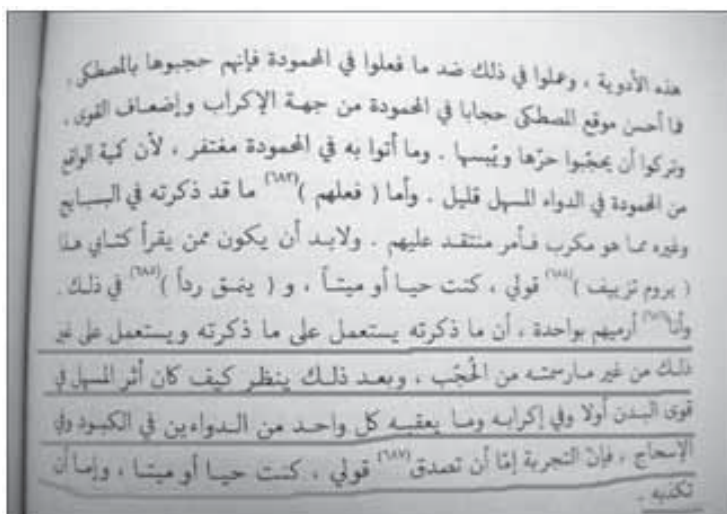
تمامی آثار خود پیروی می کند. در این قسمت به مثالی از بخش داروهای ساده از کتاب معروف القانون فی الطب (The Canon of Medicine) اشاره می کنیم.

"{سنگ مثانه}:"

برخی چنین گفته اند که سنگ تشکیل شده در مثانه با تهیه ی دارو و نوشیدن آن توسط بیماری که از این شرایط رنج می برد، حل خواهد شد و این از آن دسته از داروهایی است که مورد پذیرش من نمی باشد^{۱۵}. روش علمی مشابهی با اتکا بر مشاهده ی مستقیم، تجربه و آزمایش در کارهای محققان پزشکی اسلامی بارز است. به عنوان مثال ابن النفیس (۱۲۱۰-۱۲۸۸) در قرن ۱۳ در کتاب خود به نام شرح تشریح القانون (Cammentary on the Anatomy of the Canon) چنین می گوید که "... در هر حال با توجه به عملکرد ارگان ها، ما تنها به اموری تکیه می کنیم که بواسطه ی مشاهدات پژوهش گرانه و تحقیق دقیق به ما امر شده است و اهمیتی نمی دهیم که موافق یا مخالف عقاید کسانی است که پیش از ما آمده اند.^{۱۶}

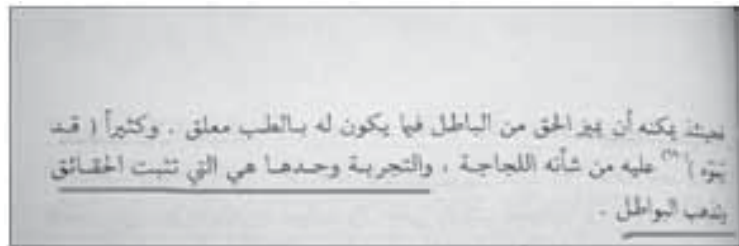
II. مشاهده ی بالینی و گزارش موردی بیماری

روشی جدید و معقول نیز در مراقبت از بیماران توسط حکیم رازی در اوایل قرن نهم به وجود آمد. این روش معقول بر اساس ثبت، تفسیر و طبقه بندی مشاهدات بالینی و تجربی پایه ریزی شد. این شیوه ی عقلایی، روش شناسی طب بالینی و تشخیص افتراقی را بنا نهاد و تاثیر ماندگاری بر طب اسلامی داشت. بر خلاف فقدان ثبت تاریخچه ی بیماری در عرف



(تصویر ۳)

حقیقت و گردآوری شواهد است. وی به این نتیجه رسید که آزمایش تنها راه اثبات حقیقت و اجتناب از استدلال نادرست است^{۲۲}. [تصویر ۴]



(تصویر ۴)

IV. آزمایش های تاثیر دارو

کتاب دوم ابن سینا به نام قانون در جلد اول ویرایش بولاک (Bulaq) به داروهای اساسی ساده (الادویه المفردة) اختصاص داده شده است. در فصل دوم از بخش اول تحت عنوان "بررسی اثر

و مورد استفاده قرار داده ام، استفاده کنند. سپس تاثیرات و عوارض جانبی هر دو روش باید ثبت شود. به طور حتم من چه مرده و چه زنده باشم، آزمایش

"... هر جا که این نشانه ها را دیدید [علایم و نشانه های بیماری مننژیت] به قصد باز کردن ورید مبادرت کنید. به این دلیل که من یک گروه از بیماران را به این صورت درمان کردم و این عمل را در مورد گروه دیگر به منظور بررسی دیدگاه خود انجام ندادم و در تمامی آن ها [گروه دوم] مننژیت پیشرفت کرد."^{۲۳}

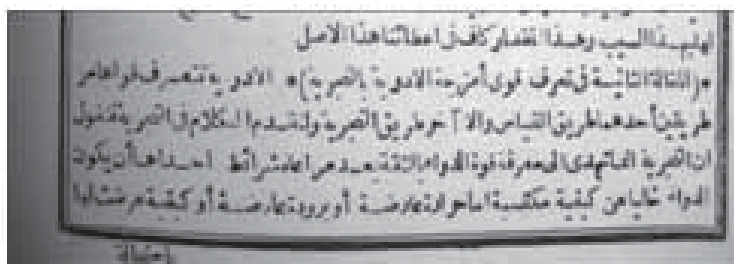
به طور مشخص از قرن ۱۸ به بعد حجامت به عنوان یک روش درمانی مورد استفاده قرار نگرفت. هر چند این تجربه نقش پیشگامانه ی حکیم رازی را در آغاز کردن روش مطالعه ی مورد-شاهدی در طب بالینی برجسته می سازد. محققان اسلامی که پس از او آمده اند، نیز به پیروی و توسعه ی همان شیوه ی علمی پرداختند. آن چه در زیر آمده، مثال واضح دیگری از کارآزمایی مورد-شاهدی در کتاب التأثير ابن زهر (Simplification concerning Therapeutics of Dielt) می باشد.

"ارزیابی چنین امری چه من مرده باشم و چه زنده، اتفاق خواهد افتاد که برخی از خوانندگان کتاب من در صدد ارایه ی نادرست عقاید من برآیند [در مورد مسهلات و خنثی کردن عوارض جانبی آن ها]. از این رو آن ها ممکن است به تکذیب آن پردازند. سپس من آن ها را به چالش خواهم کشید. به آن ها اجازه خواهم داد که از داروهایی که من به شیوه ای متفاوت تجویز کرده



دارو از طریق آزمایش "ابن سینا چنین بیان می دارد (تصویر ۵): "تاثیر داروها (Amzija) یکی از طریق قیاس و دیگری از طریق تجربه و آزمایش قابل تشخیص می باشد. بیایید با بحث در مورد تجربه آغاز کنیم. ما

به اثبات یارد عقیده ی من منتج خواهد شد."^{۲۴} ابن زهر به طرز ماهرانه ای نشان داد که آزمایش به چه اندازه دقیق تر و قابل اعتماد تر از قیاس منطقی در کشف

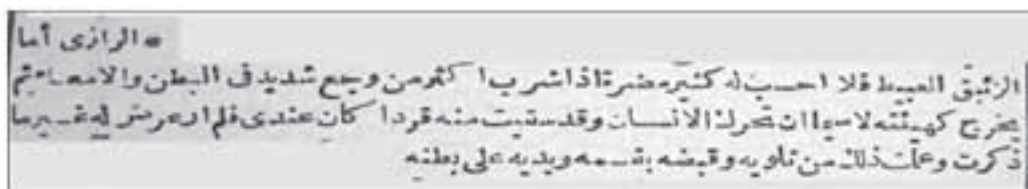


(تصویر ۵)

بر این باوریم که تجربه و آزمایش به دانش قابل اعتماد از اثر دارو در طبابت پس از در نظر گرفتن شرایط خاص منتهی می شود.^{۲۳} ابن سینا به تبیین هفت قانون که می

[Complete Book of Simple Medicaments and Nutritious Items] (تصویر ۶).

از جدا کردن پوست و جلد زیرین کردم. سپس ماده ی نای را به مقداری جدا کردم و زخم را با آب و عسل شستشو دادم تا این که التیام یافت و حیوان به طور کامل بهبود پیدا کرد و



(تصویر ۶)

بایست در هنگام اجرای آزمایش تست دارو در نظر گرفته می شد، پرداخت. وی اهمیت هر یک از الزامات تاکید می کرد که بایستی به طور کامل دانسته شود را شرح داد. با اتفاق نظر سایر نویسندگان^{۲۴-۲۷}، آن فصل نقطه ی تحولی در توسعه ی روش علمی برای تست داروها می باشد و با مفاهیم مدرن سازگاری دارد. به علاوه آن دسته قوانین مشروح در قرن ۱۳ اروپا به وسیله ی پطرس اسپانیا (Petrus Hispanus) و جان اسمیت آماند (John of St. Amand) در مورد تعیین درجه ی تاثیر در معالجات، بسیار به قوانینی که ابن سینا در سه قرن پیش بیان کرده بود، شبیه است.

۷. آزمایش روی حیوانات

(a) آزمایش ایمنی داروها: نخستین سوابق ثبت شده در ارتباط با آزمایش روی حیوانات در مورد مسمومیت داروها را می توان به حکیم رازی نسبت داد که در قرن نهم به میمون ها مقداری جیوه جهت بررسی ایمنی آن بر انسان داد که در قرن ۱۳ در کتاب الجامی لمفردات الادویه و الاغذیه ابن البیتار مستند شده است

(b) بررسی ایمنی روش های

جراحی: نقش برش نای در احیای حالت خفگی تهدید کننده ی حیات به دلیل انسداد بخش فوقانی راه هوایی برای چندین قرن بحث بر انگیز بود و این شرایط تا دوره ی اسلامی یعنی زمانی که حکیم رازی (قرن نهم میلادی) و بعد از آن ابن سینا (قرن دهم میلادی) مباحث سازنده و روش های اصلاحی را مطرح کردند، ادامه یافت.^{۲۸} الزهراوی در کتاب خود التصریف لمن اعجاز التألیف، براساس تجربه ی شخصی خود، انجام موفقیت آمیز ایجاد برش در نای توسط خود فرد را گزارش می کند و به این نتیجه رسیده که برش نای روش خطرناکی نیست.^{۲۹} هر چند این بحث در زمان ابن زهر نیز ادامه پیدا کرد و او در التأثير گزارش می دهد که انجام چنین عملی را مشاهده نکرده است. از این رو جهت دست یابی به حقیقت در مورد ایمنی چنین روش جراحی تصمیم به انجام آزمایشی گرفت که در بخش منتخب کتاب التأثير به شکل زیر توضیح داده شده است:

"در گذشته در دوران آموزشی که این عقاید و بحث ها را خواندم، اقدام به بریدن نای یا لوله ی شش یک بز پس

مدت زیادی زندگی کرد"^{۳۰}.

با این آزمایش منحصر به فرد گام بلندی در توسعه ی مکتب آزمایشی برداشته شد که آغازگر آن حکیم رازی بود. استفاده ی ابن زهر از این طرح آزمایشی برای یک مشکل بالینی نخستین مورد استفاده ی گزارش شده از جراحی آزمایشی بود و این مقدم بر روشی بود که بوسیله ی آن بسیاری از روش های جراحی توسعه یافتند. نویسندگانی از قبیل موحد الدین البغدادی و ابن الکوف (۱۲۳۲-۱۲۸۶) که پس از الزهراوی و ابن زهر آمدند و بی قید و شرط روش برش نای در حالت انسداد تهدید کننده ی حیات بخش فوقانی نای را در حالتی که قابل برطرف کردن به روش دیگر نباشد، توصیه کردند و روشی با اصلاحات و جزئیات بیشتر را شرح دادند.^{۳۱} سایی (Sayili) در قرن ۱۵ میلادی نیز روش برش نای را در چنین حالاتی توصیه کرده است.

VI. کالبد شکافی و آزمایش های

کالبد شکافی

مانشان دادیم که حکیم رازی، ابن سینا، موحد الدین بغدادی، ابن زهر و ابن رشد بر ارزش و نقش کالبد شکافی



(تصویر ۷)

و علم تشریح (آناتومی) در آموزش پزشکی و طبابت تاکید داشتند^{۱۷، ۱۸، ۱۹}.

هم چنین طیب اسلامی ابن النفیس، قرن سیزده میلادی کاشف جریان خون قلبی (کرونی) و گردش خون ریوی (پالمونری) در کتاب شرح تشریح القانون دیدگاهی مشابه دارد^{۱۹}. به علاوه وجود اشکال آناتومیک در متون محققان اسلامی روشی است که در دوران اسلامی آغاز شد و رونق یافت که نشان گر نقش مشاهدات مستقیم و تجربه در کالبد شکافی می باشد^{۱۸، ۱۹}.

بنابراین علی رغم عقیده ی مرسوم، تجربه ی عملی دانشمندان اواسط دوره ی اسلامی در مطالعه ی آناتومیک با اصلاح بسیاری از عقاید نادرست جالینوس در مورد آناتومی باعث شد که آن ها در پیشرفت این علم مهم پزشکی سهم بسزایی داشته باشند^{۱۷، ۱۹، ۳۲، ۳۳}.

اظهارات ترجمه شده ی زیر از کتاب شرح تشریح القانون مثال های دیگری است که نشان می دهد ابن النفیس چگونه از مشاهدات آناتومیک خود استفاده کرد و دیگر آموزه های جالینوس را که برای صدها سال بی قید و شرط پذیرفته شده بود، رد کرد:

"گفته ی جالینوس (که توسط ابن سینا پذیرفته شده بود) مبنی بر این که قلب دارای سه بطن است، نمی تواند صحیح باشد؛ چرا که که قلب تنها دارای دو بطن است و در واقع کالبد شکافی این گفته را رد می کند"^{۳۴}.

"این گفته ی جالینوس مبنی بر این که قلب توسط خونی که در بطن راست وجود دارد، تغذیه می شود هرگز نمی تواند قابل قبول باشد؛ زیرا در واقع تغذیه ی قلب توسط خونی که در رگ های خود قلب جریان دارد، انجام می شود"^{۳۵}.

ترجمه ی زیر از کتاب الافاده و

توضیحاتی در مورد دیدگاه وی تلاش کرد. یکی از موارد اختلاف این است که استخوان فک پایین که همه بر این باورند از دو استخوان جدا تشکیل شده که توسط یک مفصل قوی در چانه به هم متصل شده اند و در این مورد زمانی که می گوئیم همه بر این باورند در واقع منظور جالینوس به تنهایی است. به این دلیل که وی تنها فردی بود که عمل کالبد شکافی را خود انجام داد و چندین کتاب در این مورد نگاشت؛ بسیاری از آن کتاب ها در دسترس ما قرار دارند، ولیکن برخی از آن ها هنوز به عربی یافت نمی شوند.

هر چند براساس مشاهدات ما این عضو (فک) نخستین و مهم ترین استخوانی است که بدون هیچ مفصل و اتصالی می باشد و با استفاده از روش های متفاوتی بارها آن را مورد آزمایش قرار دادیم، در نمونه های زیادی که متجاوز از دو هزار جمجمه بود، به جز یک استخوان واحد چیز دیگری نیافتیم. ما چنین برنامه ریزی کردیم که دستیاران در گروه

الاعتبار (Books of utility and Reflection) توسط موفق الدین عبدالطیف البغدادی (۱۱۶۲-۱۲۳۱) مثال دیگری از اتکای محققان دوره ی میانی اسلام بر آزمایش جهت تأیید دانش می باشد:

"... بنابراین با توجه به شکل، تناسب و ارتباط استخوان ها و مفاصل (در تعداد زیادی از اسکلت های انسانی آزمایش شده)، با دانشی روبرو شدیم که نمی توان آن را در کتاب ها یافت. به این دلیل که نویسندگان از آن چشم پوشی کرده اند یا به دلیل عدم شفافیت مطالب و تفاوت میان یافته های ما با مطالب نوشته شده در این کتاب بوده است. در واقع مشاهده ی مستقیم نسبت به شنیدن (آن چه توسط دیگران نوشته شده) دارای اعتبار بیشتری است و هر چند گزارش های جالینوس از جهت تطبیقی و اثباتی دارای بالاترین کیفیت می باشد، ولیکن مشاهده ی مستقیم، منبع علمی واقعی تری بوده و در صورت امکان می توان برای ارایه ی

جداگانه با حضور و عدم حضور ما بر روی فک آزمایش انجام دهند و مطلب جدیدی به گزارش ها و مشاهدات ما اضافه نشد^{۳۷،۳۸} (تصویر ۷).

این آزمایش منحصر به فرد سند واضح دیگری از اندیشه ی علمی و روش شناسی تجربی محققان اسلامی در دوران اواسط اسلام می باشد. تعداد زیاد نمونه های مورد آزمایش قرار گرفته بیان گر آگاهی آن ها از اهمیت آماری اندازه ی نمونه در تعیین اهمیت یافته های آنان می باشد. علاوه بر آن جهت اجتناب از احتمال بروز هر گونه سو گیری، موفق الدین البغدادی آزمایش خود را سه مرتبه تکرار کرد؛ ابتدا توسط خود و سپس به همراه گروه دیگری از محققان و بالاخره توسط گروهی از دیگر محققان به تنهایی^{۳۶،۳۷}. وی برای دست یابی به نتایج دقیق، بیش از یک روش را مورد بررسی قرار داد.

VII. معاینه و کالبد شکافی پس از مرگ

(a) درباره ی حیوانات: ترجمه ی زیر از کتاب التأثير ابن زهر نشان می دهد که او چگونه از آزمایش بر روی حیوانات به عنوان مدرکی برای پیدا

کردن روشی جهت درمان زخم های ریه استفاده کرد:

"... بنابراین دارو و درمان ها برای زخم های ریه در سراسر دنیا وجود دارند، ولیکن هنوز برای ما ناشناخته اند. به این دلیل که وقتی گوسفندی دچار بیماری ریه می شود، گله را ترک کرده و شروع به پرسه زدن می کند مانند این که به دنبال چیزی است؛ چوپان به آن گیاهی می دهد تا گوسفندان آن را خورده و زمانی که آن گیاه تمام می شود، بیماری به طور کامل بر طرف شده و گوسفند به حالت طبیعی باز می گردد.

من ریه ی گوسفند را مورد بررسی قرار دادم و همان طور که آن را می شکافتم، نشانه های مشخصی از بهبودی و سلامت را مشاهده کردم. تا کنون نمی دانستم که چنین دارویی وجود دارد و فکر می کنم که هیچ کس دیگری پیش از من هم این را نمی دانسته است^{۳۹}.

(b) درباره ی انسان ها: علاوه بر این توصیف ابن زهر از تجمع مایع در غشای خارجی قلب (pericardial effusion) در بیمارانی با پریکاردیت وخیم که مشابهنی با ادرار دارد، به خوبی با توصیف جاری این مایع به

رنگ کاه مطابقت می کند^{۴۰}. این موضوع نشان می دهد که مجموعه ای از مایعات را مورد مشاهده قرار داده که هرگز نمی توان بدون کشیدن مایع از فضای پریکاردیوم یا معاینه ی کالبد شکافی پس از مرگ به آن دست یافت. به عبارت دیگر ابن زهر نمی توانست بدون انجام کالبد شکافی و معاینات پس از مرگ توصیفی از "مواد جامد انباشته شده در درون پوشش قلب که شبیه لایه هایی بر روی لایه های غشاء می باشد"، داشته باشد^{۴۰}. این در راستای تاکید پیشینیان در دوره ی اسلامی بر اهمیت دانش آناتومی برای پزشکان و جراحان می باشد.

نتیجه گیری

از یافته های ذکر شده ی فوق چنین می توان نتیجه گرفت که ظهور طب مبتنی بر تجربه به مفهوم پیشرفته ی آن شامل کارآزمایی بالینی، مطالعات تاثیر دارویی، آزمایش بر روی حیوانات و توصیف ساختمان و عملکرد صحیح بدن انسان، در طول دوره ی میانی اسلام (برابر با اوایل قرن نهم میلادی) به جریان افتاد.



REFERENCES

1. Haeger K. Medicine becomes a science. In: Leuven JV, editor. The illustrated history of surgery. New York: Bell Publishing Company; 1988. pp. 117-22.
2. Daly WJ, Brater DC. Medieval contributions to the search for truth in clinical medicine. *Perspect Biol Med*. 2000;43:530-40. [PubMed]
3. Claridge JA, Fabian TC. History and development of evidence-based medicine. *World J Surg*. 2005;29:547-53. [PubMed]
4. Norton S. Experimental therapeutics in the renaissance. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;304:489-92. [PubMed]
5. Drake S. Renaissance music and experimental science. *J Hist Ideas*. 1970;31:483-500.
6. Kheirandish E. Footprints of "experiment" in early Arabic optics. *Early Sci Med*. 2009;14:79-104. [PubMed]
7. Al-Razi (Rhazes) Kitab Manafie al-Aghdhiyah wa-Dafei Madarrihah. Beirut: Dar Sadir, Undated Offset Reprint. 1st ed. Cairo: Al Matbaa Al Khayria; 1305 H (1888 CE). p. 2.
8. Al-Razi (Rhazes) Kitab Alhawi Fi Al Tibb (Rhazes Liber Continens) 1st ed. Vol. 10. Hyderabad: Dairatul Maarif Al-Osmania; 1961.
9. Al-Razi Kitab Al-Mansouri. Manuscript No. 3997. Dublin: The Chester Beatty Library;
10. Al-Razi In: Ma al-fariq aw al furooq aw kalamun fi al furuq bain al amradd. Salman SR, editor. Aleppo [Syria]: Institute for Arabic Scientific Heritage; 1978.
11. Al-Razi In: Akhlaq Al Tabeeb. 1st ed. Al-Abd AM, editor. Cairo: Maktabat Dar Al-Turath; 1977.
12. Mukhtar AM. Rhazes contra Galenum. Bonn: Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität; 1969.
13. Abdel-Halim RE, Altwajiri AS, Elfaqi SR, Mitwalli AH. Extraction of urinary bladder stone as described by Abul-Qasim Khalaf Ibn Abbas Alzahrawi (Albucasis) (325-404 H, 930-1013 AD). A translation of original text and a commentary. [Last cited on 2010]; *Saudi Med J*. 2003 24:1283-91. Available from: <http://www.rabieabdelhalim.com/zahrawiBladderStoneExtraction.pdf>. [PubMed]
14. Al-Razi AM. Kitab al-Hawi fit-tibb. Hyderabad: Osmania Oriental Publications, Osmania University; 1961. Edited by the Bureau (Rhazes, Liber continens) p. 114.
15. Translated from: Ibn Sina. Kitab Al-Qanun Fi Al-Tibb (The Canon of Medicine) Vol. 1. Cairo: Bulaq Edition; 1877. Book 2; p. 326.
16. Qattaya S, editor. Translated from: Ibn Al-Nafis. Cairo: al Hayaa al Masreyya al Aamma Lillkitab; 1988. Kitab Sharh Tashreeh al-Qanon; p. 17.
17. Abdel-Halim RE. Contributions of Ibn Zuhri (Avenzoar) to the progress of surgery: A study and translations from his book Al-Taisir. [Last cited on 2010]; *Saudi Med J*. 2005 26:1333-9. Available from: <http://www.rabieabdelhalim.com/01Contribution20050521.pdf>. [PubMed]
18. Abdel-Halim RE. Contributions of Muhadhdhab Al-Deen Al-Baghdadi to the progress of medicine and urology. A study and translations from his book Al-Mukhtar. [Last cited on 2010]; *Saudi Med J*. 2006 27:1641-41. Available from: <http://www.rabieabdelhalim.com/AlbaghdadiContributionsReprint.pdf>.
19. Abdel-Halim RE. Contributions of Ibn Al-Nafis (1210-1288 AD) to the progress of medicine and urology: A study and translations from his medical works. [Last cited on 2010]; *Saudi Med J*. 2008 29:13-22. Available from: <http://www.rabieabdelhalim.com/IbnAl-Nafis.pdf>. [PubMed]
20. Cumston CG. Islamic medicine. In: Cumston CG, editor. An introduction to the history of medicine from the time of the pharaohs to the end of the XVIII century. London [UK], New York, [NW]: Kegan Paul, Trench, Trubner and Co Ltd, Alfred A Knopf; 1926. pp. 192-3.
21. Translated from: Al-Razi (Rhazes) Vol. 15. Beirut Edition: Dar Al-Kutub Al-Elmeya; 2000. Kitab Al Hawi Fi Al-Tibb (Rhazes' Liber Continens) p. 2297. Part 5, (corresponds to page 122, Volume 15 of the Hyderabad edition: Hyderabad: Dairatul Maarif Al-Osmania; 1961-1963)
22. Al-Khoori M, editor. Kitab Al-Taisir Fi Al-Mudawat Wa Al-Tadbeer. Translated from: Ibn Zuhri. (1st ed) 1983; 1 and 2: 326-7.
23. Translated from: Ibn Sina (Avicenna) Vol. 1. Cairo: Bulaq; 1877. Kitab Al-Qanun Fi Al-Tibb (The Canon of Medicine) p. 224. The second Maqalah, first Jumalah, the second Kitab, undated Reprint by Dar Sadir.
24. Bull JP. The historical development of clinical therapeutic trials. *J Chronic Dis*. 1959;10:218-48. [PubMed]
25. Nasser M, Tibi A, Savage-Smith E. Ibn Sina's Canon of Medicine: 11th century rules for assessing the effects of drugs. The James Lind Library. [last accessed on 2007]. Available from: <http://www.jameslindlibrary.org/>.
26. Sajadi MM, Mansouri D, Sajadi MR. Ibn Sina and the clinical trial. *Ann Intern Med*. 2009;150:640-3. [PubMed]
27. Nasser M, Tibi A, Savage-Smith E. Ibn Sina's Canon of Medicine: 11th century rules for assessing the effects of drugs. *J R Soc Med*. 2009;102:78-80. [PMC free article] [PubMed]
28. Brater DC, Daly WJ. Clinical pharmacology in the Middle Ages: Principles that presage the 21st century. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;67:447-50. [PubMed]
29. Al-Baytar Ibn. Al-Jamie Limufradat Al-Adwiya Wal-Aghdiya (Complete Book of Simple Medicaments and Nutritious Items) Vol. 2. Cairo, Baghdad: Al Matbaa Al Ameereyya Al Masreyya 1291 H, 1874AD. Undated Offset edition: Al-Muthana Bookshop; p. 178.
30. Al-Khoori M. Translated from: Ibn Zuhri (Avenzoar) 1st ed. 1 and 2. Damascus: Darul Fikr Press for the Arab Educational Scientific and Cultural Organization; 1983. Kitab Al-Taisir Fi Al-Mudawat Wa Al-Tadbeer; p. 149.
31. Sayili Aydin M. Turkish medicine. *Isis*. 1937;26:403-14.
32. Abdel-Halim RE, Abdel-Maguid TE. The functional anatomy of the ureterovesical junction: A historical review. [Last cited on 2010]; *Saudi Med J*. 2003 24:815-9. Available from: <http://www.rabieabdelhalim.com/Thefunctional.pdf>. [PubMed]
33. Abdel-Halim RE. The missing link in the history of urology: A call for more efforts to bridge the gap? [Last cited on 2010]; *Urol Ann*. 2009 1:2-8. Available from: <http://www.urologyannals.com/article.asp?issn=0974-7796;year=2009;volume=1;issue=1;spage=2;epage=8;aulast=Abdel-Halim>.
34. Qattaya S. Translated From: Ibn Al-Nafis. Cairo: The Supreme Council for Culture and the Egyptian Book Bureau Manuscript Editing Centre; 1988. Kitab Sharh Tashreeh al-Qanon; p. 388.
35. Al-Nafis Ibn. In: Kitab Sharh Tashreeh al-Qanon. Qattaya S, editor. Cairo: The Supreme Council for Culture and the Egyptian Book Bureau Manuscript Editing Centre; 1988. p. 389.
36. Translated from: Al-Baghdadi, Muwaffaq al-Din Abd al-Latif. Cairo: Wadi Al Neel Press; 1281 H (1864 AD). Kitab al-ifadah wa-al-ietibar: Fi al-umur al-mushahadah wa-al-hawadith al-muaayanah bi-ard Misr: qissat al-maja'ah al-kubra bi-Misr aam 600H; pp. 61-2.
37. Al-Shaikh AA, editor. Translated from: Al-Baghdadi, Muwaffaq al-Din Abd al-Latif. 2nd ed. Cairo: The Supreme Council for Culture and the Egyptian Book Bureau Manuscript Editing Centre; 1998. Kitab al-ifadah wa-al-ietibar: Fi al-umur al-mushahadah wa-al-hawadith al-muaayanah bi-ard Misr: qissat al-maja'ah al-kubra bi-Misr aam 600H; pp. 149-50.
38. Baidoun F, Dusoky K, Al-Khoori ME, editors. Al-Baghdadi, Muwaffaq al-Din Abd al-Latif. Beirut: Dar al-Afaq al-Jadida; 1981. Kitab al-ifadah wa-al-ietibar: Fial-umur al-mushahadah wa-al-hawadith al-muaayanah bi-ard Misr: qissat al-maja'ah al-kubra bi-Misr aam 600H. Quoted by: Sigrid Hunke, Allah. s Sonne Uber Dem Abendland Unser Arabisches Erbe, Arabic Translation; pp. 270-1. ج

بررسی تأثیر مصرف سیلی مارین در بیماری کبد چرب غیر الکلی

Silymarin in non alcoholic fatty liver disease

World Journal of Hepatology (2013)

Fulvio Cacciapuoti, Anna Scognamiglio, Rossella Palumbo, Raffaele Forte, Federico Cacciapuoti

مترجم: زهرا شامخی

چکیده

هدف: هدف از انجام این مطالعه ارزیابی تأثیرات کبدی سیلی بوم ماریانوم (*Silybum marianum*) بر بیماری کبد چرب غیر الکلی است.

روش مطالعه: در ۷۲ بیمار مبتلا به NAFLD وجود عوامل اصلی متابولیک، کبدی و فاکتورهای ضد التهاب پس از ۳ ماه از رژیم کنترل شده و پیش از درمان با سیلی مارین (دو بار در روز مصرف از طریق دهان). روشنایی اکوگرافی بافت کبد hepatorenal ratio brightness (نسبت وضوح کبدی - کلیوی) نیز تعریف شد. این ارزیابی ها پس از ۶ ماه درمان انجام گرفت.

نتایج: سطوح سرمی برخی از عوامل متابولیک و ضد التهابی به طور غیر معنی دار پس از ۶ ماه مصرف سیلی مارین کاهش پیدا کرد. در مقابل استئاتو تست ALT و AST و γ -GT به طور معنی داری کاهش پیدا کرد. در حالی که نسبت ALT / AST تغییر ی نیافت. در نهایت شاخص روشنایی هپاتورنال به عنوان یک شاخص استاتوزیس کبدی به طور معنی داری کاهش پیدا کرد.

نتیجه گیری: نتایج به دست آمده نشان داد که سیلی مارین شاخص های بیوشیمیایی التهابی و استاتوزیس اولتراسونیک را کاهش می دهد. برخی از فاکتورهای نشان دهنده ی مراحل اولیه آترواسکلروزیس نیز کاهش یافتند.

مقدمه

کبد چرب غیر الکلی شامل یک طیف از رسوب چربی در کبد تا فیروز کبدی (hepatitis fibrosis steato) و سیروزیس است. NAFLD از نظر هیستولوژیکی به بیماری کبدی شباهت دارد، ولیکن بدون تاربخچه ی مصرف

همه ی این موارد با مقاومت به انسولین همراه است.^{۸،۱۰}

مقاومت به انسولین ممکن است منجر به عملکرد نامناسب، افزایش فشار خون سیستمیک و ایجاد الگوی چربی غیر معمول شود. تمام این تغییرات ممکن است باعث پیشرفت بیماری های تصلب

اتانول این بیماری علائم کمی ایجاد می کند. اما چربی در بافت کبد در اولتراسوند مشاهده می شود.^{۱،۳} فیروز سلول های کبدی و التهاب مشاهده شده با تست های بیوشیمیایی قابل تشخیص است. چاقی، دیابت ملیتوس نوع ۲، هایپر لیپیدمی با NAFLD^{۴،۷} و



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



بررسی های به عمل آمده به اثبات نرسیده است. ترکیب سیلی مارین (Silybum marianum) که از طریق خاصیت آنتی اکسیدانی خود باعث محافظت سلول های کبد شده و از طریق کاهش فعالیت سلول های کوپفر کبد، خاصیت ضد فیروزی خود را اعمال می کند، در سال های اخیر مورد توجه خاصی قرار گرفته و مطالعات زیادی روی این دارو انجام گرفته و یا در حال انجام است. هرچند که هنوز در بررسی های سیستماتیک (Systematic review) به عمل آمده، شواهد کافی برای اثبات موثر بودن آن به دست نیامده است.

در مقاله ی حاضر که در شماره ی ماه مارس سال ۲۰۱۳ نشریه World Journal of Hepatology به صورت Brief article به چاپ رسیده است، تعداد ۷۲ نفر بیمار مبتلا به NAFLD (۴۰ زن و ۳۲ مرد) وارد مطالعه گردیده اند که بعد از سه ماه رژیم غذایی برای کلیه ی بیماران، مکمل های غذایی شامل ویتامین E، ترکیبات ال-گلو تاتیون، ال-سیستئین، ال-متیونین به همراه سیلی مارین به مدت ۶ ماه به بیماران تجویز گردیده است. براساس نتایج مطالعه، تجویز ترکیبات مورد نظر باعث بهبود آنزیم های کبدی و شاخص سونوگرافی استئاتوز کبدی (در مقایسه با پیش از تجویز در همان بیماران) گردیده است، ولیکن شاخص توده ی بدنی (BMI)، قند خون ناشتا و سطح کلسترول و تری گلیسرید خون تغییر معنی داری نداشته است.

مطالعه ی مورد نظر از این جهت که به صورت مورد-شاهدی طراحی نشده، دارای حجم نمونه ی اندک بوده و نیز علاوه بر سیلی مارین، از سایر ترکیبات دارویی موثر در درمان کبد چرب نظیر ویتامین E استفاده کرده است، دارای نقاط ضعف فراوانی می باشد.

به وجود استئاتوز کبدی در غیاب علل ثانویه ی تجمع چربی در کبد، بیماری کبد چرب غیر الکلی گفته می شود. بیماری کبد چرب غیر الکلی دارای طیف گسترده ای از تظاهرات بالینی است که در یک سوی طیف تجمع ساده ی چربی در کبد بدون افزایش آنزیم های کبدی (استئاتوز ساده) و در سوی دیگر آسیب مداوم کبدی (استئاتوهپاتیت) و در نهایت نارسایی کبدی پیشرفته و سیروز قرار دارد. برای درمان کبد چرب غیر الکلی درمان های متفاوتی مطرح شده است که از میان آن ها، کاهش وزن و افزایش فعالیت بدنی تنها درمانی است که بی خطر بوده و شواهد کافی برای مفید بودن آن وجود دارد.

از میان درمان های فارماکولوژیک، ترکیبات ویتامین E، به عنوان داروهای خط اول در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی که دارای دیابت و بیماری های قلبی-عروقی نمی باشند، توصیه می شود. از میان داروهای حساس کننده به انسولین، سودمندی متفورمین در بهبود هیستولوژی کبد به اثبات نرسیده است. هرچند کاهش وزن ناشی از مصرف متفورمین می تواند از لحاظ تئوری موثر باشند، ولیکن تاثیر این دارو در کاهش آنزیم های کبدی و شاخص توده ی بدنی (BMI) نیز ثابت نشده است. داروهای خانواده ی تیازلیدین دیون ها از جمله پیوگلیتازون می توانند باعث بهبود آنزیم های کبدی و هیستولوژی کبد گردند، هرچند عوارض این داروها از جمله افزایش وزن و تشدید نارسایی قلبی، کاربرد آن را تحت تاثیر قرار می دهد.

بر اساس بررسی های انجام شده، داروی ارلی استات به عنوان مهار کننده ی لیپاز در روده ی کوچک با کاهش وزن باعث بهبود مقاومت به انسولین و آنزیم های کبدی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی می گردد. تاکنون سودمندی ترکیبات ارزوداکسی کولیک اسید در

آسیب ناشی از رادیکال های آزاد و مسدود کردن روند جذب سموم اعمال می شود. مطالعات انجام شده در بیماران کبدی نشان داد که سیلی مارین فعالیت سوپراکسید دیسموتاز در لنفوسیت ها و اریتروسیت ها را افزایش می دهد، هم

Ezetimibe^{۱۳} را می توان نام برد. سیلی مارین ترکیب ۴ فلاونولیگنان بوده که ۶۰-۷۰ درصد آن ترکیب ۲ دیاسترومر سیلی بین است. اثرات آنتی اکسیدانی سیلی مارین از طریق تحریک پلی مرز ترانس کریپشن RNA با محافظت غشای سلولی از

شراین شده؛ اگرچه افزایش درجه ی مقاومت به انسولین به تنهایی می تواند مسؤول ایجاد سندروم متابولیک باشد. راه کارهای درمانی مختلفی جهت درمان کبد چرب غیر الکلی انجام می شود که از جمله مت فورمین^{۱۱} آگونست پراکسی زوم^{۱۲} و

مصرف سیلی مارین انجام شد. استاتو تست، AST، ALT و نسبت بین این دو و گاماگلوتامیل پپتیداز (γ-GT) نیز در شروع مطالعه و پس از ۶ ماه اندازه گیری شدند. به علاوه سطوح سرمی تومور نکروزیس فاکتور در شروع و بعد از ۶ ماه اندازه گیری شد. در آخر hepatorenal brightness ratio با استفاده از اختلاف sonographic brightness شاخص هپاتورنال در شروع مطالعه و بعد از ۶ ماه تعریف شد.



Figure 1 Echographic finding of liver and right kidney for calculation of the hepatorenal index brightness.

روش مطالعه

از ژانویه سال ۲۰۱۰ تا ژوئن سال ۲۰۱۱، ۷۲ فرد (۴۰ مرد و ۳۲ زن) بامیانگین سنی $44 \pm 3/2$ انتخاب شدند.

معیارهای خروج از مطالعه شامل افرادی می شد که مصرف اتانول بیشتر از ۲۰ گرم در روز و بلع معمول داروهای ایجاد کننده ی کبدچرب مانند استروئیدها، استروژن ها و آمیودارون، تاموکسی فن و یا سایر داروهای شیمی درمانی را داشتند. خروج نمونه های مبتلا به هپاتیت ویروسی از طریق تست های آنتی ژن سطحی B و آنتی هپاتیت ویروس C انجام شد. افراد مبتلا به هپاتیت B و C نیز افراد مبتلا به هموکروماتوزیس و هپاتیت خودایمنی، بیماری ویلسون و سایر بیماری های کبدی نیز از مطالعه خارج شدند. بعد از سه ماه رژیم محدود غذایی، مکمل غذایی شامل ویتامین E، L، گلوکاتایون، L، سیستین، L، متیونین و سیلی مارین (epaclin 3.5g) ۲ بار در روز به تمام بیماران داده شد. تست ارزیابی هموستاتیک مقاومت به انسولین (HOMA-IR)، کلسترول تام، کلسترول HDL، کلسترول LDL، تری گلیسرید و سطوح گلوکز ناشتا در شروع مطالعه و بعد از ۶ ماه

چنین نشان داده شده که سیلی مارین سطوح گلوکاتایون و گلوکاتایون پراکسیداز در بیماران را افزایش می دهد.^{۱۴}

مطالعات گذشته نشان داده اند که سیلی مارین مقاومت به انسولین و سطوح انسولین ناشتا را کاهش و در نتیجه ی فعالیت داخلی و خارجی انسولین را بهبود می بخشد.^{۱۵}

در مطالعه ای عصاره ی سیلی مارین باعث بهبود سطوح آلانین آمینو ترانسفراز شد. در مطالعه ی دیگر نشان داده شده که عصاره ی سیلی مارین سطوح آسپارات آمینو ترانسفراز را نیز کاهش داده است. در مطالعه ی دیگر نشان داده شد که ترکیب جدید سیلی مارین و ویتامین E به ترتیب، مقاومت به انسولین و صدمه به کبد در بیماران کبد چرب غیر الکلی را کاهش می دهد. در این اواخر نیز در مطالعه ی Hasjani و همکاران در دو گروه دریافت کننده ی سیلی مارین و ویتامین E به ترتیب سطوح AST و ALT کاهش معنی داری پیدا کرد.

در این مطالعه تاثیر مصرف ترکیبی سیلی مارین، ویتامین B12، ویتامین E و رژیم محدود و کنترل شده بر کبد چرب غیر الکلی بررسی شده است.

سونوگرافی

ماشین اولتراسونوگرافی مدل 33-IE (فیلپس امستردام) با پروب ۳/۵ مگاهرتز جهت تشخیص احتمال وجود انفیلتراسیون و درجه ی انفیلتراسیون چربی کبدی مورد استفاده قرار گرفت. تمام بیماران به وضعیت خوابیده lateral سمت چپ در دمای ۱۵-۲۰ درجه جهت بررسی پارانشیم و قسمت کورتکس کلیه سمت راست مورد ارزیابی قرار گرفتند. اکوژنسیته ی هر دو ناحیه مورد ارزیابی قرار گرفت.

کبد از فضای بین دنده ای و خطوط زیربغلی قدامی و میانی در سطح دنده های هفتم و هشتم مورد بررسی قرار گرفت. کلیه ی راست نیز هم زمان بررسی شد و اگر بافت عادی کبد به عنوان عدم وجود استئاتوز در نظر گرفته شد (شکل ۱)، در این مورد نسبت اکوژنسیته ی کبد به کلیه یک در نظر گرفته شده است.

در اولتراسونوگرافی عدم وجود استئاتوزیس معادل نرمال، ایندکس سونوگرافیک ۱-۲ استئاتوزیس خفیف، ۲-۳ متوسط، $> 2/5$ استئاتوزیس شدید در نظر گرفته شد. در این حالت محاسبه ی شاخص

Variables	Before	After	P value
Age (yr)	44 ± 3.2		
Sex (M/F)	40/32		
BMI (kg/m ²)	26.7 ± 1.67	26.4 ± 1.34	NS
Fasting plasma glucose (mg/mL)	105.7 ± 0.8	101 ± 0.5	NS
HOMA-IR	6.42 ± 0.4	5.27 ± 1.2	NS
Total Cholesterol (mg/dL)	205.7 ± 9.3	200.6 ± 8.1	NS
LDL-C (mg/mL)	157.4 ± 4.3	136 ± 1.8	NS
HDL-C (mg/mL)	43.6 ± 2.1	45.8 ± 1.1	NS
Triglycerides (mg/mL)	178.4 ± 4.1	155.7 ± 3.4	NS
Steato test	0.71 ± 0.07	0.40 ± 0.05	< 0.001
ALT (U/L)	109.48 ± 4.4	75.12 ± 3.3	< 0.01
AST (U/L)	72.39 ± 8.4	48.65 ± 3.2	< 0.01
AST/ALT ratio	0.66 ± 0.4	0.64 ± 0.9	NS
γ-GT (IU/L)	45.51 ± 1.2	29.33 ± 1.1	< 0.001
TNF-α (pg/mL)	16.2 ± 0.9	9.7 ± 0.7	< 0.001
Hepatorenal ratio	2.5 ± 0.3	1.8 ± 0.6	< 0.05

M/F: Male/female; BMI: Body mass index; HOMA-IR: Homeostatic model assessment insulin resistance; LDL: Low density lipoprotein; HDL: High density lipoprotein; ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; γ-GT: Gamma glutamyl transpeptidase; TNF-α: Tumor necrosis factor-α; NS: Not significant.

Table 1 Demographic, metabolic, serum liver-indices and ultrasonic data obtained before and after treatment in enrolled subjects (mean ± SD)

خصوصیات HDL-C و LDL-C بعد از رژیم کنترل شده و درمان با سیلی مارین کاهش یافت، اما این کاهش از نظر آماری معنی دار نبود. سطوح تری گلیسرید نیز پیش و پس از مداخله تفاوت معنی داری نداشت. در

مقابل steato test به طور معنی

داری پیش از مداخله

۰/۷۱ ± ۰/۰۷ و بعد

از مداخله ۰/۰۵

± ۰/۴ کاهش

یافته بود.

سطوح

ALT

سرمی از

± ۴/۴

۱۰۹/۴۸

به ۳/۰ U/L

± ۷۵/۱۲

کاهش یافت (p ≤ 0.001).

سطوح AST سرمی از سطوح

پایه (۷۲/۳۹ ± ۸/۴ u/L) بعد از

HOMA_IR ، ۶/۴۲ ± ۰/۴ به

۵/۲۷ ± ۱/۲ کاهش یافت، اما این

تفاوت معنی دار نبود. کلسترول تام ۹/۳

± ۲۰۵/۷ پیش از مداخله و mg/ml

۲۰۰/۶ ± ۸/۱ بعد از مداخله بود. هر دو



کبدی - کلیوی حداقل دو بار تکرار شد. شاخص های دموگرافیک، متابولیک و سرمی کبد و داده های اولتراسونوگرافیک در شروع و بعد از ۶ ماه درمان در جدول ۱ گزارش شدند.

آنالیزهای آماری

محاسبات از طریق داده های جفت شده از طریق مقایسه ی شاخص های بیوشیمیایی (متابولیک و شاخص های سرمی - کبدی) در شروع و بعد از شش ماه مداخله اندازه گیری شد. متغیر های پیوسته با $p \leq 0.005$ و $\pm$ SD نشان داده شدند و از نظر آماری معنی دار تلقی شد. درجه ی اکوژنسیته کبد و شاخص هپاتورنال در شروع مطالعه و بعد از ۶ ماه نیز مقایسه شدند. تمام محاسبات به وسیله ی نرم افزار spss ویرایش ۱۳ انجام شد.

نتایج

شاخص توده ی بدنی پیش

و پس از مطالعه تفاوت معنی

داری در تمام افراد

مورد مطالعه

نداشت.

میانگین

سطوح

گلوکز

ناشتا در

شروع

مطالعه

mg/

۰/۷ ml

± ۱۰۵ بعد از

رژیم کنترل شده و

درمان سیلی مارین به mg/

۱۰۱ ± ۰/۵ ml کاهش یافت. نتایج



در شروع این مطالعه موارد غیر معمول بسیاری را در بیماران مبتلا به NAFLD نشان می دهد^۱. سطوح سرمی آن ها بعد از رژیم غذایی و درمان با سیلی مارین کاهش می یابد. در بیماران مبتلا به NAFLD، به طور معمول نسبت AST / ALT کمتر از ۱ است و این امر به دلیل بالاتر بودن سطوح ALT در بیماران NAFLD نسبت به AST است^{۲۵}.

در مقابل نسبت AST / ALT با پیشرفت سیروز افزایش می یابد و این باعث از دست دادن دقت می شود^{۲۶}. کاهش ALT و AST با نسبت AST / ALT کمتر از ۱ پس از درمان با سیلی مارین به دلیل اثرات آنتی اکسیدانی سیلی مارین است که کبد را در برابر سم ها محافظت می کند. هم چنین مطالعات پیشین نشان دادند که سیلی مارین به عنوان یک کریپتوپروتکتانت، آنتی کارسینوژنیک و عامل محافظتی در برابر آسیب کبد در برابر مسمومیت حاصل از سم قارچ Amanita Phalloides عمل می کند^{۲۷،۲۸}. میانگین سطوح سرمی (γ-GT) در افراد مشخص شده مبتلا به NAFLD بالاتر از سطوح معمول بود و این امر با چاقی، هایپر انسولینی، التهاب اکسیداتیو و تغییر در نفوذ پذیری غشای هپاتوسیت ها مرتبط

NAFLD مورد بررسی قرار گرفته است^{۲۹}.

مکانیزم پاتوژنیک دخیل عبارتند از افزایش لیپولیز، افزایش تحویل اسیدهای چرب آزاد به کبد. سایر موارد غیر عادی ممکن است به تجمع چربی در بافت کبد نسبت داده شود^{۳۰} که می تواند ۲ دلیل داشته باشد: (۱) کاهش سنتز آپولیپوپروتئین ها، (۲) کاهش سنتزی مورفسم میکروموزومال ترانسفر پروتئین که هر دو حالت باعث کاهش خروج تری گلیسرید از کبد شده و در نتیجه تجمع آن در کبد زیاد می شود^{۳۱}. هم چنین ما دریافتیم که افزایش مقدار تست های استئاتو در شروع به طور معنی داری بعد از شش ماه مداخله با سیلی مارین و رژیم کنترل شده کاهش یافت.

تحقیقات نشان داده که تست (اسکور بین صفرو یک) تخمین کمی از استئاتوزیس با منشا متفاوت می باشد.

عملکرد تست های استئاتو در بین بیماران NAFLD در تشخیص غیرتهاجمی استئاتوزیس از اولترا سونوگرافی مهم تر بوده و ممکن است که نیاز به بیوپسی کبدی را به ویژه در بیماران با سایر عوامل خطر کاهش دهد^{۳۲}.

بالارفتن خفیف تا متوسط آمینوترانسفرازها (ALT و AST)

درمان با سیلی مارین به $3/2 \text{ u/L}$ $48/65 \pm$ کاهش یافت ($p \leq 0.05$)، ولیکن نسبت AST/ALT پیش و پس از مداخله کاهش معنی داری نداشت. γ-GT از $1/2 \pm 45/51$ به $1/1 \pm 29/33$ بعد از مداخله کاهش یافت ($p \leq 0.001$).

TNF-α در شروع و بعد از ۶ ماه مداخله به طور معنی داری کاهش یافت ($p \leq 0.001$). در نهایت نسبت هپاتورنال از $0/3 \pm 2/5$ به $1/8 \pm 0/6$ کاهش پیدا کرد که این کاهش نیز معنی دار بود ($p \leq 0.05$) جدول ۱.

بحث

NAFLD رایج ترین بیماری خاموش کبد در جهان است که با تجمع چربی در کبد استئاتوزیس^{۳۱} و تغییر تست های بیوشیمیایی در افرادی که مصرف بالای الکل ندارند، مشخص می شود. شیوع NAFLD در کشورهای غربی^{۳۲-۳۳} درصد تخمین زده می شود^{۳۴،۳۵}. رهنمون های اخیر، بیوپسی کبد را به عنوان یک تشخیص پیشنهاد می کند. این روش به عنوان مرجع برای تعریف استئاتوزیس کبدی مرتبط با NAFLD است^{۳۶}. اگرچه این روش به جهت تهاجمی بودن و درجه ی بالای خطای نمونه گیری کمتر قابل پذیرش است. به علاوه این روش هزینه بر و مستعد عوارض نیز می باشد^{۳۵،۳۶}.

در این مطالعه NAFLD با مقاومت به انسولین (HOMA_IR) مرتبط بود. مطالعات قبلی نشان دادند که مقاومت به انسولین باعث ایجاد NAFLD می شود^{۳۷،۳۸}. این وضعیت می تواند منجر به بیماری های قلبی -عروقی گردد^{۳۹،۴۰}. جهت تایید ارتباط بین NAFLD و آترواسکلروزیس، تصلب شریان کاروتید در این اواخر در بیماران

بوده است.^{۴۹} در مطالعه ی حاضر، سیلی مارین سطوح بالای γ -GT را کاهش داد که شاید این کاهش از طریق تثبیت ساختار غشای هپاتوسیت و در نتیجه منع ورود سم به داخل سلول صورت می پذیرد که این امر از طریق گردش روده ای کبدی و پیش برد نوسازی و بازسازی کبدی صورت می پذیرد. مطالعات پیشین نشان دادند که این امر با تحریک پلی مراز A هسته ای و افزایش سنتز پروتئین ریپوزومی صورت می پذیرد.^{۴۰}

$\text{TNF-}\alpha$ نیز پس از مداخله با سیلی مارین کاهش یافت، در نتیجه اثر ضد التهابی دارو کاهش می یابد. این مطالعه به طور واضح، کاهش التهاب کبدی را نشان داده است. در نهایت تغییرات شاخص هپاتورنال کاهش تجمع چربی کبدی بعد از درمان با سیلی مارین را نشان داد. از این نقطه نظر

اگرچه روش های متعددی می تواند برای ارزیابی استاتوزیس کبدی به کاربرده شود، ولیکن اولتراسونوگرافی رایج ترین روشی است که می تواند از طریق پایپر اکوژنسیتی بافت کبد (bright liver) درمقایسه با اکوژنسیتی قشر کلیه (hepato renal contrast) صورت گیرد.^{۴۱،۴۳}

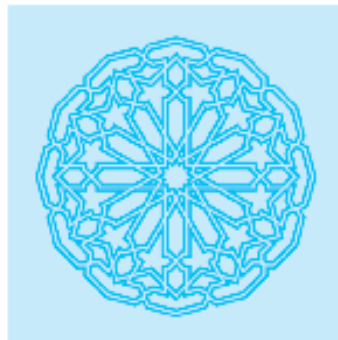
شاخص اولتراسوند یک شاخص عکس برداری غیر تهاجمی مهم در ارزیابی هپاتیک استاتوزیس است.^{۴۱،۴۳} حساسیت اولترا سونوگرافی در تشخیص استاتوزیس ۶۰ تا ۹۰ درصد است.^{۴۴} اگرچه تشخیص التهاب کبد دشوار است، ولیکن تشخیص استاتوزیس از استئاتوهپاتیت نیز کار آسانی نمی باشد.^{۴۵}

به طور کلی نتایج به دست آمده نشان می دهد که سیلی مارین در کاهش تغییرات بیوشیمیایی و اولتراسونوگرافیک به

وجود آمده در NAFLD موثر باشد. این نتایج هم سو با نتایج سایر مطالعات بود.^{۴۶} مطالعه ی آزمایشی انجام شده روی بیماران NAFLD، پیشرفت و بهبود در آنزیم های کبدی و مقاومت به انسولین را در زمانی که از سیلی بین، ویتامین E و فسفولیپید مصرف شده باشد را نشان دادند.^{۴۷}

تاثیرات سیلی مارین و ویتامین E بر برخی از شاخص های بیوشیمیایی پیشرفت آترواسکلروزیس، می بایست در مطالعات دیگر و در سطح وسیع تری انجام شود. اگرچه این مطالعات می بایست نه تنها با آترواسکلروز، بلکه با سندروم متابولیک ارتباط سنجی شوند.





REFERENCES

- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; **346**: 1221-1231 [PMID: 11961152 DOI: 10.1056/NEJMa011773]
- Vehmas T, Kulkainen A, Luoma K, Lehtinen M, Naarinen M, Taskiran H. Liver echogenicity: measurement or visual grading? *Comput Med Imaging Graph* 2004; **28**: 289-293 [PMID: 15249074 DOI: 10.1016/j.compmedimag.2004.03.002]
- Galani S, Avramos A, Bombonato GC, Bolognini M, Amor F, Vigli de Kreutzenberg S, Guarnieri G, Sacerdoti DE. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in nonobese patients with diabetes: prevalence and relationships with hemodynamic alterations detected with doppler sonography. *J Ultrasound* 2009; **12**: 1-5 [DOI: 10.1007/jus.2008.12.002]
- Seki S, Kotada T, Yamada T, Sakaguchi H, Nakatani K, Wakasa K. In situ detection of lipid peroxidation and oxidative DNA damage in non-alcoholic fatty liver diseases. *J Hepatol* 2002; **37**: 56-62 [PMID: 12076862 DOI: 10.1016/S0168-8278(02)00073-9]
- Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: prediction of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; **121**: 95-100 [PMID: 11434497 DOI: 10.1053/gas.2001.25540]
- Gupte T, Anandpurkar D, Agal S, Bajaj R, Kulkarni P, Paramak S, Patel N, Madan A, Anandpurkar A. Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus. *J Gastrointest Hepatol* 2004; **19**: 854-856 [PMID: 15242486 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.0312.x]
- Cacciapuoti F. Visceral adiposity as a cause of some cardiovascular diseases. Old and new adipocytokines. *Obes Metab* 2010; **4**: 39-40
- Baron ER, Farahvash MJ, Jarman CG, Narschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1984; **86**: 1103-1109 [PMID: 7325217]
- Kim HJ, Kim HJ, Lee KE, Kim DJ, Kim SK, Ahn CW, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KR, Cha BS. Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. *Arch Intern Med* 2004; **164**: 2169-2175 [PMID: 15001332 DOI: 10.1001/archinte.164.19.2169]
- Naguchi H, Tazawa Y, Nishimura T, Takada G. The relationship between serum transaminase activities and fatty liver in children with simple obesity. *Acta Paediatr Jpn* 1995; **37**: 621-625 [PMID: 8533591 DOI: 10.1111/j.1443-2008.1995.tb03389.x]
- Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH, Percillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **20**: 25-28 [PMID: 15225167 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02025.x]
- Tikkaainen M, Häkkinen AM, Korhonenmikko E, Nyman T, Mäkinen S, Yki-Järvinen H. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; **53**: 2169-2176 [PMID: 15277403 DOI: 10.2337/diabetes.53.8.2169]
- Park H, Shirai T, Yamaguchi K, Mitsuyoshi H, Minami M, Yasui K, Ishi Y, Yoshikawa T, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, Ohta M, Ohtsuka T, Okamoto T. Efficacy of long-term continuous therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2011; **46**: 101-107 [PMID: 20658156 DOI: 10.1007/s00535-010-0291-8]
- Wellington K, Jarvis B. Silymarin: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. *Drugs* 2001; **15**: 465-484 [PMID: 11502257 DOI: 10.2165/00003010-200115070-00005]
- Vehusi M, Czernigoi AM, De Monte A, Dapas F, Caffau C, Zili M. Long-term (12 months) treatment with an anti-oxidant drug (silymarin) is effective on hypertriglyceridemia, euglycemic insulin need and malondialdehyde levels in cirrhotic diabetic patients. *J Hepatol* 1997; **26**: 871-879 [PMID: 9126802 DOI: 10.1016/S0168-8278(97)80233-3]
- Hajjaghaouhamadi AA, Ziae A, Rafiei R. The efficacy of silymarin in decreasing transaminase activities in nonalcoholic fatty liver disease. A randomized controlled clinical trial. *Lipid Metab* 2008; **8**: 191-195
- Federico A, Trappietto M, Tassilo C, de Sio I, Di Lavia A, De Vecchio Blanco C, Loquancio C. A new silybin-vitamin E-phospholipid complex improves insulin resistance and liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease: preliminary observations. *Gut* 2006; **55**: 901-902 [PMID: 16988763 DOI: 10.1136/gut.2006.091967]
- Hajjani E, Hasdemi SI. Comparison of therapeutic effects of Silymarin and Vitamin E in nonalcoholic fatty liver disease: results of an open-label, prospective, randomized study. *JNIP* 2009; **4**: 8-14
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; **28**: 412-419 [PMID: 3899825 DOI: 10.1007/BF00280883]
- Webb M, Yesilova H, Zeller-Sagi S, Saino E, Brancowski E, Halpern Z, Oren R. Diagnostic value of a computerized hepatocellular index for sonographic quantification of liver steatosis. *AJR Am J Roentgenol* 2008; **192**: 909-914 [PMID: 19016694 DOI: 10.2214/AJR.07.4016]
- Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; **122**: 1649-1657 [PMID: 12016429 DOI: 10.1053/gas.2002.33573]
- Williams R. Global challenges in liver disease. *Hepatology* 2006; **44**: S21-S26 [PMID: 1694667 DOI: 10.1002/hep.21347]
- Bedogni G, Miglioli L, Mosutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005; **42**: 44-52 [PMID: 15895401 DOI: 10.1002/hep.20794]
- Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001; **344**: 495-500 [PMID: 11372192 DOI: 10.1056/NEJM200102153440706]

- 25 **Labayle D**, Chaput JC, Albuissou F, Buffet C, Martin E, Etienne JP. Comparison of the histological lesions in tissue specimens taken from the right and left lobe of the liver in alcoholic liver disease (author's transl). *Gastroenterol Clin Biol* 1979; **3**: 235-240 [PMID: 456818]
- 26 **Ratzu V**, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, Grimaldi A, Capron F, Poynard T. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005; **128**: 1898-1906 [PMID: 15940625 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.084]
- 27 **Sanyal AJ**. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; **123**: 1705-1725 [PMID: 12404245 DOI: 10.1053/gast.2002.36572]
- 28 **Brea A**, Mosquera D, Martin E, Arizti A, Cordero JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; **25**: 1045-1050 [PMID: 15731489 DOI: 10.1161/01.ATV.0000160613.57985.18]
- 29 **Marchesini G**, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melchionda N. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; **107**: 450-455 [PMID: 10569299 DOI: 10.1016/S0002-9343(99)00271-5]
- 30 **Hamaguchi M**, Kojima T, Takeda N, Nagata C, Takeda J, Sarui H, Kawahito Y, Yoshida N, Suetsugu A, Kato T, Okuda J, Ida K, Yoshikawa T. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol* 2007; **13**: 1579-1584 [PMID: 17461452]
- 31 **Chitturi S**, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, Karim R, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C, Weltman M, George J. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; **35**: 373-379 [PMID: 11826411 DOI: 10.1053/jhep.2002.30692]
- 32 **Choudhury J**, Sanyal AJ. Insulin resistance and the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; **8**: 575-594 [PMID: 15331065 DOI: 10.1016/j.cld.2004.04.006]
- 33 **Bernard S**, Touzet S, Personne I, Lapras V, Bondon PJ, Berthezène F, Moulin P. Association between microsomal triglyceride transfer protein gene polymorphism and the biological features of liver steatosis in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2000; **43**: 995-999 [PMID: 10990076 DOI: 10.1007/s001250051481]
- 34 **Poynard T**, Ratzu V, Naveau S, Thabut D, Charlotte F, Messous D, Capron D, Abella A, Massard J, Ngo Y, Munteanu M, Mercadier A, Manns M, Albrecht J. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comp Hepatol* 2005; **4**: 10 [PMID: 16375767 DOI: 10.1186/1476-5926-4-10]
- 35 **Ludwig J**, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; **55**: 434-438 [PMID: 7382552]
- 36 **Angulo P**, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; **30**: 1356-1362 [PMID: 10573511 DOI: 10.1002/hep.510300604]
- 37 **Jacobs BP**, Dennehy C, Ramirez G, Sapp J, Lawrence VA. Milk thistle for the treatment of liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2002; **113**: 506-515 [PMID: 12427501 DOI: 10.1016/S0002-9343(02)01244-5]
- 38 **Kugelmas M**, Hill DB, Vivian B, Marsano L, McClain CJ. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology* 2003; **38**: 413-419 [PMID: 12883485 DOI: 10.1053/jhep.2003.50316]
- 39 **Stranges S**, Trevisan M, Dorn JM, Dmochowski J, Donahue RP. Body fat distribution, liver enzymes, and risk of hypertension: evidence from the Western New York Study. *Hypertension* 2005; **46**: 1186-1193 [PMID: 16203871 DOI: 10.1161/01.HYP.0000185688.81320.4d]
- 40 **Blumenthal M**, Goldberg A, Brinckmann J. Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs. Newton, MA: Integrative Medicine Communications, 2000
- 41 **Xia MF**, Yan HM, He WY, Li XM, Li CL, Yao XZ, Li RK, Zeng MS, Gao X. Standardized ultrasound hepatic/renal ratio and hepatic attenuation rate to quantify liver fat content: an improvement method. *Obesity (Silver Spring)* 2012; **20**: 444-452 [PMID: 22016092 DOI: 10.1038/oby.2011.302]
- 42 **Osawa H**, Mori Y. Sonographic diagnosis of fatty liver using a histogram technique that compares liver and renal cortical echo amplitudes. *J Clin Ultrasound* 1996; **24**: 25-29 [PMID: 8655663]
- 43 **Webb M**, Hanny Yeshua H, Zelber-Sagie S, Santo M, Barawski E, Katz R, Halpern Z, Oren R. A practical index for ultrasonographic quantification of liver steatosis. Boston, MA: The 58th Annual Meeting of the American Association for the study of liver disease, 2007
- 44 **Ryan CK**, Johnson LA, Germin BI, Marcos A. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; **8**: 1114-1122 [PMID: 12474149]
- 45 **Fierbinteau-Braticevici C**, Dina I, Petrisor A, Tribus L, Negreanu L, Carstoiu C. Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2010; **16**: 4784-4791 [PMID: 20939106]
- 46 **Flora K**, Hahn M, Rosen H, Benner K. Milk thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver disease. *Am J Gastroenterol* 1998; **93**: 139-143 [PMID: 9468229 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1998.00139.x]
- 47 **Loguercio C**, Federico A, Trappolieri M, Tuccillo C, de Sio I, Di Leva A, Niosi M, D'Auria MV, Capasso R, Del Vecchio Blanco C. The effect of a silybin-vitamin e-phospholipid complex on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2007; **52**: 2387-2395 [PMID: 17410454 DOI: 10.1007/s10620-006-9703-2]



اثر بخشی ژل تازه‌ی آلوئه‌ورا در برابر باکتری‌های مقاوم به چند دارو در زخم‌های عفونی پا

Efficacy of fresh Aloe vera gel against multi-drug resistant bacteria in infected leg ulcers

Australasian medical journal(2012)
Asima Banu, BC Sathyanarayana, and Goura Chattannavar

مترجم: دکتر محمد مهدی پرویزی

چکیده

زمینه: زخم‌های عفونی پا از مشکلات عمده‌ی سلامت بوده که موجب ناخوشی و ناتوانی می‌گردند و به طور معمول مزمن و مقاوم به درمان‌های آنتی‌میکروبیال می‌باشند.

هدف: مطالعه‌ی حاضر با هدف شناسایی باکتری‌های دخیل در زخم‌های پا و الگوهای مقاومتی آن‌ها به درمان‌های آنتی‌بیوتیکی رایج و هم‌چنین تعیین فعالیت آنتی‌باکتریال گیاه آلوئه‌ورا در برابر ارگانسیم‌های مقاوم به چند دارو و افزایش ترمیم زخم صورت گرفته است.

روش کار: تمامی ۳۰ بیمار مبتلا به زخم‌های پا که با ارگانسیم‌های مقاوم به چند دارو آلوده شدند، با ژل آلوئه‌ورا و موضعی درمان گردیدند. ۳۰ بیمار به عنوان شاهد که از نظر سن و جنس هماهنگ شده بودند، با آنتی‌بیوتیک‌های موضعی درمان گشتند. کشت و تعیین حساسیت از زخم‌ها در روزهای متناوب انجام شد و زخم از لحاظ کلینیکی و میکروبیولوژیکی بعد از ۱۰ روز ارزیابی گردید. نتایج از نظر آماری مورد تحلیل قرار گرفت.

نتایج: در کشت‌های گروه مطالعه که از پانسمان‌های آلوئه‌ورا استفاده کرده بودند، پس از پنجمین روز ۱۰ نفر (۳۳/۳٪) از بیماران، در هفتمین روز در ۱۶ (۵۳/۳٪) بیمار دیگر و در نهمین روز در ۲ بیمار از ۴ بیمار باقی مانده (۶/۷٪) هیچ‌گونه رشد میکروبی مشاهده نشد، در حالی که در ۲ (۶/۷٪) بیمار کاهشی در تعداد باکتری‌ها رخ نداد. این بدین معنی است که از ۳۰ بیمار، در ۲۸ مورد پس از ۱۱ روز رشد میکروبی مشاهده نشد و این در حالی است که ۲ مورد، کاهشی در تعداد باکتری‌ها نداشتند. رشد میکروبی در گروه مطالعه از ۱۰۰٪ (۳۰ بیمار) به ۶/۷٪ (۲ بیمار) در عرض ۱۱ روز با $P < 0.001$ کاهش یافت. در کشت‌های گروه کنترل پس از ۱۱ روز هیچ‌گونه کاهشی در رشد باکتری‌ها مشاهده نشد.

بحث: تهیه‌ی ژل آلوئه‌ورا ارزان است و در مقایسه با داروهای ضد میکروبی موضعی که به صورت معمول استفاده می‌شود، در برابر ارگانسیم‌های مقاوم به چند دارو مؤثر می‌باشد.

کلمات کلیدی: زخم‌های پا، باکتری‌های مقاوم به چند دارو، آلوئه‌ورا



دکتر محمدعلی داور پناه
متخصص بیماری های عفونی و تب دار
دانشیار گروه داخلی
دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دیدگاه

آن چه که این مطالعه بیان می کند

گرچه ما در قرن ۲۱ هستیم، ولیکن زخم های پا هم چنان یک علت اصلی ناخوشی در هند می باشند. در تلاش برای بهبود میزان ترمیم، فرمولاسیون های گیاهی مورد آزمایش قرار گرفتند. شواهد مقدماتی که آلوئه ورا ممکن است بتواند بهبود زخم را ارتقاء دهد، وجود دارد. در عصر مقاومت آنتی بیوتیکی این مطالعه درمان جایگزین مقرون به صرفه ای برای درمان زخم های عفونی مزمن مقاوم به آنتی بیوتیک های معمولی ارائه می دهد.

زمینه

زخم های عفونی پا مشکل اصلی سلامت می باشند که منجر به بیماری و ناتوانی می گردند. زخم پا در حدود یک درصد از افراد میانسال و مسن را درگیر می کند. این زخم ها به طور معمول بعد از یک جراحت کوچک در ارتباط با این موارد اتفاق می افتد: نارسایی مزمن وریدها، نارسایی مزمن شریان ها و دیابت. هم چنین علت های با شیوع کمتر این زخم ها شامل سرطان پوست، اسکروز سیستمیک، و سکولیت ها و شرایط مختلف پوست می باشد.^۱

زخم های مزمن پا اغلب توسط مجموعه ای از میکرو ارگانیسم ها در یک بیوفیلیم به استعمار در می آیند. به طور معمول به چند دارو و درمان مقاوم هستند. داروها و آنتی بیوتیک های موضعی، به تنهایی و ترکیبی، برای ریشه کن کردن عفونت های مقاوم استفاده می شوند. علاوه بر این، این داروها منجر به ظهور و در پی آن رشد سریع سویه های مقاوم باکتریایی، عوارض جانبی دارو مانند آلرژی و مسمومیت ارگان های خاص

بیوگرام نیز جهت نمونه ی مثبت انجام شده که قابل استناد است.

کشت مثبت باکتریال از سطح زخم می تواند بیان گر عفونت واقعی و یا فقط نماد آلودگی باشد. حضور علائم موضعی مانند تورم، قرمزی و ترشح می تواند بیان گر دخالت میکرو ارگانیسم های جدا شده در بروز این علائم باشد که در این طرح مورد توجه قرار گرفته است. چون نتایج آزمایشات بین اعضای دو گروه به صورت مقایسه ای اعلام شده است، بنابراین قابل استناد بوده و ایرادی نمی توان متوجه آن دانست.

توجه شود که مطالعه ی مشابهی با حجم نمونه ی بالاتر بر روی زخم های عمیق تر انجام گردد تا نتایج قابل استناد تری به دست آید.

مقاله ی مذکور، تاثیر ژل آلوئه ورا را در از بین بردن میکروب های سطح زخم های عفونی مورد بررسی قرار داده است. حجم نمونه شامل ۶۰ بیمار است که ۳۰ نفر تحت درمان با ژل موضعی آلوئه ورا و ۳۰ نفر تحت درمان با آنتی بیوتیک های موضعی و سیستمیک قرار گرفته اند. اشاره ای به نحوه ی تعیین حجم نمونه و شرایط دقیق ورود به مطالعه نشده است، هرچند یکی از شرایط ورود به مطالعه را دارا بودن زخم مرحله ی ۱ عفونی ذکر کرده اند. نمونه گیری از سطح زخم و کشت باکتریال در محیط آزمایشگاهی و در شرایط یکسان انجام شده است. کشت ها قبل از شروع درمان و روزهای ۷، ۱۵، ۳۰ و ۹۰ بعد از شروع درمان تکرار شده است و نتایج کشت ها بین اعضای دو گروه با هم مقایسه شده اند. آنتی

می شوند. در عصر حاضر که سیر تکامل ارگانیسم های بسیار مقاوم به داروها (super bugs) در حال وقوع است، یافتن جایگزین ها بسیار مهم می باشد. فرآورده های گیاهی متعددی در طی سال ها در اداره و درمان زخم ها استفاده شده است. مواد بسیاری مانند عصاره های بافتی، ویتامین ها و مواد معدنی و تعدادی از فرآورده های گیاهی که دارای اثرات ترمیمی مثبت می باشند، گزارش گردیده است.^۲

در این زمینه آلوئه ورا که ارزان، مقرون به صرفه و به راحتی در دسترس می باشد، یک راه حل منطقی می باشد. دیر زمانی است که خواص دارویی

آلوئه ورا به رسمیت شناخته شده است.^۳ عوامل ضد عفونی کننده و ضد میکروبی موجود در آلوئه ورا توانایی آن را برای حمله، کاهش، کنترل و یا حتی از بین بردن عفونت ها به وسیله ی نفوذ مستقیم ژل به لایه های عمقی پوست میسر ساخته است. خاصیت ضد دردی، به سرکوب کننده ی سریع و کاهنده ی درد بودن آن کمک می کند. پلی ساکارید های موجود در آلوئه ورا یک محرک مهم سیستم ایمنی و هم چنین به عنوان یک کاتالیزور برای خواص درمانی آلوئه ورا هستند.^۴

گرچه مطالعات زیادی برای اثبات اثر بخشی آن در لوازم آرایشی وجود

دارد، ولیکن مطالعات انجام شده برای ارزیابی تأثیر آلوئه ورا موضعی در کاهش تعداد باکتری ها و ایجاد بهبود کلینیکی در زخم های مزمن بسیار نادر می باشند. لذا مطالعه ی حاضر با هدف تعیین باکتری های دخیل در زخم های پا و الگوهای مقاومت آن ها به داروهای آنتی بیوتیک رایج استفاده شده و هم

ارتقای بهبود زخم انجام شده است.

روش

این مطالعه یک مطالعه ی آینده نگر مداخله ای می باشد که در طی یک دوره ی سه ماهه از ماه می تا جولای سال ۲۰۱۱ در بخش میکروبیولوژی یک بیمارستان فوق تخصصی وابسته به

مزمن پا (بیشتر از ۶ ماه) از درجه ی ۱ (درجه بندی زخم واگنه، زخم سطحی) شامل زخم های ترومایی، زخم های دیابتی، زخم های واریسی و زخم های سوختگی، بستری در بخش جراحی سرپایی بیمارستان ها به عنوان گروه مورد مطالعه بودند. این بیماران با آنتی بیوتیک های موضعی، بهبود کلینیکی

Figure 1: Case 03, Day 1



Figure 2: Case 03, Day 11

Image of leg ulcer with inflammation and debris showing clinical improvement after 10 days.



Figure 3: Case 06, Day 1



Figure 4: Case 06, Day 11

Image of leg ulcer with oedema and discharge without granulation tissue showing clinical improvement after 10 days with healthy granulation tissue and decrease in oedema

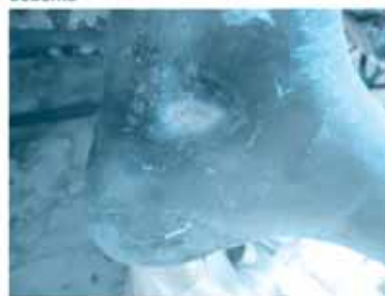


Figure 5: Control 11, Day 1



Figure 6: Control 11, Day 11

Image of leg ulcer from a patient in the control group showing no clinical improvement after 10 days of application of topical antibiotics and alternate day dressing



چنین تعیین فعالیت آلوئه ورا در برابر ارگانسیم های مقاوم به چند دارو و

دانشکده ی پزشکی انجام شده است. ۳۰ بیمار ۱۸ تا ۶۵ ساله مبتلا به زخم

نشان نداده بودند و هنگامی که مورد آزمایش قرار گرفتند، دارای ارگانسیم



۴۸ ساعت هیچ گونه رشد ارگانیزم بر روی محیط های رشد میکروبیولوژیک مشاهده نشد و کشت ها بر روی آگار سابارو برای حدود سه هفته استریل ماندند.

در ویزیت اولیه، بیماران با استفاده از شرح حال و معاینه ی دقیق مورد بررسی قرار گرفتند. نوروپاتی محیطی و کفایت عروقی با استفاده از تغییرات حسی حرکتی و تروفیک مورد قضاوت قرار گرفت. سطح تمام زخم ها به منظور ارزیابی اندازه ی اولیه و ارزیابی پیشرفت بررسی شدند. برای زخم های نامنظم مساحت زخم با ضرب دو قطب بزرگ تر محاسبه شد. بعد از درمان، مواد با سواب پنبه استریل از بخش های عمقی زخم برای بررسی باکتریولوژیکی با کشت و حساسیت استاندارد در روزهای ۱، ۳، ۵، ۷، ۹،

از فروشنده های تجاری که ژل را از گیاه تهیه می کنند، فراهم گردید. ژل تازه، از برگ آلوئه ورا ی گونه ی خال دار، آلوئه باربادنسز (Aloe barbadensis)، استخراج شد. این ژل با کندن لایه ی بیرونی به دست آمد و ژل درونی ساییده و فیلتر شده و سپس توسط پاستریزاسیون استریل شد. هیچ گونه مواد شیمیایی به محصول اضافه نشد و ترکیب اصلی همان گونه که در دستور العمل ما بود، حفظ شد. این ژل در ظروف استریل در دمای اتاق ذخیره شد.

استریل بودن آلوئه ورا در بخش میکروبیولوژی با استفاده از تلقیح لوپ فول (loopful) آلوئه ورا ی رقیق شده روی آگار خونی، آگار مک کانکی و آگار سابارو مورد آزمایش قرار گرفت و به اثبات رسید. حتی بعد از

های مقاوم به چند دارو بودند. آن ها پیش از این نیز با آنتی بیوتیک های موضعی/ وریدی درمان شده بودند. ۳۰ بیمار مشابه از نظر سن و جنس مبتلا به زخم مزمن پا بستری در بخش جراحی سرپایی به عنوان گروه کنترل وارد مطالعه شدند. آن ها بیمارانی بودند که زخم های مقاوم به چند دارو داشتند و هم چنین به درمان های موضعی ضد باکتریایی پاسخ نداده بودند. انتخاب بیماران به صورت تصادفی بود و رضایت کتبی آگاهانه برای ورود به مطالعه و استفاده از عکس های آن ها از هر بیمار گرفته شد. مجوز اخلاقی سازمان کمیته ی اخلاق صادر شد. بیمارانی که مبتلا به ایسکمی حیاتی اندام منجر به قطع عضو بودند، از مطالعه حذف شدند. ژل آلوئه ورا ی استفاده شده در مطالعه

و ۱۱ جمع آوری گردید. سپس برای نمونه گیری باکتریولوژی زخم هر صبح با سالین هایپرتونیک (۳٪) به جای نرمال سالین) شستشو داده شد و ژل آلوئه ورا بر روی زخم استفاده شد. پس از آن نحوه ی استفاده از ژل در عصر و شب به بیماران و بستگان آن ها آموزش داده شد. عکس های رنگی قبل از درمان و با فاصله ی ۱۱ روز بعد از درمان برای تعیین بهبود کلینیکی با ارزیابی رنگ، لبه، سطح و بافت گرانوله در قاعده ی زخم گرفته شد. جمع آوری نمونه ها و درمان توسط یک شخص برای هر ۳۰ بیمار شروع شد و ارزیابی زخم ها توسط یک جراح عمومی که نسبت به نحوه ی درمان آگاهی نداشت، انجام شد.

نمونه هایی که توسط بخش میکروبیولوژی دریافت می شد، بلافاصله فرآوری می شدند. لام های رنگ آمیزی گرم از چرک و تلقیح نمونه بر روی آگارهای مک کانکی و خونی تهیه شد. محیط های کشت در دمای ۳۷ درجه ی سانتی گراد به مدت ۲۴ تا ۴۸ ساعت در شرایط مساعد نگه داشته شدند و هر کلنی به دست آمده در پایان این دوره به صورت کیفی مورد بررسی قرار گرفتند و با استفاده از روش های استاندارد تشخیص داده شدند.^۵ این کار توسط یک میکروبیولوژیست که از گروه های بیماران و کنترل آگاه نبود، انجام شد.

بررسی حساسیت آنتی بیوتیکی با روش انتشار دیسک Kirby-Bauer بر اساس خطوط راهنمای CLSI روی آگار مولر هیتتون (Hi Media, Mumbai) که بر پایه ی دهیدراسیون بر اساس دستورالعمل کارخانه ی سازنده تهیه شده بود، مورد بررسی قرار گرفت. اندازه ی ناحیه اطراف

هر دیسک آنتی میکروبیال بر اساس دستورالعمل CLSI 2012 به عنوان حساس یا مقاوم در نظر گرفته شد.^۶ ارگانسیم های مقاوم به چند دارو آن هایی بودند که به ۳ گروه آنتی باکتریال یا بیشتر مقاوم بودند. نتایج وارد نرم افزار شد و از نظر آماری مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتیجه

در این مطالعه ۳۰ بیمار مبتلا به زخم پای عفونی ترمیم نشده شرکت داشتند که ۲۶ نفر (۸۶٪) از آن ها مرد و ۴ نفر (۱۳٪) زن بودند. از این تعداد ۸ مورد (۲۶٪) دیابتی، ۱۲ نفر (۴۰٪) زخم ناشی از تروما، ۶ نفر (۲۰٪) زخم های واریسی و ۴ نفر (۱۳٪) مبتلا به زخم های سوختگی بودند. ۳۰ بیمار که از نظر سن و جنس مشابه بودند و با آنتی بیوتیک های موضعی درمان شده بودند، به عنوان کنترل وارد مطالعه شدند. گروه کنترل شامل ۲۶ (۸۶٪) مرد و ۴ (۱۳٪) زن بودند. از این تعداد ۸ مورد (۲۶٪) دیابتی، ۱۲ نفر (۴۰٪) زخم ناشی از تروما، ۶ نفر (۲۰٪) زخم های واریسی و ۴ نفر (۱۳٪)

جدا شد که ۱۰ (۷۱٪) مورد از آن ها استافیلوکوکوس مقاوم به متی سیلین (MRSA) بودند، ۸ مورد (۲۶٪) سودوموناس آئروژنوزا، ۴ مورد (۱۳٪) سیتروباکتر کوسری، ۲ مورد (۶٪) پروتئوس ولگاریس و ۲ مورد (۶٪) نیز انتروباکتر SPP بودند. آنتی بیوگرام نشان داد که اکثر ارگانسیم به چند دارو مقاوم بودند. استافیلوکوکوس آئروس های جدا شده به پنی سیلین (۸۵٪)، کلیندو مایسین (۸۵٪)، کوتریموکسازول (۷۱٪) و سفوکسیتین (۵۷٪) مقاوم بودند. از میان باسیل ای گرم منفی، کلیه ی گونه های سودوموناس آئروژنوزا (۱۰٪) به آموکسی کلاو، سفقی زوکسیم، کوتریموکسازول و اوفلوکساسین مقاوم بودند. کلیه ی سویه های سیتروباکتر کوسری، پروتئوس ولگاریس و انتروباکتر SPP (۱۰٪) به آموکسی سیلین-کلاوولانیک اسید، آزترونام، کوتریموکسازول و افلوکساسین مقاوم بودند. همان گونه که در جدول ۱ نشان داده می شود، کشت های بعدی در گروه مطالعه که از پانسمان های آلوئه ورا

	Day 1	Day 3	Day 5	Day 7	Day 9	Day 11
Control	30	30	30	30	30	30
Study group	30	30	20	4	2	2

Table 1: Bacterial growth in control & study group on alternate days of sampling

استفاده نموده بودند، در پنجمین روز در ۱۰ مورد (۳۳٪) از بیماران، در هفتمین روز در ۱۶ مورد دیگر (۵۳٪) و در نهمین روز در ۲ مورد

مبتلا به زخم های سوختگی بودند. در روز اول از گروه مورد مطالعه کشت انجام شد که از میان ۳۰ بیمار، ۱۴ مورد (۴۶٪) تنها استافیلوکوکوس آئروس

($6/7\%$) از ۴ بیمار باقی مانده هیچ گونه رشد باکتری مشاهده نشد. در حالی که در ۲ مورد ($6/7\%$) کاهشی در تعداد باکتری ها مشاهده نشد و در روز یازدهم رشد باکتری ها نیز در این مورد مشاهده شد. در ۲۸ بیمار دیگر تا روز یازدهم، رشد باکتری مشاهده نشد. رشد باکتری در گروه مطالعه از 100% (۳۰ بیمار) در روز یازدهم به $6/7\%$ (۲ بیمار) با $P < 0.001$ کاهش یافت.

در کشت انجام شده در روز اول در گروه کنترل، گروه هایی از ارگانیسم های مشابه جدا شدند که به آنتی بیوتیک های مورد استفاده ی رایج حساس تر بودند. کشت های بعدی گروه کنترل که از آنتی بیوتیک های موضعی استفاده کرده بودند، هیچ گونه کاهشی در رشد باکتری ها در روزهای ۳، ۵، ۷، ۹، ۱۱ نشان ندادند. ارگانیسم های یکسان با الگوی مشابه آنتی بیوگرام جدا شدند. شکل ۱، یک زخم پا با التهاب و دبری ها را نشان می دهد و شکل ۲ همان زخم پس از یک دوره ی درمان ۱۱ روزه که در طی آن آلوئه ورا موضعی استفاده شده است را نشان می دهد که بهبود بالینی را به تصویر می کشد.

هم چنین شکل ۳ تصویری از زخم پا، ادم و ترشحات بدون بافت گرانولاسیون را نشان می دهد و شکل ۴ بهبودی بالینی بعد از ۱۱ روز بافت گرانولاسیون سالم و کاهش ادم پس از استفاده ی منظم از ژل موضعی آلوئه ورا را نشان می دهند.

نکته: رشد باکتری ها در گروه مطالعه از 100% (۳۰ بیمار) به $6/7\%$ (۲ بیمار) در روز یازدهم با $P < 0.001$ کاهش یافت، اما در مقابل رشد باکتری در گروه کنترل باقی ماند.

از طرف دیگر شکل ۵ تصویری از زخم پا از یک بیمار در گروه کنترل را نشان می دهد که پس از ۱۱ روز استفاده از آنتی بیوتیک های موضعی و پانسمان روزانه، بهبودی بالینی نداشته است، همان گونه که در شکل ۶ نشان داده شده است.

بحث

استفاده از عصاره های گیاهی با خواص میکروبی شناخته شده می تواند از اهمیت زیادی در درمان عفونت های مختلف برخوردار باشد. در دهه ی گذشته در کشورهای مختلف مطالعات متعددی برای اثبات چنین تأثیری در تعدادی از گیاهان دارویی انجام شده است. به گفته ی سازمان جهانی بهداشت (WHO) گیاهان دارویی بهترین منبع برای کشف انواع داروها خواهند بود. از دوران باستان آلوئه ورا به عنوان یک پانسمان مؤثر برای زخم شناخته شده است. ظهور سویه های مقاوم به چند دارو و بار مالی استفاده از پانسمان های مدرن، آلوئه ورا را به عنوان یک پانسمان مقرون به صرفه در کشورهای در حال توسعه احیاء کرده است.^۷ در مطالعه ی ما که از ژل آلوئه ورا ی موضعی در زخم های عفونی پا با ارگانیسم های مقاوم به چند دارو استفاده شد، نشان داد که پس از ۱۱ روز در کلیه ی بیماران به جز ۲ مورد هیچ ارگانیسمی جدا نشده است. این نتیجه، مشابه مطالعه ی انجام شده توسط Zawahry و همکاران^۳ است که نشان داد آلوئه ورا در برابر ارگانیسم های رایج که منجر به عفونت پا می شود، مؤثر است و مطالعه ی Moghazy و همکاران^۸ که مقرون به صرفه بودن پانسمان آلوئه ورا در درمان زخم های پای دیابتی در یک

دوره ی سه ماهه را مورد مطالعه قرار داد و بهبود کامل بالینی قابل توجهی در $43/3\%$ از بیماران به دست آورد، می باشد. تعداد باکتری ها در تمام زخم ها پس از هفته ی اول استفاده از پانسمان آلوئه ورا به طور قابل توجهی کاهش یافت.

در مطالعه ی ما نیز نشان داد که آلوئه ورا در برابر MRSA مؤثر می باشد که شبیه به یک مطالعه ی انجام شده توسط Bashir و همکاران می باشد.^۴ علاوه بر این، مطالعه ی ما نشان دهنده ی بهبود بالینی قابل توجهی در کاهش سریع التهاب، ترشح و خثی کردن بوی بد زخم در پایان ۱۰ روز همراه با ظهور بافت گرانوله ی سالم بود.

گفته شده است که ژل آلوئه ورا به دلیل دارا بودن موادی مانند آنتراکویینون و هورمون ها^۹ دارای فعالیت ضد باکتریایی، ضد قارچی و ضد ویروسی بوده که باعث ارتقای بهبود زخم می شود. در مطالعات آزمایشگاهی نشان داده شده است که ژل آلوئه ورا دارای فعالیت 100% در برابر ارگانیسم های گرم منفی جدا شده و $75/3\%$ در برابر تمام ارگانیسم های گرم مثبت جدا شده می باشد. این ژل دارای یک اثر مهاري 100% بر روی سودوموناس آئروژنوزا و استافیلوکوکوس آئروس بوده که عوامل شناخته شده ی پوست به ویژه در نواحی سوختگی زخم های فشاری و آلرها می باشد.^۴

در ۲ بیمار که در آن ها انتروباکتر spp و سودوموناس آئروژنوزا را جدا کرده بودیم، حتی در روز یازدهم کاهشی در تعداد باکتری ها مشاهده نشد و هر دو مورد، بیماری دیابتی با معیارهای گلوکوزی کنترل نشده بودند. این مورد نیز مشابه با مطالعه Moghazy و همکاران^۸ بود که

شکست در درمان با آلوئه ورا در ۶/۷٪ از زخم ها را گزارش کرده بودند.

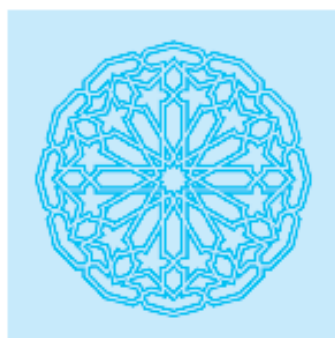
نتیجه گیری

آلوئه ورا در مقایسه با پانسمان های رایج و مدرن، ارزان، مقرون به صرفه و به راحتی در دسترس می باشد و می تواند در کشوری با منابع محدود، مفید باشد. از آن جا که این دارو در برابر ارگانسیم های مقاوم به چند دارو مؤثر

است، یک مزیت برای بیماران مبتلا به زخم های عفونی مزمن و درمان نشده که به آنتی بیوتیک ها پاسخ نداده اند، می باشد. سادگی روش های پانسمان که توسط خود بیمار یا بستگان وی انجام می شود، نیز به مزیت های آن می افزاید.

آلوئه ورا عوارض جانبی ندارد و منجر به مقاومت دارویی نمی شود، بنابراین می توان آن را در موارد درمان زخم

های عفونی پا استفاده کرد که موجب کاهش ظهور ارگانسیم های بسیار مقاوم به چند دارو (Super Bugs) می شود. با این حال این دارو ممکن است در بیماران خاص مانند بیمارانی که از دیابت کنترل نشده رنج می برند، مؤثر نباشد.



REFERENCES

1. DermNet NZ. Leg ulcers. Available at <http://dermnetnz.org/site-age-specific/leg-ulcers.html>. Accessed on 12 July 2011
2. Vishwanathan V, Kesavan R, Kavitha KV, Kumpatta S. A pilot study on the effects of a polyherbal formulation cream on diabetic foot ulcers. Indian J Med Res. 2011; 134: 168-173
3. Zawahry M F, Hegazy RM, Helal M. Use of aloe in treating leg ulcers and dermatoses. Int J Dermatol. 1973; 12: 68-73.
4. Bashir A, Saeed B, Talat Y, Jehan MN. Comparative study of antimicrobial activities of Aloe vera extracts and antibiotics against isolates from skin infections. African Journal of Biotechnology 2011; 10(19): 3835-3840.
5. Culllee JG, Fraser AG, Mannion BP, Simmonds A. Mackie and McCartney Practical Medical Microbiology, 14th ed. Churchill Livingstone: New York, 1996.
6. CLSI. Performance standards for Antimicrobial Susceptibility testing: Twenty First Informational Supplement. CLSI document M100-S21. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.
7. Thiruppathi S, Ramasubramanian V, Sivakumar T, Arasu TV. Antimicrobial activity of Aloe vera (L.) Burm. f. against pathogenic microorganisms. J. Biosci. Res. 2010; Vol. 1(4):251-258.
8. Moghazy AM, Shams ME, Aclly OA, Abbas AH, El-Badawy MA, Elsakka DM Hassan SA, Abdelmohsen WS, Ali DS, Mohamed BA. The clinical and cost effectiveness of Aloe vera dressing in the treatment of diabetic foot ulcers. Diabetes Res Clin Pract. 2010; 89: 276-281.
9. Davis RH, Leitner MG, Russin IM. Aloe vera. A natural approach for treating wounds edema and pain in diabetes. J Am Podiatr Med Assoc 1988; 78: 80-88.

ارزیابی فعالیت پاسخ ایمنی گیاه *Scrophularia megalantha* در مدل حیوانی و بررسی اثرات ضد سرطانی آن در محیط آزمایشگاهی

Evaluation of in vivo immune response activity and in vitro anti-cancer effect by *Scrophularia megalantha*

Journal of Medicinal Plants Research (2011)

Abbas Azadmehr, Reza Hajiaghache, Afshin Afshari1, Zahra Amirghofran, Mahmoud Refeian-Kopaei, Hossein yousofi Darani and Hedayatollah Shirzad

مترجم: راحله کرمی

چکیده

بسیاری از مطالعات نشان داده است که عصاره های گیاهی، دارای اثرات تنظیم کننده سیستم ایمنی و ضد سرطانی است. در این مطالعه، اثرات عصاره ی *Scrophularia megalantha* (گیاهی بومی در ایران) در محیط های *in vivo* (مدل حیوانی) و *in vitro* (مدل آزمایشگاهی) بررسی شده است. *Microculture Tetrazolium* Test (روش MTT) برای ارزیابی اثرات *S. megalantha* بر سمیت سلولی رده ی سلول های Jurkat انسان (شیه لنفوبلاست) استفاده شده است. علاوه بر این، آزمون های حساسیت نوع تاخیری (DTH) و ایجاد لخته (hemagglutination) در موش ها برای ارزیابی اثرات *S. megalantha* به ترتیب در پاسخ سلولی و خونی یا ایمنی مورد استفاده قرار گرفت. در مواجهه ی آزمایشگاهی سلول های Jurkat با غلظت های مختلف عصاره ی *S. megalantha* (0/2 و 0/1، 0/05 mg/ml) به طور قابل توجهی رشد آن ها در یک روش وابسته به دوز مهار شد. حداکثر مهار رشد سلول های تومور با 0/2 mg/ml از عصاره مشاهده شده است. علاوه بر این، تولید آنتی بادی خاص به آنتی ژن گلبول قرمز گوسفند (SRBC) در موش های واکنش با غلظت های مختلف از عصاره ی *S. megalantha* به طور قابل توجهی افزایش یافت. در نتیجه، نتایج ما نشان داد که عصاره ی *S. megalantha* می تواند یک گیاه تنظیم کننده ی سیستم ایمنی و هم چنین انتخابی مناسب برای تحقیقات بیشتر جهت توسعه ی یک ترکیب طبیعی به عنوان تنظیم کننده ی سیستم ایمنی و عامل ضد سرطان باشد.



دکتر رضا وجدانی
متخصص داخلی - فوق تخصص بیماری های
خون و آنکولوژی
استاد گروه داخلی
دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دیدگاه

مقدمه

تومور یکی از رایج ترین علت های مرگ و میر در سراسر جهان است. شیمی درمانی و جراحی روش های استاندارد برای درمان این بیماری ها هستند، اگر چه به طور کامل موثر نمی باشند. بسیاری از داروهای ضد سرطان که در حال حاضر در شیمی درمانی استفاده می شود، برای سلول های طبیعی سمی بوده و باعث مسمومیت سلول های ایمنی می شوند. بنابراین، شناسایی داروی جدید ضد سرطان با عوارض جانبی کم بر روی سیستم ایمنی به هدف اصلی در بسیاری از مطالعات ایمونوفارماکولوژی تبدیل شده است (Haishun و همکاران، ۲۰۰۹). یکی از گیاهان پیشنهادی دارای اثر تنظیم کنندگی سیستم ایمنی و ضد سرطانی است *Scrophularia megalantha* Boiss از خانواده ی گل میمون بوده که از منطقه ی کلاردشت (استان مازندران) در شمال ایران جمع آوری شده است. چندین گونه از این گیاه از زمان های قدیم به عنوان داروی طب مرسوم برای درمان بیماری های مایه مانند لنفادنوپاتی، گال، تومورها، اگرما، پسوریازیس و غیره استفاده شده است. برخی از گونه ها در این جنس فعالیت ضد التهابی نشان داده اند (آزاد مهر و همکاران، ۲۰۰۹، دیاز و همکاران، ۲۰۰۴؛ بس و همکاران، ۲۰۰۷)، با این حال، گزارشی درباره ی اثر این گونه ی گیاهی در مطبوعات منتشر نشده است. هیچ مطالعات قبلی از فعالیت تنظیم کنندگی سیستم ایمنی و اثرات ضد سرطانی *S. megalantha* بر خط سلولی Jurkat (لنفوبلاست مانند) وجود ندارد. در مطالعه ی حاضر، ما در شرایط آزمایشگاهی اثر ضد سرطان و در مدل های حیوانی فعالیت تنظیم کنندگی سیستم ایمنی عصاره ی

Therapy) سرطان را به ارمغان آورده است.

در هر حال طی این مقاله مبتنی بر یک متدولوژی در خور تقدیر علمی به محک تاثیرات گیاه *S. megalantha* پرداخته شده که به ترتیب بعد از جداسازی و خلوص و سپس دوز بندی عصاره ی گیاه، ابتدا در مقوله ی تاثیرات ضد توموری با مواجهه ی عصاره ی گیاه با سلول های نمونه ی توموری انسانی (Jurkat cell) تاثیرات وابسته به دوز مهار کنندگی رشد سلولی عصاره را به تصویر می کشد و سپس در حیطه ی تاثیرات ایمونولوژیک با به کار گیری موش حساس شده با Sheep RBC و تزریق ۳ دوز متفاوت عصاره، پاسخ تولید آنتی بادی توسط حیوان را به چالش می کشد که قابل مقایسه با ترکیب استاندارد Levamisol بوده است.

در بخش بحث و نتیجه گیری، نویسندگان اشاره به ضرورت انجام مطالعات دقیق تر بعدی عصاره ی گیاه دارند که به نظر می رسد این فعالیت به طور اساسی بایستی در پی جداسازی ترکیب اصلی منشا تاثیرات فوق بر آید.

مقاله ی حاضر که محصول یک فعالیت تحقیقاتی ارزشمند توسط آقای دکتر آزاد مهر و همکاران وی از چند مرکز معتبر دانشگاهی می باشد، بر اساس شواهد سنتی و متون طب کهن ایرانی به بررسی تاثیرات ایمونولوژیک و ضد توموری احتمالی عصاره ی گیاه گل میمون یا تشته داری با نام لاتین *Scrophularia megalantha* که در منطقه ی کلاردشت استان مازندران با وفور بیشتر یافت می شود، پرداخته است. نویسنده با نگاهی نو میدانه متاثر از نتایج ضعیف درمانی آنکولوژی دهه های میانی قرن بیستم مقدمه ای را رقم می زند که در جاتی از کم لطفی به خیل سرسام آور مطالعات دقیق حیطه ی آنکولوژی مولکولی و ژنتیک و بیولوژیک مدرن دهه ی اخیر و حاضر در آن به چشم می خورد. جریانی پویا و عظیم که به نقد درمان های خام جراحی و شیمی درمانی و رادیوتراپی سال های پیش تر نشسته و با برگشت به بیولوژی و پاتوفیزیولوژی عامل سرطان تئوری و روش مدرن درمان شخصی شده (Personalized Therapy) و هدفمند (Targeted

تانولی *S. megalantha* را مورد بررسی قرار دادیم.

مواد و روش ها جمع آوری گیاه

قسمت هوایی *S. megalantha* Boiss از قسمت شمال ایران، در منطقه ی کلاردشت (استان مازندران) جمع آوری شده است و در دمای اتاق به

طور کامل خشک شد. این گیاه توسط آقای آجانی از بخش گیاه شناسی، مؤسسه ی گیاهان دارویی (IMP) کرج، ایران مورد شناسایی جنس و گونه قرار گرفت. سند نمونه (مجموعه گیاهان خشک گیاه دان شماره ی ۱۴۶۱) در مرکز ذکر شده در بالا نگهداری شد. تهیه ی عصاره ی *S. megalantha* اندام هوایی گیاه، خشک و پودر شده



ها بر روی صفحات مسطح میکرو کشت در حضور یا عدم حضور غلظت های مختلف عصاره (در سه نسخه) اضافه شدند و در دمای 37°C در $5\% \text{ CO}_2$ مرطوب در محفظه ی رشد به مدت ۷۲ ساعت و پس از آن ۱۰ میلی لیتر از MTT (۵ میلی گرم / میلی لیتر، سیگما) به هر چاهک اضافه شد و انکوباشن برای بیشتر از ۴ ساعت در دمای 37°C ادامه یافت. در هر چاه، ۱۰۰ میلی لیتر / چاه محلول solubilization، شامل ایزوپروپانول و $10\% \text{ SDS}$ در $0/1$ پس M اسید کلریدریک اضافه شد. پس از solubilization کامل رنگ، چگالی نوری (OD) از نمونه ها در ۵۷۰ نانومتر در میکرو پلیت خواننده ELISA خوانده شد. میانگین چگالی نوری $\pm \text{SD}$ (OD) برای هر گروه از تکرار محاسبه است. درصد مهار رشد سلول های در معرض درمان به شرح زیر محاسبه شد: $\text{مهار} \% = 100 - (\text{تست})$

متوسط (USA ، Gibco BRL) همراه با $10\% \text{ سرم حرارت دیده ی جنین غیر فعال گاو (FBS) (Gibco)}$ 2L ، $100 \mu\text{g/ml}$ ، 100 U/ml پنی سلین (همه از شرکت سیگما آماده شده) در یک انکوباتور مرطوب در دمای 37°C و غلظت $5\% \text{ CO}_2$ نگهداری شد.

MTT روش رنگ سنجی (کالری متری)

تعیین سمیت عصاره ی *S.megalantha* در برابر سلول های سرطانی رده ی سلولی Jurkat، با استفاده از روش رنگ سنجی و با به کار گیری ۳- (۴، ۵-dimethylthiazoyl)-(۲، ۵-diphenyltetrazolium) بروماید (MTT) انجام گردید. روش مذکور ظرفیت سلولی را در کاهش MTT به فورمازان آبی یا آنزیم های مختلف دهیدروناز میتوکندری اندازه گیری می نماید. به طور خلاصه، سلول

(۱۰۰ گرم) و در محلول 80% اتانول به مدت ۳ روز با سه مرتبه تازه کردن ماده ی خام خیسانده شد. عصاره ی به دست آمده صاف شده و در شرایط خلاء پودر عصاره ی خشک ($12/1 \text{ g}$ ، $12/1 \%$) حاصل شد. عصاره ی گیاه در دی متیل سولفو کسید غیر سمی (DMSO) با غلظت $0.1\text{V}/\text{V}$ و در غلظت های مناسب $0/2$ و $0/1$ ، $0/05$ ، $0/01$ ، $0/001$ (میلی گرم / میلی لیتر) تامین شد.

موش ها و خط سلولی

موش های نژاد Balb/c (۶ تا ۸ هفته ای) از موسسه ی پاستور ایران (تهران، ایران) خریداری شد. همه ی آزمایش های حیوانی تصویب شد و با توجه به دستورالعمل های کمیته ی اخلاقی موسسه ی گیاهان دارویی اجرا شد. رده ی سلولی Jurkat انسانی (لنفوبلاست مانند) از بانک سلولی ملی ایران، موسسه ی پاستور ایران (تهران، ایران) تهیه شد و با کشت در 1640 RPMI

OD / OD درمان نشده (×۱۰۰).

تولید آنتی بادی هومورال

حیوانات (پنج گروه از پنج موش) به صورت داخل صفاقی (IP) با $10^9 \times$ SRBC در روزهای ۰ و ۷+ واکسینه شدند. در سه گروه، دوزهای مختلف عصاره (۱، ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم / کیلوگرم از عصاره *S. megalantha* در روزهای

۲-، ۱-، ۱ و ۲ ایمن سازی انجام شد. موش های گروه چهارم با لوامیزول به عنوان گروه کنترل مثبت در همان روز تزریق شد (IP، mg / 2 kg). گروه پنجم به عنوان درمان نشده ی کنترل در نظر گرفته شد و تنها مقدار مساوی ناقل به آن ها تزریق شد. نمونه ی خون از هر موش در روز ۷ برای ارزیابی پاسخ اولیه و در روز ۱۴ برای پاسخ ثانویه به دست آمده است. تیتراژ آنتی

بادی با استفاده از آزمون ایجاد لخته (hemagglutination) تعیین شد. ۲۵ میکرولیتر از سوسپانسیون ۱/۰٪ SRBC به ۲۵ میکرولیتر از نمونه ی سرم رقیق شده دو برابر در V شکل میکرو تیتراسیون صفحات اضافه شده است. یک ساعت پس از انکوباسیون، رقت از نمونه ی سرم که باعث ایجاد لخته به عنوان تیتراژ آنتی بادی در نظر گرفته شد. برای مقایسه ی نتایج Log_2

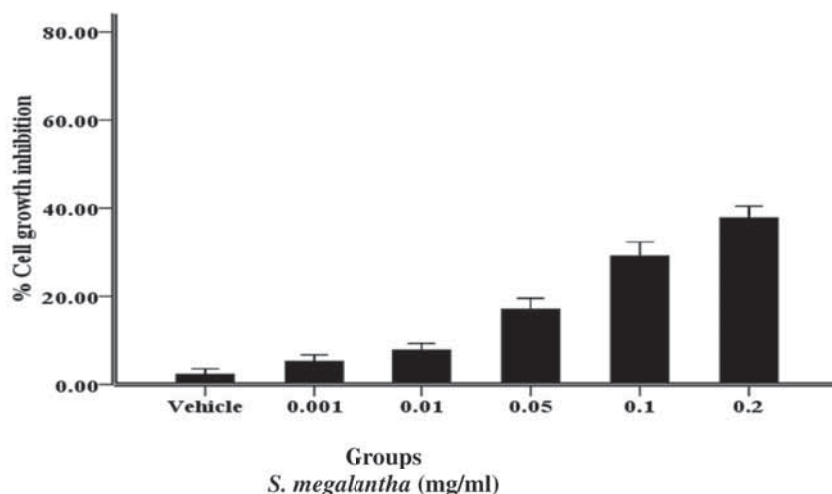


Figure 1. Effect of *S. megalantha* extract on Jurkat cell growth inhibition.

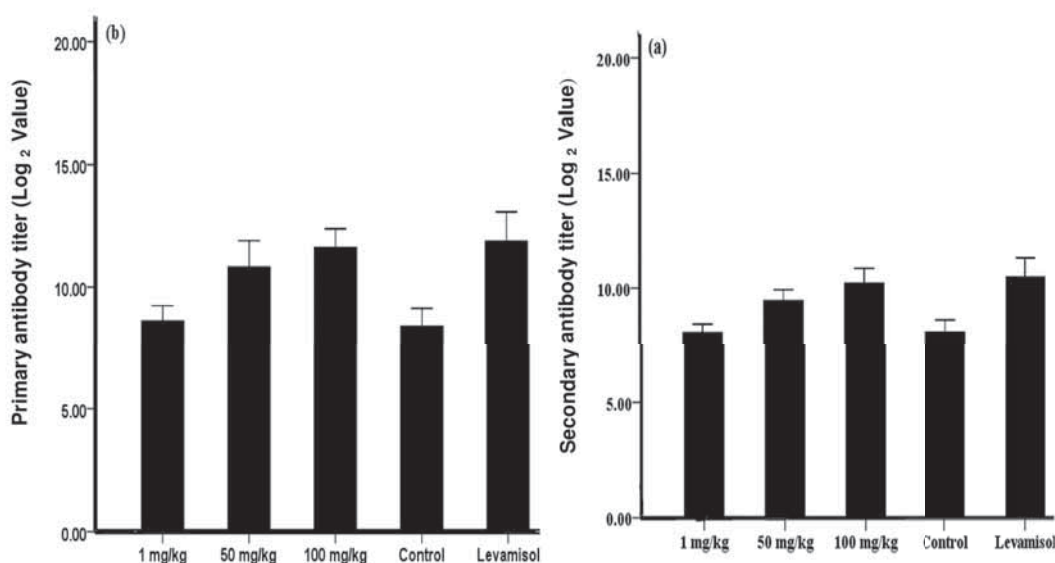


Figure 2. Effect of different doses of *S. megalantha* extract on antibody synthesis in mice (a): Primary antibody titer and (b) Secondary antibody titer.

میانگین تیترا محاسبه شد.

پاسخ های افزایش حساسیت از نوع تاخیری

SRBC به عنوان آنتی ژن برای نوع تاخیری واکنش های افزایش حساسیت استفاده شد. SRBC در محلول Alsever جمع شد. سپس موش ها با تزریق تعلیق SRBC در سمت راست پد پای عقبی در روز ۷ به چالش کشیده شدند. ضخامت پد پای عقبی سمت راست با استفاده از تقسیم به درجات جزء کولیس پس از ۲۴ ساعت انجام شد.

تجزیه و تحلیل آماری

نتایج به دست آمده به عنوان میانگین $\pm$ انحراف معیار حداقل سه آزمایش جداگانه ارایه شده است. تجزیه و تحلیل آماری توسط تست یک طرفه ی تجزیه و تحلیل واریانس (ANOVA) با نشان دادن تفاوت میان گروه ها انجام شد. تجزیه و تحلیل با استفاده از SPSS software 16 انجام گردید. داده ی آماری با $P < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شده است.

نتایج

Scrophularia megalantha

مهارکننده ی رشد سلول های تومور

عصاره ی *S. megalantha* اثر مهار رشد در رده ی سلولی Jurkat را تحت شرایط آزمایشگاهی در مدت ۷۲ ساعت به همراه داشت. در مواجهه با شرایط محیط آزمایشگاهی از رده ی سلولی Jurkat در غلظت های مختلف عصاره ی *S. megalantha* (0.05، 0.1 و ۰/۲ میلی گرم / میلی لیتر) به طور قابل توجهی رشد سلول های Jurkat سرطان در شرایط وابسته

به دوز سرکوب شد ($P < 0.001$). حداکثر مهار از سلول های Jurkat به علت قرار گرفتن در معرض *S. megalantha* در ۰/۲ میلی گرم / میلی لیتر از عصاره (۳۸٪ مهار، شکل ۱) پیدا شد.

اثر *S. megalantha* در پاسخ آنتی بادی

اثر عصاره ی *S. megalantha* به ستنز آنتی بادی خاص بدن در شکل ۲ نشان داده شده است. میانگین تیترا آنتی بادی برای ۵۰ میلی گرم / کیلوگرم عصاره $0.4 \pm 8/1$ در مقابل $0.4 \pm 8/1$ در موش های درمان نیافته در پاسخ اولیه و $10/8 \pm 0/8$ در مقابل $8/4 \pm 0/4$ در پاسخ ثانویه ($P < 0.001$) بود. علاوه بر این، میانگین تیترا آنتی بادی برای ۱۰۰ میلی گرم / کیلوگرم عصاره $10/3 \pm 0/5$ در مقابل $8/1 \pm 0/4$ در موش های گروه بدون درمان یا درمان نیافته در پاسخ اولیه و $11/7 \pm 0/6$ در مقابل $8/4 \pm 0/5$ در پاسخ ثانویه بود ($P < 0.001$). اثر تحریکی عصاره بر آنتی بادی تولیدی خاص در این غلظت قابل مقایسه با اثر لوامیزال (۲ میلی گرم / کیلوگرم) به عنوان کنترل مثبت در هر دو پاسخ های اولیه ($10/5 \pm 0/6$) و ثانویه ($11/8 \pm 0/9$) بود.

اثر *S. megalantha* در افزایش حساسیت تاخیری

موش ها با SRBC به عنوان آنتی ژن برای افزایش حساسیت تاخیری واکنش شدند.

میانگین ضخامت پهنه ی پا از تمام گروه های موش های تحت درمان با ۵۰/۱ و ۱۰۰ میلی گرم / کیلوگرم از عصاره ی *S. megalantha* در ۲۴ ساعت پس از واکنش ساینیون از موش

های تحت درمان با عصاره با SRBC اندازه گیری شد. ضخامت متوسط پهنه ی پا گروه های تحت درمان با عصاره ی *S. megalantha* در موش های تحت درمان تفاوت قابل توجهی با گروه بدون درمان نداشت.

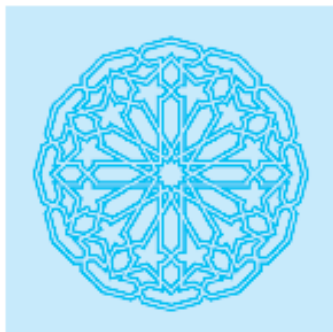
بحث

در مطالعه ی حاضر، اثرات ایمنی عصاره ی *S. megalantha* در پاسخ ایمنی و مهار رشد تومور سلول مورد بررسی قرار گرفت. *S. megalantha* یک گیاه سنتی در ایران است که برای درمان بیماری های مختلف التهابی مانند روماتیسم و اختلالات التهابی مزمن استفاده شده است. در مطالعات پیشین بر روی گونه های *Scrophularia*، برخی از اثرات سیستم ایمنی گزارش شده است. برخی از گونه ها در این جنس فعالیت ضد التهابی نشان داده اند (Azadmehr و همکاران، ۲۰۰۹؛ Schinella و همکاران، ۲۰۰۲؛ Bas و همکاران، ۲۰۰۷b). ما پیش از این اثر مهاری عصاره ی *S. striata* بر متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMP) در 164cell Wehi خط سلولی را روشن نموده ایم (Hajiaghahae و همکاران، ۲۰۰۷). در یک مطالعه ی قبلی، فلاونوئیدها، اسید سینامیک و فینیل پروپانویید از سرشاخه ی *S. striata* Nepittrin، فلاونوئید گلیکوزید، Acteoside، گلیکوزید phenylpropanoid، از ۸۰٪ عصاره ی متانولی (منصف اصفهانی و همکاران، ۲۰۱۰) شناخته شد. در این مطالعه، عصاره ی اتانولی *S. megalantha* برای فعالیت های ضد تومور احتمالی آن در برابر خط سلول Jurkat (که یک نوع رده ی سلولی انسانی های لوسمیک و اثرات

رشد سلول های تومور در شرایط مدل حیوانی را مهار کرد و اثر ایمنی در مدل حیوانی نشان داد. در نتیجه، افزایش سنتز آنتی بادی و مهار رشد Jurkat نشان داد که عصاره شامل اجزای فعال زیستی است که باعث تحریک پاسخ ایمنی بدن شده و اثر ضد تومور دارد. علاوه بر این، نتایج ما نشان داد که عصاره ی *S. megalantha* می تواند یک گیاه تنظیم کننده ی سیستم ایمنی و انتخاب مناسبی برای تحقیقات بیشتر به منظور توسعه ی یک ترکیب طبیعی به عنوان یک تنظیم کننده ی سیستم ایمنی و عامل ضد سرطان باشد. با این حال، مطالعات بیشتری مورد نیاز است.

مانند *Dionysia termedia*، کتان گلپر و فریون *cheiradenia* (امیر غفران و همکاران، 2006a، 2007b) گزارش شده است. *S. megalantha* گیاهی امیدوار کننده با اثرات ضد تومور است که مکانیزم عمل آن به طور عمده نامشخص است. سرکوب رشد سلولی و القای مرگ سلولی دو روش عمده برای مهار رشد سرطان است (هوانگ و همکاران، ۲۰۰۳). در این مطالعه، ما نشان دادیم که عصاره ی *S. megalantha* می تواند باعث مهار رشد قابل توجهی بر خط سلولی Jurkat در صورت وابسته به دوز شود. عصاره ی *S. megalantha*

ایمنی در مدل حیوانی دارد) مورد مطالعه قرار گرفت. بر اساس نتایجی که در داخل بدن دیده می شود، عصاره ی *S. megalantha* دارای اثر ایمنی بالقوه برای پاسخ هومورال خاص بر SRBC است. این عصاره دارای اثر قابل توجهی در تأخیر بیش از حد حساسیت واکنش در موش ها نیست. مطالعات حاضر، اثر تحریکی *S. megalantha* در ایمنی هومورال در موش ها را نشان داد. با این حال، هیچ اثر ضد سرطانی از این گونه تا به حال گزارش نشده است. در چند سال گذشته، تعدادی از داروهای گیاهی ایران با توانایی فعالیت ضد سرطان،



REFERENCES

- Amirghafour Z, Bahmani M, Azadmehr A, Javidnia K (2006a). Induction of apoptosis in leukemia cell lines by Tumor necrosis and Cyclophosphamide. *J. Clin. Res. Clin. Oncol.*, 139: 427-432.
- Amirghafour Z, Bahmani M, Azadmehr A, Javidnia K (2006b). Anticancer effects of various Iranian native medicinal plants on human tumor cell lines. *Heghazeh*, 53: 429-433.
- Amirghafour Z, Bahmani M, Azadmehr A, Ashouri E, Javidnia K (2007). Antitumor activity and apoptosis induction in human cancer cell lines by *Dionysia termedia*. *Cancer*, 113(4): 550-554.
- Azadmehr A, Alizadeh A, Bahmani M, Hajiloei B, Nazarzadeh S, Mansori FH (2002). Suppression of nitric oxide production in activated murine peritoneal macrophages *in vitro* and *in vivo* by *Scrophularia amurensis* ethanol extract. *J. Ethnopharmacol.*, 84: 155-159.
- Bak E, Razi VC, Abdolali M, Manak S, Ghaz RM, Danta NM, Razi JL (2007c). Inhibition of the pro-inflammatory mediators' production and anti-inflammatory effect of the radical *scrophularin*. *J. Ethnopharmacol.*, 110: 4-9-427.
- Bak E, Razi MC, Manak S, Ghaz RM, Esfandiari M, Lopez GD, Razi JL (2007b). New insight into the inhibition of the inflammatory response to experimental colitis by type hypersensitivity reactions in mice by *scrophularin*. *A. Eur. J. Pharmacol.*, 555: 188-200.
- Diaz AM, Alad MJ, Fernandez L, Siles AM, DeSantis J, Bernabe J (2004). Phenylethanoid glycosides from *Scrophularia scrophularia* with anti-inflammatory activity. *Life Sci.*, 74: 2515-2528.
- Hajiloei B, Mansori FHR, Khameneh M, Esadai F, Shafiei AR, Alizadeh F (2007). Inhibitory effect of active parts of *Scrophularia amurensis* on matrix metalloproteinases expression. *Phytother. Res.*, 21: 1127-1129.
- Hassan, Xu, Li, Yao, Hangsheng, S, Yunwan W (2007). Chemical composition and antitumor activity of different polysaccharides from the roots *Zenopsis eriantha*. *Carbohydr. Pol.*, 78: 315-322.
- Huang SL, Yang HC, Yang JL, Lee PH, Pang JH (2003). Polyphenols extract triggers the apoptosis and Bcl-2 downregulation in Lewis lung carcinoma cells. *Life Sci.*, 72: 1705-1713.
- Mansori FH, Halaqadeh R, Shohrardi A, Khameneh M, Amini M (2010). Flavonoid, Uricemic acid and Phenyl propenoid from aerial parts of *Scrophularia amurensis*. *Pharm. Jol.*, 43: 333-339.
- Schmidt G-L, Tourner HA, Pardo JM, Marudaven DH, Pardo JL (2003). Anticancer activity of anti-inflammatory plant extracts. *Life Sci.*, 73: 1023-1030.

درمان سرطان با طب گیاهی یونان-عرب و اسلام

Cancer Treatment by Greco-Arab and Islamic Herbal Medicine

The Open Nutraceuticals Journal(2010)
Hilal Zaid, Anwar Rayan, Omar Said, and Bashir Saad1

مترجم: ندا هاشمی

در آن شروع می شوند، نام گذاری می گردند. به عنوان مثال سرطانی که در کولن شروع می شود، سرطان کولن نام دارد. سرطان ناشی از ناهنجاری ها در DNA سلول های تحت تاثیر قرار گرفته می باشد و به ایجاد توده ای زائد از بافت، تحت عنوان تومور منجر می شود. تومورها ممکن است خوش خیم (غیر سرطانی)، یا بدخیم (سرطانی) باشند. در میان بسیاری از عوامل دیگر، علت سرطان می تواند استعمال تنباکو، عفونت، مواد شیمیایی، اشعه ی رادیواکتیو و رژیم غذایی ناسالم باشد. سلول های سرطانی قادر به رشد، بافت های مجاور را مورد تهاجم قرار می دهند و هم چنین ممکن است بر سایر ارگان ها نیز تاثیر گذارند. بنابراین تومورها زمانی ایجاد می شوند که سلول ها توانایی خود را جهت رشد منظم سلولی از دست دهند. در صورتی که تومور در مراحل اولیه و زود هنگام تشخیص داده شود، می تواند با جراحی

چکیده

طب اسلامی، طب عرب، طب عربی-اسلامی یا طب یونان-عرب و طب اسلامی بر طبی دلاله دارد که در عصر طلایی تمدن عرب-اسلام گسترش یافت. این تمدن از اسپانیا در غرب تا آسیای مرکزی و هند در شرق وسعت داشت. از نظر دوره ی زمانی، این تمدن حدود ۹ قرن را در برمی گرفت که از نیمه ی قرن هفتم تا پایان قرن پانزدهم بود. طب بخش مرکزی این تمدن، قرون وسطایی بود. پزشکان نامی عرب و مسلمان مانند رازی، ابن سینا، الزهراوی، ابن النفیس به مطالعه و توسعه ی رژیم های درمانی برای سرطان و بیشتر بیماری های شناخته شده در آن دوره پرداختند. آن ها به تشریح بیشتر انواع سرطان ها که تا آن زمان شناخته شده بود، پرداخته و چندین درمان را پیشنهاد نمودند. این مطالعه، مروری خلاصه بر تشخیص سرطان در طب عرب-یونانی و اسلامی، درمان گیاهی در زمان باستان و پژوهش امروزی در زمینه ی درمان گیاهی می باشد.

مقدمه

اطلاق می شود که در آن سلول های غیرطبیعی بدون کنترل تقسیم می شوند و قادر هستند تمامی بافت های دیگر را مورد تهاجم قرار دهند (از طریق سیستم خون و لنف). بیش از ۱۰۰ نوع مختلف سرطان شناخته شده است که به طور معمول با ارگان و آن نوع سلولی که

سرطان یکی از علل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است. آمارها حاکی از آن است که سرطان بیش از یک سوم جمعیت را مورد حمله قرار می دهد و دلیل بیش از ۲۰٪ تمامی مرگ ها است^۱. سرطان به گروهی از بیماری ها



دکتر احمد مصلاهی
متخصص رادیوتراپی آنکولوژی
استاد گروه رادیوتراپی
دانشگاه علوم پزشکی شیراز



به دست می دهد که گویی خانه و کاشانه و میهن ایرانی آنان یکسره انکار می شود. گرچه اسلام مربوط به محدوده ی جغرافیایی خاصی نمی باشد و کار و تقوی را ملاک بزرگداشت افراد می داند، اما نادیده گرفتن وطن افراد و واژگون کردن حقایق را نیز بر نمی تابد و مورد نقادی قرار می دهد.

جدای از نادیده گرفتن واقعیات تاریخی که گفته شد، cancer treatment by Greco-Arab and Islamic herbal medicine بررسی جالبی از تجربه در استفاده از گیاهان دارویی که ستون فقرات طب سنتی را تشکیل می دهند به عمل آورده و عقیده های مختلفی که درباره ی این گیاهان دارویی وجود دارد را بررسی کرده است.

گیری به کار می برند و این خوراکی ها را توصیه می کردند. گذشته از خوراکی ها که در بحث قسمتی از عوامل به وجود آورنده (یا پیش گیری کننده) سرطان قرار می گیرد، عوامل متعدد دیگری نیز در این امر دخیل می باشند که طب سنتی کمتر به آن پرداخته و بایستی با استفاده از شیوه ای علمی و دقیق به بررسی آنها بپردازد. اما نقطه ی قوت این روش تجربه ی طولانی و فراگیر آن در استفاده ی برخی از مواد و روش ها می باشد و از آن جا که با روش صحیح و علمی پیوند برقرار کرده، گام های بزرگی را برداشته است. به طور مثال استفاده از گیاهان مختلف دارویی موفقیت هایی را در برداشته و حتی منجر به تولید داروهای مختلف و موثر در درمان سرطان شده است (vinca alkaloids paclitaxel)

، این تجربه گاهی تا جایی پیشرفته که می توان گفت درصد قابل توجهی از داروهای سیستمیک و ضد سرطان بر اساس تجارب طب مرسوم به سنتی به دست آمده که با تجربه ها و کارهای دقیق آزمایشگاهی، اعتبار پیدا کرده است. در مقاله ی پیش رو نویسنده به واقعیات تاریخی مسلم توجهی نکرده و حتی خطاهایی را مرتکب شده است. آن جا که راجع به ابن سینا و رازی و تجربیات آنان صحبت می کند، آنان را در گروه و دسته بندی عربی اسلامی قرار می دهد و آدرسی از کارهای آنان

روشی از پزشکی و طبابت که به نام طب سنتی مصطلح گشته و می توان آن را نوعی پزشکی جایگزین (Alternative medicine) نامید، مانند طب نوین و امروزی دارای ویژگی ها و نقاط قوت و ضعف می باشد. قسمتی که به صورت سینه به سینه و بر اساس تجربه ی افراد غیر حرفه ای به دست آمده و فاقد پشتوانه های علمی و آزمایشگاهی است، از نقاط ضعف جدی و چالش بر انگیز این روش می باشد. تکیه ی زیادی که گاهی روی خوراکی های به خصوصی در مورد پیش گیری و درمان سرطان صورت می گیرد، از این قبیل است. حتی بیشتر مطالعاتی که به طور منسجم روی این موارد صورت گرفته یا برگرفته از مطالعاتی است که روی عناصر موجود در این خوراکی ها صورت گرفته و به این خوراکی ها ربط داده شده، یا مطالعه ی اپیدمیولوژیک بوده و اثرات دیگر محیطی را که این خوراکی ها در آن مصرف می شده، نادیده گرفته اند و یا مطالعه ی علمی آینده نگری که تمامی شرایط یک مطالعه ی قوی و بدون خدشه را داشته باشد، کمتر انجام گرفته است. به طور مثال وجود سولفور و یا آرژنین و یا سلنیم و نظایر آن در سیر و پیاز و اثراتی که این مواد بر پیدایش تکوین و یا انتشار سرطان دارند را بدون در نظر گرفتن تداخلات و مراحل استفاده ی آن ها به عنوان درمان و یا پیش



و اشعه ی رادیواکتیو با موفقیت درمان شود. تومورهای پیشرفته اغلب با شیمی درمانی درمان می شوند و اگرچه این داروها موثر هستند، اما با عوارض جانبی شدید و مقاومت دارویی همراه می باشند^{۲،۳}. در تحقیق پیرامون داروهای سرطانی جدید که با سمیت پایین و حداقل عوارض جانبی همراه هستند، داروهای اسلامی سنتی می توانند نوید بخش باشند^{۴،۹}.

در طول عصر طلایی تمدن اسلامی-عرب (قرن هفتم تا چهاردهم) بسیاری از پزشکان عرب-مسلمان مشهور سرطان را مطالعه نمودند و داروها و روش های جراحی مختلفی را به کار بردند. برای مثال، ابن سینا (۹۸۰-۱۰۳۷)، که در غرب به اویسنا (Avicenna) مشهور است و با نفوذترین فیلسوف و دانشمند اسلامی بود، پیشنهاد نمود "زمانی که سرطان آغاز می شود، احتمال دارد که بتوان آن را همان گونه که هست نگاه داشت، بنابراین توسعه نمی یابد و بدون ایجاد جراحت و زخم نگاه داشته می شود. گاهی اوقات ممکن است سرطان آغاز شده درمان شود، اما زمانی که گسترش یابد، به هیچ وجه میسر نیست". بنابراین، بازگشت به تاریخچه ی نقطه نظرات اسانید قدیم در پزشکی یونان-عرب و اسلام ارزشمند است. در این جا معرفی تاریخچه ی پزشکی یونان-عرب و اسلام برای خوانندگانی که با آن آشنایی ندارند، مناسب است. تاریخچه ی طب یونان-عرب و اسلام به دو مرحله تقسیم می شود: مرحله ی یونان به عرب و مرحله ی عرب-مسلمان. مرحله ی اول در قرن هشتم هجری قمری آغاز شد، زمانی که امپراطوری مسلمانان برای دو سوم جهان قانون گذاری می کرد. این گسترش با شکوه به آنان اجازه داد که

ایمنی، معرفی دانش میکروبیولوژی، معرفی روش های علمی پزشکی، آزمون های حیوانی، کارآزمایی های بالینی و کمی کردن و جدایی پزشکی از دانش داروشناسی. به عنوان مثال، نخستین آزمایش پزشکی شناخته شده توسط رازی انجام شد (۸۵۶-۹۱۵) (نمودار ۱). رازی در "کتاب پزشکی" جامع خود، موارد بالینی را به تجربه ی شخصی خویش توصیف نمود و مستندات بسیار سودمندی از بیماری های مختلف ارائه کرد. ابن سینا (۹۸۰-۱۰۳۷) (نمودار ۲)، در حدود ۴۵۰ رساله در حیطه ی وسیعی از موضوعات نوشت که در حدود ۲۴۰ مورد از آن ها حفظ شدند که ۴۰ مورد از آن ها بر پزشکی تمرکز دارند. شاید "قانون در طب" جامع ترین و شناخته شده ترین در میان آن ها باشد. قانون در طب یک متن پزشکی استاندارد در اروپا و جهان اسلام تا قرن هجدهم بود. ابن سینا و بسیاری از دانشمندان عرب و مسلمان

دست نوشته های علمی و فلسفی یونانی را هم چون دست نوشته های هندی و فارسی کسب و ترجمه کنند. حنین بن اسحاق (۸۰۹-۸۷۳)، در طول سال های با شکوه خلافت عباسی (۷۵۶-۹۵۴) تعداد زیادی از دست نوشته های علمی و پزشکی یونانی را (شامل کارهای فلسفی توسط جالینوس، افلاطون، ارسطو، اقلیدس و ارشمیدس بود) به عربی ترجمه کرد^{۱۰}.

در طول مرحله ی دوم، از سال ۸۵۰، بیشتر آثار فلسفی و علمی ارسطو، افلاطون و مدرسه ی فیثاغورث و آثار عمده ی ستاره شناسی، ریاضیات و پزشکی یونانی و هم چنین آثار بقراط و جالینوس همه به عربی ترجمه شد. برای ۷۰۰ سال بعد، عربی به علمی ترین زبان جهان و نجات بخش حکمت و علوم روزگار باستان تبدیل شد^{۱۱،۱۲}. در طول این عصر طلایی تمدن عرب-اسلام، نوآوری های علمی و پزشکی بی شماری معرفی شد: کشف سیستم

نظرات جدید متعددی را معرفی نمودند و دانش پیرامون گیاهان را افزایش داده و سودمندی و ایمنی پزشکی بالقوه‌ی آن‌ها را ارتقا بخشیدند.^{۱۴}

تشخیص سرطان و درمان با پزشکی یونان-عرب و اسلامی

موثرترین راه پیشگیری از بیماری در اسلام رژیم غذایی سالم است. حضرت محمد (ص) می‌فرماید "غذا منشأ بیماری است، اما برنامه‌ی غذایی منشأ سلامت است". هم‌چنین ابن سینا اثر رژیم غذایی را بر پیشرفت سرطان مورد بحث قرار داده است. در زمینه‌ی پیش‌گیری از سرطان وی بیان می‌کند: "پیش‌گیری از پیشرفت آن (سرطان) از طریق بهبود رژیم غذایی و

تقویت ارگان درگیر با داروهای موثر شناخته شده امکان پذیر است". امروزه این امر شناخته شده است که شماری از مواد شیمیایی سرطان‌زا هستند^{۱۵،۱۶} و چاقی علت بیماری‌های مختلف از جمله سرطان است^{۱۷،۱۸}.

تعدادی از پزشکان یونانی، به خصوص جالینوس (۱۲۹-۱۹۹) با تومورها آشنایی داشتند. عقیده بر آن است که جالینوس نخستین فردی بود که به تومورهای

سرطانی به روش نظام مند پرداخت. وی تئوری اولیه‌ی سرطان بقراط (۳۷۰-۴۷۰ هجری قمری) مبنی بر غلبه‌ی سودا را مورد نظر قرار داد. در

دوره‌ی طلایی اسلام-عرب، متن‌های کلاسیک یونانی مانند آثار جالینوس، به عربی ترجمه شدند و پزشکان جهان اسلام-عرب را تحت تاثیر قرار دادند. بیماری، مانند سرطان، از نقطه نظر ۴ تئوری طب اخلاطی یونانی مورد بررسی قرار می‌گرفت: دم، بلغم، صفرا و سودا. تاکید بر این موضوع حایز اهمیت است که رازی، ابن سینا و زهراوی سرطان‌های خاص و انواع تومورها را با جزئیات بیشتری تشریح نموده و راه‌های جدید درمان را توسعه داده‌اند که در ادامه مورد بحث قرار خواهند گرفت.

پزشکان عرب و مسلمان برخی انواع سرطان شامل سرطان چشم، بینی، زبان، شکم (معهده)، کبد و دستگاه



ادراری، کلیه، بیضه، پستان و هم چنین تومورهای طحال و عصب را شناسایی نموده‌اند. به عنوان مثال سرطان کلیه برای نخستین بار توسط الزهراوی

(ابولکاسیس ۹۳۶-۱۰۱۳ هجری قمری) به روشنی مطرح شد. وی میان تورم حاد کلیه و سرطان کلیه تمایز قائل شد. رازی و ابن سینا سرطان را به عنوان توموری توصیف نمودند که بیماری سختی جهت درمان است.

ابن سینا در کتاب قانون خود چهار راه درمان سرطان را تشریح نموده است: (الف) جلوگیری کلی (اما این مشکل است)، (ب) پیشگیری از پیشرفت آن، (ج) پیش‌گیری از ایجاد زخم، (د) درمان زخم. او تاکید نمود که داروها نباید دارای قدرت زیادی باشند، زیرا داروهای قوی مضرات سرطان را افزایش می‌دهند. به علاوه، افراد باید از داروهای تحریک کننده اجتناب کنند و به همین منظور داروهای مناسب

عبارتند از: مواد معدنی خالص مثل توتیای خالص شسته شده که با روغن‌هایی مثل روغن گل سرخ و روغن گل میخک مخلوط شود.

حکمای عرب و مسلمانان از جمله رازی و ابن سینا بر این عقیده بودند که در صورتی سرطان در مراحل اولیه‌ی آن شناسایی شود، درمان آن محتمل‌تر است^{۱۹}. اولین هدف راهبردی درمان باید متوقف نمودن رشد سرطان باشد. آن‌ها برداشت جراحی را در صورتی که تومور کوچک و در دسترس بوده و نزدیک به ارگان‌های اصلی نباشد، پیشنهاد نمودند. به عنوان مثال، زمانی که ابن

سینا یکی از قدیمی‌ترین درمان‌های جراحی سرطان را در قانون توصیف نمود، بیان داشت "قطع باید ریشه‌ای باشد و همه‌ی بافت‌های بیمار بایستی

برداشته شوند که این شامل بریدن یا برداشتن شریان‌های هدایت کننده به طرف تومور می‌شود به گونه‌ای که هیچ اثری از آن‌ها باقی نماند". او هم چنین، در صورت لزوم، استفاده از سوزاندن برای نواحی عمل شده را توصیه می‌کند. به نقل قول دیگری از ابن سینا توجه کنید: "... و از قول یکی از پیشینیان گفته شده است که پزشکی یک پستان سرطانی را به طور ریشه‌ای قطع کرد و آن‌گاه سرطان به دیگر پستان گسترش یافت. (عقیده‌ی) من این است که پستان دوم ممکن است به سرطانی شدن نزدیک بوده است (یک سرطان در حال کمون) که با این مورد تطابق دارد و این هم ممکن است که مواد (مواد سرطانی از پستان اول) پخش شده باشند و این عقیده‌ی واضحی است....". ابن سینا هم چنین معالجات شناخته شده‌ی اولیه برای سرطان را در عمل آزمود. یکی از روش‌هایی که وی کشف کرد، استفاده از هندبا یا کاسنی (*chicorium intubus*) بود که یک داروی گیاهی است و پس از آن ابن الیطار تشخیص داد که دارای خواص ضد سرطانی است. این که هم چنین می‌تواند دیگر تومورها و بی‌نظمی‌های رشد بی‌قاعده‌ی بافت را درمان نماید ۶،۱۱،۱۳،۲۰،۲۲.

پیش گیری و درمان سرطان در پزشکی گیاهی یونانی-عرب و اسلامی

گیاهان دارویی تحت عنوان داروهای سنتی برای هزاران سال در جهان جهت درمان انواع مختلف بیماری شامل سرطان‌ها مورد استفاده قرار می‌گرفته است. پیشگیری شیمیایی، رویکرد جدید کنترل سرطان شامل استفاده از محصولات طبیعی خاص یا عوامل

شیمیایی ترکیبی برای بازگرداندن، سرکوب یا پیشگیری از بدخیمی قبل از گسترش سرطان مهاجم می‌باشد. برخی از محصولات طبیعی مانند غلات، دانه‌ها، میوه‌ها، سبزیجات و گیاهان دارویی اثرات حفاظتی علیه دامنه‌ی وسیعی از سرطان‌ها را ایجاد می‌کنند. از آن‌جا که رژیم غذایی نقش مهمی در سلامتی بدن دارد، پیش‌گیری شیمیایی (Chemoprevention) با رژیم غذایی در طب عرب-اسلامی برای بیماری‌هایی هم چون سرطان مورد توجه است. قرآن مقدس به گیاهان و منابع حیوانی بسیاری در میان خوراکی‌ها اشاره نموده که مسلمانان می‌توانند از ارزش‌های غذایی و سلامتی آن‌ها سود ببرند. در میان برخی از غذاهایی که در قرآن مقدس و حدیث از پیامبر اعظم (ص) نام برده شده می‌توان به انگور، مرکبات، هندوانه، کدو، انجیر، خرما، عسل، روغن زیتون و سیاه دانه اشاره کرد. پیامبر (ص) به انجیر اشاره کرده و می‌فرماید "اگر بخوام میوه‌ای را نام ببرم که از بهشت فرود آمده باشد، آن انجیر است. میوه‌های بهشتی فاقد هسته بوده و خوردن آن‌ها از بواسیر و انسداد جلوگیری کرده و به درمان نقرس نیز کمک می‌کند." انجیر منبع ارزشمندی از فیبر و پتاسیم و ویتامین B6 است. فیبر موجب حجیم شدن مدفوع می‌شود که از این رو وقوع یبوست، بواسیر و سرطان کولن را کاهش می‌دهد. خربزه یکی از میوه‌هایی است که اغلب توسط پیامبر (ص) میل می‌شد. در واقع، پیامبر (ص) خربزه را یکی از بهترین پیشنهادات برای حفظ سلامتی عنوان می‌کند. خربزه یکی از معدود میوه‌ها و صیفی جاتی است که غنی از ویتامین C، بتاکاروتن و پتاسیم می‌باشد. پیامبر (ص) استفاده از روغن زیتون را چنین

پیشنهاد نمود "روغن زیتون بخورید و آن را بر روی بدن ماساژ دهید، از آن‌جا که درخت مقدس (مبارکی) است". سیاه دانه به عنوان دارویی برای درمان همه‌ی انواع بیماری بیان شده است. پیامبر (ص) می‌فرماید: "سیاه دانه می‌تواند هر نوع بیماری به جز مرگ را درمان کند". خرما در ۲۰ جای قرآن عنوان شده است. بر اساس بیانات پیامبر (ص): "هریک از شما روزه بگیرد، با خرما روزه‌ی خود را افطار کند و در زمانی که خرما ندارد با آب افطار کند، به راستی آب پالاینده است". همان‌طور که در بالا بیان شد، ابن سینا چهار روش را برای معالجه‌ی سرطان تشریح کرد. او هم چنین متذکر شد که "معالجه‌ی سرطان با کنترل مواد سوداوی، بهبود رژیم غذایی و نیروبخشی به عضو مبتلا به وسیله‌ی داروهای مؤثر شناخته شده قابل حصول می‌باشد. از داروهای موضعی معدنی مانند داروهایی که حاوی گُردِ سنگِ آسیاب و گُردِ سنگِ تیزکن هستند و داروهای موضعی به دست آمده از یک امتزاج انجام شده بین سنگِ هاوَنِ تهیه‌ی مواد خوشبو کننده و دسته‌ی سیاه سنگی هاوَن که با روغن گل سرخ و آب گشنیز ریخته شده در هاوَنِ مرطوب شده باشد و هم چنین یک ضماد با آب غوره‌ی خوب کوبیده شده، مفید است".

به عنوان داروهای لازم برای جلوگیری از ایجاد زخم، داروهای وجود دارند که به شرط محرک نبودن، از پیش رفت سرطان جلوگیری می‌کنند. همه‌ی این داروها مفید هستند، به ویژه اگر با مخلوط مذکور از سنگ سرب و سنگ هاوَنِ مواد خوشبو کننده مخلوط شده باشند و اگر به همه‌ی این‌ها مواد زیر اضافه شود، معجون خوبی آماده خواهد شد: خاک رُس مخصوص درز

بندی یا خاک رس ارمنی (گل ارمنی) یا روغن زیر زمینی (روغن معدنی) یا آب تره فرنگی و عصاره‌ی سفیداب سرب و کاهو یا لعاب Fleawart یا سفیداب سرب. ضماد تهیه شده از خرچنگ (نرم) رودخانه‌ای (سرطان نه‌ری) به ویژه با رسوبات حاصل از اکسید روی بسیار سود بخش است. جهت درمان معالجه‌ی زخم، گذاشتن مداوم کتان خیس‌انده شده در آب انگور ترش روی زخم مفید است. هرگاه کتان خشک شد، می‌بایست بار دیگر آن را با همان نوع آب مرطوب کرد.^{۱۰}

می‌بایست از مغز گندم معمولی، کُندُر و سفیداب سرب به اندازه‌ی یک درهم (واحد قدیمی وزن) از هر کدام و از خاک رس ارمنی (گل ارمنی) خاک رس درزبندی و صبر زرد شسته شده به اندازه‌ی دو درهم از هر کدام برگرفته شده و با یکدیگر در هاون مخلوط و کوبیده شود و سپس از آن بر قسمت مرطوب زخم به صورت پاشیدن (ذَرور) و بر قسمت خشک زخم به صورت پماد با استفاده از روغن گل سرخ استفاده شود.^{۱۱}

آنچه که ممکن است مفید باشد، خاکستر خرچنگ با مرهمی از روغن گل سرخ است و بهتر این است که به همان اندازه هم رسوبات اکسید روی با آن مخلوط شود. و ممکن است استفاده از تجویز سرمه یا کُحل با عصاره‌ی pursulane (آب) یا Fleawart سودمند باشد.^{۱۲}

به دلیل محدودیت فضا، در این جا روی شش فرآورده‌ی گیاهی سیر، پیاز، سیاه‌دانه، انار، گندم نان، و برگ و میوه‌ی زیتون که به نحو گسترده‌ای مورد استفاده قرار گرفته‌اند، تمرکز می‌کنیم. دیگر گیاهان دارویی و

گیاهان خوردنی وحشی که اغلب مورد استفاده قرار می‌گیرند، در جدول ۱ توضیح داده شده‌اند.



سیر و پیاز (Allium Sativum و L و Allium Cepa L)

پیاز (Allium Cepa) و سیر (Allium Sativum) سبزیجات نزدیک به هم هستند که به دسته‌ی سیر، از گیاهان پیاز دار تعلق دارند. این دسته هم چنین شامل پیاز، پیازچه، تره فرنگی و موسیر نیز می‌شود. سیر به عنوان طعم دهنده در آشپزی به کار برده می‌شود و به دلیل محتویات زیاد سولفور منحصر به فرد است. علاوه بر سولفور، سیر هم چنین شامل آرژنین، اولیگو ساکارید، فلاونوئید و سلنیم است که همه‌ی آن‌ها برای سلامتی سودمند می‌باشند.^{۱۳} در واقع پیاز و سیر در درمان و پیش‌گیری تعدادی از بیماری‌ها شامل سرطان، بیماری‌های قلبی کرونر، چاقی، افزایش کلسترول، دیابت نوع ۲ و افزایش فشارخون موثر است. تحقیقات علمی بر روی سیر در قرن نوزدهم با کار لویی پاستور آغاز شد. وی در اوایل سال ۱۸۵۸ خواص ضد باکتریایی سیر را مطرح نمود.

ارتباط میان مصرف سبزیجات خانواده‌ی سیر و خطر سرطان در تعدادی از مطالعات اپیدمیولوژیکی، به ویژه مطالعات مورد شاهده‌ی ارزیابی شد. به این دلیل که تاثیر پیش‌گیری کننده‌ی سیر و پیاز علیه سرطان را روشن نمایند. برای مثال، مرگ ناشی از سرطان معده

در ناحیه‌ای با احتمال خطر بالا که مصرف سیر در آن کمتر از یک گرم در روز بود در مقایسه با ناحیه‌ای با احتمال خطر پایین که مصرف سیر در آن بیست گرم در روز بود، ده برابر گزارش شد^{۱۶، ۲۵}. مطالعات مشابه در هلند نیز احتمال خطر کم سرطان های رودی-مقعدی، سینه و شش را به مصرف سیر نسبت داده‌اند.^{۲۷}

یافته‌های حاصل از مطالعه در زمینه‌ی رابطه‌ی بین مصرف سیر و خطر سرطان کولن، به روشنی نشان داد که زنانی که بالاترین میزان سیر را مصرف می‌کردند، در مقایسه با زنانی که کمترین میزان مصرف سیر را داشتند ۵۰٪ کمتر با خطر کمتر سرطان کولن انتهایی مواجه بودند.^{۲۸} مصرف سیر و پیاز همچنین با کاهش خطر سرطان های وابسته به مری و معده همراه بود.^{۲۹} در مطالعه‌ی دیگری، مصرف سبزی آلیموم (Allium) به ویژه سیر و پیاز با کاهش خطر سرطان معده^{۳۰}، حدود ۳۰-۵۰ درصد کاهش در خطر سرطان پروستات^{۳۱، ۳۲}، سرطان پانکراس^{۳۳} و دیگر انواع سرطان قابل تشخیص ارتباط داشت^{۳۴}. به علاوه، خطر سرطان سینه در زنانی که مقدار بیشتری پیاز و سیر فیبری مصرف می‌کردند، کاهش یافت.^{۳۵} میزان سیر مصرف شده در مطالعات فوق از ۲ تا ۲۰ گرم در روز بود. ذکر این نکته حایز اهمیت است که اگرچه سیر به طور ایمن در آشپزی مورد استفاده قرار می‌گیرد، مصرف مازاد آن می‌تواند علاوه بر تنفس قوی و بوی بد دهان موجب برخی از عوارض جانبی شود.^{۳۶} پیشنهاد سازمان جهانی بهداشت (WHO) برای ارتقای سلامت عمومی بزرگسالان مصرف روزانه ۲ تا ۵ گرم سیر تازه (حدود یک حبه)، ۰/۴ تا ۱/۲ گرم

پودر سیر خشک شده، ۲ تا ۵ میلی گرم روغن سیر، ۳۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی گرم عصاره ی سیر یا سایر ترکیباتی است که معادل ۲ تا ۵ میلی گرم آلیسین (ترکیب فعال در سیر) می باشد. اثر حمایتی ترکیب های ارگانوسولفور پیاز و سیر بر ضد سرطان زایی در مدل های حیوانی نیز ارزیابی شده است. زمانی دو تا چهار روز پیش از مبارزه، ماده ی سرطانزا به موش ها داده شد، مشاهده گردید که آن ترکیبات مانع تشکیل ورم غده ای ریوی شدند. به علاوه ترکیب های آلیلیک سیر باعث تحریک فعالیت افزایش یافته ی GST (glutathione S-transferase) در اندام های موش به ویژه در معده ی پیشین گردید.^{۳۷} ترکیب های ارگانوسولفور فعالیت چندین آنزیم حیاتی که مواد سرطانزا (cytochrome P₄₅₀) را فعال یا (glutathione S-transferases) رفع مسمومیت می کنند، تعدیل می نمایند و لذا مانع تشکیل ترکیب های نابه جا از DNA در چندین بافت هدف می شوند.

اثر عصاره های سیر و پیاز و ترکیبات فعال روی پیش گیری/درمان سرطان در شرایط آزمایشگاهی مورد ارزیابی قرار گرفت. بازداری از تکثیر سلول تومور (از جمله رده ی سلول تومور انسانی شش، پوست و روده ی بزرگ، سلول های نوروبلاستوم انسان، سلول های تومور بدخیم پوست جانور جوند و انسان و سلول های تومور سرطانی پروستات انسان^{۳۸-۴۱} توسط ترکیب های ارگانوسولفور در شرایط آزمایشگاهی، مطالعات در شرایط داخل بدن و تحت کنترل موردی را حمایت کرده است. تجویز داخل وریدی ترکیب فعال سیر (دایلیل

تری سولفاید) به طور قابل ملاحظه ای رشد تومور جگری پیوند زده ی اُرتوتوپیکالی را در BALB/c جدا شده از موش به تعویق انداخت.^{۴۲} اثر حمایتی سبزیجات گروه سیر بر ضد تکثیر تومور و تشکیل و گسترش رگ های خونی آن اغلب به ترکیبات ارگانوسولفور آن به ویژه آلیسین و دایلیل دی سولفاید نسبت داده می شود.^{۴۳} این ترکیبات فعال قادر هستند راه تشکیل مواد مسبب سرطان را سد کنند.^{۴۴} فعال سازی مواد مسبب، سرطان را متوقف کرده^{۴۵،۴۶}، باعث افزایش قدرت ترمیم DNA می شوند^{۴۷}، تکثیر سلولی را کاهش داده یا به تحریک مرگ سلولی در جهت مخالف برنامه ریزی شده پردازند^{۴۸،۴۹} (شکل ۳).



سیاه دانه

سیاه دانه یکی از دانه های دارویی مورد توجه در تاریخ است. در تمدن ها در سراسر جهان، این ادویه ی گیاهی به حبت البرکه (به طور تحت الفظی دانه های برکت در عربی)، کلونجی (عقبی)، کزاه (هبرو) سیاه دانه (فارسی) و در انگلیسی کاراوی خوانده می شود. پزشک یونانی مشهور دیوسکوریدوس (۴۰-۹۰ هجری قمری) دانه های سیاه دانه را برای درمان سردرد و دندان

درد به کار می برد. دانه های سیاه دانه و عصاره های روغنی آن برای قرن ها در سطح وسیعی برای درمان انقطاع در سیستم تنفس، معده، کلیه و عملکرد شش، گردش خون، سیستم ایمنی و سرطان در سطح وسیع مورد استفاده قرار می گرفته است. در اسلام، این گیاه به عنوان یکی از مهم ترین اشکال درمان دارویی می باشد.^{۵۰} حضرت محمد (ص) بیان داشت "دانه ی سیاه، هر بیماری را می تواند درمان کند به جز مرگ". ابن سینا در کتاب قانون به دانه های سیاه رجوع می کند و از آن ها به عنوان دانه هایی که انرژی بدن را تحریک می کند و خستگی و افسردگی را بهبود می بخشد، یاد می کند. روغن دانه ی سیاه برای درمان بیماری های پوست مانند اگزما و کورک به کار می رود.

تحقیقات نوین حاکی از آن است که عصاره ی اتانولی سیاه دانه دارای فعالیت ضد سرطانی در سلول های نخستین تومور موش است.^{۵۱} عصاره ی دانه های سیاه دانه شامل آمینو اسید، پروتئین، کربوهیدرات، آلکالوئید، ساپونین، روغن های ثابت و فرار و بسیاری از مواد دیگر است. در میان روغن فعال، تیموکوئینون (TQ) ترکیب فعال اصلی است.^{۵۲}

TQ بر چندین هدف اثر می کند از جمله تضعیف بیان ژن های ضد آپوپتوز (مانند XIAP, Bcl-1, IAP2, IAP1) و تضعیف مسیر فعال سازی NF-kappa B و بنابراین تهییج آپوپتوز را افزایش می دهد.^{۵۵،۵۶} به علاوه، TQ مانع تکثیر انواع بسیاری از رده های سلول سرطانی، از جمله سرطان پستان، سرطان تخمدان،^{۵۷} سرطان لوزالمعده ی انسانی، سرطان کولورکتال،^{۵۸} سرطان رحم،^{۵۹} استئوسارکوم انسانی،^{۶۰}

Plant Species	Part Used	Additional Uses
<i>Allium cepa</i>	Bulb	Diabetes, liver disease, external infection
<i>Allium sativum</i>	Fruit	Treat high cholesterol, parasites, respiratory problems,
<i>Anethum graveolens</i>	Seeds	Intestine gas, digestive system, eye inflammations.
<i>Artemisia absinthium</i>	Seeds	Intestinal parasite
<i>Arum palaestinum</i>	Leaf	Urinary system
<i>Astoma seselifolium</i>	Bulb	General tonic, aphrodisiac increasing appetite
<i>Brassica oleracea</i>	Whole plant	Respiratory system, asthma, joint inflammation, bacterial infection
<i>Ceterach officinarum</i>	Seeds	Constipation, internal bleeding.
<i>Chrysanthemum coronarium</i>	Flower	Fever
<i>Crataegus azarolus</i>	Fruit and flower	Cardiovascular diseases, sexual weakness, diabetes
<i>Crocus sativus</i>	Fiber	Constipation, liver diseases, eye inflammations.
<i>Cuminum cyminum</i>	Seeds	Coughing, urinary infections, kidney stones, liver, digestion problems and intestine gas
<i>Curcuma longa</i>	Root	Alzheimer, psoriasis, inflammation
<i>Cuscuta campestris</i>	Stem	Urinary system problems
<i>Eryngium creticum</i>	Leaf and seeds	Ulcer, gallbladder and kidney stones
<i>Ficus sycomorus</i>	Fiber and stem	Psoriasis, warts
<i>Ficus carica</i>	Fruit and liquid	Laxative, inflammation, wounds, warts
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Root	Ulcer, coughing, liver Constipation.
<i>Juglans regia</i>	Leaf and bark	Diabetes, asthma, sexual weakness, tooth whitening, fungi
<i>Lens culinaris</i>	Seeds	Inflammation in mouth, skin.
<i>Lilium candidum</i>	Flowering parts	Headache.
<i>Matricaria aurea</i>	Flowers	Stomach, intestine pain, coughing, Anti inflammatory, Urinary system
<i>Narcissus tazetta</i>	Bulb and flowers	Lung inflammation, coldness
<i>Nigella arvensis</i>	Seeds	Diarrhea, fever, intestine parasites, vomiting, general tonic, skin diseases
<i>Opium (papaver somniferum)</i>	Fruits	Insomnia, pain, diarrhea
<i>Peganum harmala</i>	Leaf	Inflammation, depression, analgesic
<i>Pistacia Lentiscus</i>	Seeds and leaves	Sexual weakness jaundice, and respiratory, problems
<i>Punica granatum</i>	Bark	Diarrhea, dysentery, ulcer, wounds
<i>Quercus calliprinos</i>	Bark, stem and fruits	Fever, ulcer and high blood pressure.
<i>Quercus calliprinos</i>	Fruit and bark decoction	Bed wetting, ulcer, diabetes, skin diseases
<i>Quercus lithaburensis</i>	Stem, bark and fruit	Fever, bed wetting, high blood pressure, ulcer
<i>Sinapis arvensis</i>	Seed and leaf	General tonic, back pain, rheumatism.
<i>Triticum aestivum</i>	Shoot	Anaemia, skin disease (seed decoction)
<i>Urtica pilulifera</i>	Foliage and root	Stomach, intestine pain and inflammation, liver disease, bed wetting (seed)
<i>Vicia faba</i>	Seeds	Skin diseases, whitening
<i>Vinca rosea</i>	Leaf	Diabetes
<i>Viscum cruciatum</i>	Seeds, fruit, Foliage	Constipation, rheumatism, back ache.
<i>Zea mays</i>	Kernel and fibre	Urinary system and stones in kidney, blood pressure, joint inflammation and weight loss

Table 1. Commonly used Medicinal Plants in Cancer Treatment and Prevention. Based on an Old Literature and Recent Ethnopharmacological Survey, We have Identified the Most Used Plants in Arab-Islamic Medicine for the Treatment of Cancer

کراتینوسیت‌ها و فیبروسارکومای نوپلاستیک^{۶۱}، و سرطان شش^{۵۵} می‌شود. در این اواخر گزارش شد که TQ مانع تشکیل و گسترش رگ‌های خونی تومور در محیط درون تن (مدل موش) و در شرایط آزمایشگاهی برون تن (سلول ادوتلیال ورید نافی انسانی - HUVEC) می‌شود. در HUVEC، TQ با کاستن از فعال سازی AKT/ERK مانع مهاجرت، هجوم، تکثیر، و ازدیاد گردید^{۶۲}.

انار
انار در طب سنتی یونان عرب و اسلامی برای درمان انواع بیماری‌ها شامل گلودرد، تورم و رماتیسم به کار می‌رود. این میوه هم چنین برای درمان اختلالات مثانه، تقویت لثه و تسکین

نمودند که عصاره ی میوه ی انار موجب جلوگیری قابل توجه از رشد تومور در تومور پروستات مدل موش می شود.^{۶۷} این امر گویای آن است که مصرف انار دارای پتانسیل کمک به کاهش رشد و گسترش سلول های سرطان پروستات و شش است یا حتی از پیشرفت سرطان جلوگیری می کند. آب انار هم چنین در جلوگیری از سلول متورم که نشانه ی سرطان کولن است، موثر می باشد.^{۶۹} فعالیت های ضد سرطانی انار تنها به آب آن محدود نمی شود، بلکه پوست و روغن دانه های آن علیه تکثیر سلول تومور موثر بوده است.^{۶۴} روغن دانه ی انار، تولید سرطان کولن را در موش سرکوب کرد.^{۷۰} برای جزئیات بیشتر در مورد اثرات ضد سرطانی بخش ها و ترکیبات مختلف انار، خواننده به بررسی هایی در این زمینه ارجاع داده می شود.^{۶۴،۷۱}



شکل شربت به عنوان آب میوه مصرف می شود. انار به عنوان آنتی اکسیدان شناخته شده است و برای درمان برخی بیماری ها شامل سرطان، تورم، بیماری های قلبی- عروقی، دیابت، عفونت های باکتریایی و مقاومت آنتی بیوتیکی و آسیب پوستی ناشی از پرتو فرابنفش به کار می رود.^{۶۳،۶۴} ولیکن، بیشتر گروه های تحقیقاتی بر ویژگی های ضد اکسیدان، ضد التهاب و ضد سرطان

زخم های دهانی به کار می رود. انار آشکارا در تمامی ادیان یهودیت، مسیحیت، اسلام، بودا و زرتشتی سفارش شده است. بر اساس قرآن، انار در باغ بهشت می روید. در میان تعداد اندک میوه ها و سبزیجات که در قرآن به آن اشاره شده است (شامل خرما، زیتون، انگور، موز، انجیر، خیار، سیر، عدس و پیاز) به انار سه بار اشاره شده است که گویای اهمیت آن در زندگی

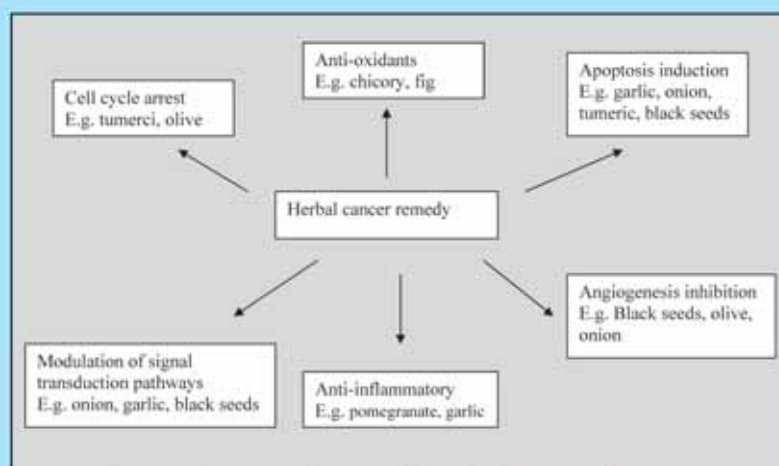


Fig. (3). Summary of the possible cellular targets of the herbal anti cancer derived drugs and extracts.

روغن زیتون و برگ زیتون

در انجیل از روغن زیتون و برگ زیتون به عنوان یک درمان گر طبیعی یاد شده است: "برگ زیتون برای درمان است." حضرت محمد (ص) فرمودند: "روغن زیتون بخورید و آن را بر روی بدن

زایی آن تمرکز دارند.

چنین اثبات شده که انار در درمان سرطان پروستات موثر است. در پژوهش های آزمایشگاهی، عصاره ی میوه ی انار تکثیر را کاهش می دهد. به علاوه مختار و همکاران گزارش

مسلمانان است.

میوه ی انار قرن ها در فرهنگ های باستان برای مقاصد پزشکی مورد استفاده قرار می گرفته است. برای مدت ها این میوه در سطح وسیعی به صورت تازه مصرف می شد و در این اواخر در

ماساژ دهید به این دلیل که آن درختی مقدس (مبارک) است.^{۸۰} او هم چنین عنوان نمود که روغن زیتون ۷۰ بیماری را درمان می کند. در جهان عرب-اسلام روغن زیتون در سطح وسیع در آشپزی، آرایش، تهیه ی مواد دارویی و صابون به کار می رود و سوخت چراغ های روغنی سنتی است.

خواص ضد سرطانی

اعتقاد بر آن است که مصرف آنتی اکسیدان (یافت شده در روغن زیتون، میوه ها و سبزیجات) موجب کاهش خطر سرطان زایی می شود. فعالیت ضد سرطانی روغن زیتون با محتویات زیاد ضد اکسیدانی آن مانند هیدروکسی تیروسول، تیروسول، ساکاروید و ایگنین در ارتباط است. به علاوه، تصور بر آن است که اثرات ضد سرطانی به دلیل ترکیبات استخراج شده از زیتون به عنوان عامل ضد سرطان باشد (مانند سکاکن و ترینوید).

در پژوهش های آزمایشگاهی مشخص شده که اسید فنیک روغن زیتون ضد اکسیدانی قدرتمند است که می تواند خواص حفاظتی شیمیایی ایجاد کند. هیدروکسی تیروسول موجب توقف پیشرفت چرخه ی سلولی در فاز G1 برای حفاظت از سلول ها در مقابل آسیب ناشی از پروکسی نیتريت می شود. علاوه بر خواص ضد اکسیدانی، روغن زیتون از رشد سلولی جلوگیری می کند. وجود چربی های اشباع شده ی حیوانی و چربی های گیاهی غیر اشباع در رژیم غذایی در سرطان های کولن، سینه، پروستات و تخمدان موثر هستند.

زمانی که روغن زیتون با سایر روغن ها مقایسه شد، مشخص شد که روغن زیتون بریان شده دارای اثر حفاظتی

در مقابل سرطان کولن است. هم چنین بروز سرطان سینه در گروه موش هایی که با روغن زیتون تغذیه شده بودند، ۷۰٪ کمتر از موش هایی بود که با روغن گلرنگ تغذیه شده بودند.^{۷۲} این امر با این یافته ها هم خوانی دارد که روغن زیتون در حفاظت علیه سرطان کولن سودمند است. آمین های هتروسیکل (HCA) زمانی تولید می شوند که غذای دارای پروتئین که سرخ شده، موجب تولید سرطان سینه، کولن و پانکراس در موش ها می شود. عصاره ی روغن زیتون در کاهش آسیب DNA (آغاز)، افزایش بار عملکرد و کاهش تهاجم سلولی به بافت مجاور (متاستاز) موثر است.^{۷۳،۷۴،۷۵} هیدروکسی روسل، از ترکیبات فنولی عمده ی روغن زیتون تحرک سلولی را کاهش می دهد و از تکثیر سلولی جلوگیری می کند.^{۷۶}



گندم نان

مطالعات زیادی نقش گندم نان را در درمان سرطان هایی مانند سرطان کولن مورد مطالعه قرار داده اند. به عنوان مثال، برخی منابع فیبری غذایی زمانی بر روی حیوانات و انسان ها مورد آزمون قرار گرفت و سبوس گندم یکی از موثرترین آن ها در حفاظت علیه سرطان کولن است.^{۸۱} به طور مشابه، پیشنهاد شده است که اسید فولیک در نان گندم می تواند از تومورزایی کولن

جلوگیری کند.^{۸۱} لیگنین های موجود در گندم نیز با وجود مکانیزم های آپوپتوتیک ممکن است در پیش گیری از سرطان ایجاد شده توسط سبوس گندم در موش موثر باشند.^{۸۲} در واقع اثر پیشگیری کننده ی گندم نان علیه سرطان زایی کولن می تواند به سبب محتوای فیبری زیاد و تولیدات جانبی دیواره ی سلولی آن که شامل بسیاری ترکیبات زیستی فعال مانند ویتامین ها، لیگنین ها، ایزوفلاون ها و اسیدهای فنولیک است، باشد. این مواد شیمیایی قادر هستند که به عنوان ضد اکسیدان یا با مکانیزم های دیگری در ارتباط با جلوگیری از پیشرفت تومور عمل کنند.

نکات بحث و نتیجه گیری

با وجود درک سریع فزاینده نسبت به فرآیندهای مولکولی و سلولی مانند بیان ژنی و پروتئینی، آپوپتوز، آنژیوژنز، هدایت پیغام در گیر در سرطان زایی، ابتلا به این بیماری اپیدمیولوژیک هم چنان در حال افزایش است. تعدادی از داروها جهت درمان و پیش گیری از گسترش تومور زایی به کار برده می شود. اما، این درمان ها همیشه موثر نبوده و به طور معمول با اثرات جانبی همراه است. درمان های جایگزین مانند گیاهان دارویی می توانند انتخابی ایمن برای استفاده و درمان شماری از بیماری ها مانند سرطان به شمار آیند. مطالعاتی در محیط طبیعی و در آزمایشگاه جهت ارزیابی سودمندی گیاهان دارویی در درمان سرطان زایی انجام شده اند.

دانش و حکمت گذشته، هادی کشف داروهای پیش گیری کننده ی شیمیایی منابع پزشکی گذشته مخزن اطلاعاتی ارزشمندی حاوی توصیه هایی برای دانشمندان معاصر می باشد. شمار بالایی از مطالعات گویای آن است که

محصولات طبیعی دارای طیف وسیعی از فعالیت های زیستی مانند تحریک سیستم عصبی، اثرات ضد باکتریایی، ضد ویروسی، ضد هیپاتی، ضد زخم، ضد تورم، ضد اکسیدان، ضد جهشی (Anti mutagenic) و ضد سرطانی می باشد^{۶،۳۶،۶۶،۸۴،۸۶}. انواع دانه ها، غلات، تولیدات سبوس، زیتون، آشامیدنی ها مانند چای و قهوه و چاشنی ها شامل زردچوبه، سیر، زنجبیل، فلفل سیاه، زیره سبز، زیره سیاه دارای اثر حفاظتی علیه سرطان هستند^{۳۳،۳۵،۳۶،۸۵،۸۷}. هم چنین تعدادی از مطالعات به ارتباط میان کاهش خطر سرطان و مصرف زیاد سبزیجات مانند کلم، گل کلم، کلم بروکلی، کلم بروکسل، گوجه فرنگی و میوه ها مانند سیب و انگور اشاره کرده اند^{۶،۳۳،۸۶،۸۸}. تعدادی از بوته ها و گیاهان دارویی در کاهش خطر سرطان در حوزه های گوناگون موثر نیز گزارش شده اند^{۸۹،۹۰}.

طب سنتی منبع قابل توجهی برای توسعه ی داروهای جدید است. در واقع، در حدود ۵۰٪ از داروهای جدید دارای منشأ گیاهی هستند^{۹۱}. در خصوص داروهای ضد سرطان داروهای مختلف مانند (ولی نه محدود) پاکلی تاکسل

(تاکسل)، وینبلاستین، کپسایسین، وینکریستین، اشتقاقیات کمپوتسین، توپوتکان، ایرینوتکان و اتوپساید از منابع گیاهی مشتق می شوند^{۸۶،۹۲،۹۴}. بسیاری از گیاهان ضد سرطانی رایج دارای اثرات پیش گیری کننده ی سرطان در گستره ی خصوصیات داروشناسی متنوع خود هستند. از آن جا که سرطان در طول دوره ی زمانی طولانی رشد می کند، عواملی که مانع یا موجب به تاخیر انداختن یک مرحله یا بیشتر مراحل آن می شوند، می توانند بر جریان کلی بیماری تاثیر گذارند. عناصر غذایی کم مصرف مشخص (مانند الوروپین و ترکیبات سولفید دیالید موجود در زیتون و سیر، به ترتیب) دارای توانایی های ضد سرطانی قوی می باشند.

ایمنی درمان گیاهی

ایمنی و اثربخشی داروی جایگزین در تمام موارد به طور علمی ثابت نشده است^{۹۵}. این امر شناخته شده است که شاید تعدادی از گیاهان موجب ایجاد عوارض جانبی شوند^{۵،۹۲،۹۴}. متأسفانه، شماری از مشتریان بر آن عقیده اند که داروهای گیاهی به دلیل طبیعی بودن

ایمن هستند. اما، تعدادی از عصاره های گیاهان، سمی یا حتی کشنده می باشند^{۶،۹۸}. تحلیل سمیت دوز عصاره ی گیاهی پیش از استفاده بسیار حیاتی و مهم است. هم چنین داروهای گیاهی می توانند اثر متقابل بر یکدیگر داشته باشند یا داروهای سنتزی موجب سمیت بیمار شوند. بنابراین تعیین ایمنی و سودمندی پیش از توصیه به استفاده ی پزشکی ضروری است.

همان طور که بحث شد، تعدادی از گیاهان ضد سرطانی در محیط طبیعی و در آزمایشگاه تحت آزمایش قرار گرفته اند. ولیکن، گیاهان دیگری که به طور سنتی در درمان سرطان (یا سایر بیماری ها) مورد استفاده قرار می گرفتند، در آزمایشگاه های علمی مورد تصدیق قانونی قرار نگرفته اند. در زمانی که مدل های آزمایشگاهی و محیطی مورد قیاس قرار می گیرد، بایستی مراقبت لازم به عمل آید. دانشمندان می بایست سودمندی و فعالیت زیست شیمیایی و هدف سلولی عصاره های گیاهی و محتویات فعال را مطالعه نمایند.





REFERENCES

- [1] Tassi I, Florschütz E, Mouton R, Sautouy E, Soria F, Arnaudou B. Pathogenesis of somatic bone metastases from prostate cancer. *Cancer* 2010; 114(8):1406-18.
- [2] Bagdasarian BC. Multidrug resistance in cancer. *Methods Mol Biol* 2010; 596: 1-14.
- [3] Yan Q, Wajsbom N. Exploring cellular senescence in liver cancer and circumvent drug resistance. *Cancer Biol Ther* 2010; 9(3): 143-72.
- [4] Said B, Amineh H, Said O. Tradition and perspectives of arab herbal medicine: a review. *Evid Based Complement Alternat Med* 2009; 2(4): 475-9.
- [5] Said B, Amineh H, Abu-Hijleh G, Said O. Safety of traditional arab herbal medicine. *Evid Based Complement Alternat Med* 2008; 3(4): 413-9.
- [6] Said B, Amineh H, Said O. Arab herbal medicine. *Int Med Clin Pract* 2009; 4: 21.
- [7] Shams AA, Alsharief F, Alsharief KH. Healing with herbs in the past and present. *Dir Al-Kutub Al-Jadida, Beirut, Lebanon (in Arabic)* 1990.
- [8] Omer SH. Olive: Native of Mediterranean region and health benefits. *Pharmacognosy Rev* 2006; 2(3): 131-42.
- [9] Said O, Faidi R, Khalil R, Amineh H, Kassin E, Said B. Maintaining a physiological blood glucose level with 'ghazalaf', a combination of four anti-diabetic plants used in the traditional arab herbal medicine. *Evid Based Complement Alternat Med* 2008; 5(4): 421-8.
- [10] Asy Senna AH. Al-Kanun Fi Akh (The Rules of Medicine). Four Volumes, 1993 by Dr Akbar Publications, Beirut, Lebanon (in Arabic) 1993, p. 1027.
- [11] Ousseli OY. The philosophical, cultural, and historical aspects of complementary, alternative, unconventional, and integrative medicine in the Old World. *Arch Dermatol* 1988; 134(11): 1373-88.
- [12] Espeso JL. The Oxford History of Islam. Oxford:University Press 2000.
- [13] Hitti PK. History of the Arabs. Mac Millan St. Martin's Press 1970.
- [14] Said O, Zaid H, Said B. Greco-Arab and Islamic herbal medicine and cancer treatment/prevention. *Food, Herbs, and their Extracts: Cancer Treatment and Prevention*. Ed. Watson and Peckly, Taylor & Francis Group 2010. In press.
- [15] Valero D, Kallay T, Gabor A, Delakas D, Legathis S, Zoumpoulis V. Environmental factors and genetic susceptibility promote urinary bladder cancer. *Toxicol Lett* 2010; 193(2): 131-7.
- [16] Chandra SA, Nofar MW, Moradkhan DE. Chemical Carcinogenesis of the Gastrointestinal Tract in Rodents: An Overview with Emphasis on NTP Carcinogenicity Bioassays. *Toxicol Pathol* 2010; 38(1):188-97.
- [17] Brown KA, Simpson EL. Obesity and breast cancer: progress in understanding the relationship. *Cancer Res* 2010; 70(1): 4-7.
- [18] Fomonchir HF, Poudouh MK, Tereyak KP, Wright, Denny. Behavior, and Physical Activity in Childhood and Adolescence: Implications for Adult Cancer Risk. *Obes Facts* 2009; 2(3): 170-88.
- [19] Khater, Alsharief (The comprehensive). Dir Al-Kutub Publishing Beirut, Lebanon (in Arabic) 925.
- [20] Al-Torkhany MA, Al-Mutairi F. Al-Adwiyah Al-Jadida. The source of the single pharmacological. Revised by Al-Saka M. Dir Al-Kutub Publishing, Beirut, Lebanon (in Arabic). 1993.
- [21] Henke L. Al-Gadiri. Dr. Alsharief H. Mair Al-Kutub Al-Jadida (Hindawi with Herbs in Old Egypt). Maktabat Madboudy, Cairo, Egypt (in Arabic) 1993.
- [22] Ibn Al-Bitar IAM. Alliance Li-Mafadi al-Adwiyah wal-Aghdhiyah (The collection of Medical and Food Items). Two Volumes. Dir Saker Publishing, Beirut, Lebanon (in Arabic) 1874.
- [23] Allang JA. Garlic: its antineoplastic and antitumorogenic properties. *Nutr Rev* 1996; 54(11 Pt 2): S47-6.
- [24] Postow L. Methylene for fermentation apple lardier. *Ann Chim Phys Ser (in French)* 1858; 52: 104.
- [25] Mei X, Wang XC, Xu HC, et al. Garlic and gastric cancer: the effect of garlic on nitro and nitrite in gastric juice. *Acta Nutr Sin* 1982; 4: 53-6.
- [26] Taketaki T, Gao CM, Ding JH, Liu TK, Li MS, Tajima K. Comparative study of lifestyles of residents in high and low risk areas for gastric cancer in Jiangsu Province, China, with special reference to aflatoxin consumption. *J Epidemiol* 1994; 4(7): 297-308.
- [27] Dornier U, van der Brandt PA, Goldhahn BA, Stempens F. Consumption of onions and a reduced risk of stomach carcinoma. *Gastroenterology* 1996; 110(1): 12-20.
- [28] Steinmetz KA, Kushi LH, Bostick RM, Freuden AJ, Potter JD. Vegetables, fruit, and colon cancer in the Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139(1): 1-15.
- [29] Gao CM, Taketaki T, Ding JH, Li MS, Tajima K. Protective effect of allium vegetables against both esophageal and stomach cancer: a simultaneous case-control study of a high-epidemic area in Jiangsu Province, China. *Jpn J Cancer Res* 1999; 90(6): 614-21.
- [30] Schotten VV, Ya GP, Lu QY, et al. Allium vegetables and stomach cancer risk in China. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005; 6(3): 163-95.
- [31] Cudi H, Aming CL. Chemoprevention of prostate cancer: what can be recommended to patients? *Curr Urol Rep* 2006; 10(3): 165-71.
- [32] Hsing AW, Chokkalingam AP, Gao YT, et al. Allium vegetables and risk of prostate cancer: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(23): 1848-51.
- [33] Chen JH, Wang F, Holly EA. Vegetable and fruit intake and pancreatic cancer in a population-based case-control study in the San Francisco bay area. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(9): 2093-7.
- [34] Kim JY, Kwun O. Garlic intake and cancer risk: an analysis using the Food and Drug Administration's evidence-based review system for the scientific evaluation of health claims. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(1): 257-64.
- [35] Chalker B, Pinaras JH, Viel JF. Garlic, onion and cereal fiber as protective factors for breast cancer: a Finnish case-control study. *Eur J Epidemiol* 1998; 14(8): 731-47.
- [36] Boon H, Wong J. Botanical medicine and cancer: a review of the safety and efficacy. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5(12): 2483-501.
- [37] Sparano VL, Bazyar G, Weinstein LW. Effects of organosulfur compounds from garlic and onion on benzo(a)pyrene-induced neoplasia and glutathione S-transferase activity in the mouse. *Carcinogenesis* 1988; 9(1): 131-4.
- [38] Sardesai SG, Miller JA. Diallyl disulfide induces apoptosis of human colon tumor cells. *Carcinogenesis* 1994; 15(4): 649-73.
- [39] Sakamoto K, Lawson LD, Miller JA. Allyl sulfides from garlic suppress the *in vivo* proliferation of human A549 lung tumor cells. *Nat Cancer* 1997; 29(2): 132-6.
- [40] Welch C, Warrin L, Seif N. Antiproliferative effect of the garlic compound S-allyl cysteine on human neuroblastoma cells *in vitro*. *Cancer Lett* 1992; 67(3): 211-6.
- [41] Tawarayama H, Hara DS, Sakai RE, Morita DL, Ito RF. Growth inhibition and modulation of cell markers of neoplasia by S-allyl cysteine. *Oncology* 1995; 50(1): 63-9.

- [42] Zhang ZM, Yang XY, Deng SH, Xu W, Gao HQ. Anti-tumor effects of polybutylcyanoacrylate nanoparticles of diallyl trisulfide on orthotopic transplantation tumor model of hepatocellular carcinoma in BALB/c nude mice. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120(15): 1336-42.
- [43] Arnault I, Auger J. Seleno-compounds in garlic and onion. *J Chromatogr A* 2006; 1112(1-2): 23-30.
- [44] Shenoy NR, Choughuley AS. Inhibitory effect of diet related sulphhydryl compounds on the formation of carcinogenic nitrosamines. *Cancer Lett* 1992; 65(3): 227-32.
- [45] Milner JA. Mechanisms by which garlic and allyl sulfur compounds suppress carcinogen bioactivation. *Garlic and carcinogenesis. Adv Exp Med Biol* 2001; 492: 69-81.
- [46] Powolny AA, Singh SV. Multitargeted prevention and therapy of cancer by diallyl trisulfide and related Allium vegetable-derived organosulfur compounds. *Cancer Lett* 2008; 269(2): 305-14.
- [47] L'Vova GN, Zasukhina GD. Modification of repair DNA synthesis in mutagen-treated human fibroblasts during adaptive response and the antimutagenic effect of garlic extract. *Genetika* 2002; 38(3): 306-9.
- [48] Ban JO, Hwang IG, Kim TM, et al. Anti-proliferate and pro-apoptotic effects of 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-4H-pyranone through inactivation of NF-kappaB in human colon cancer cells. *Arch Pharm Res* 2007; 30(11): 1455-63.
- [49] Malki A, El-Saadani M, Sultan AS. Garlic constituent diallyl trisulfide induced apoptosis in MCF7 human breast cancer cells. *Cancer Biol Ther* 2009; 8(22): 2175-85.
- [50] Gonzalez CA, Riboli E. Diet and cancer prevention: where we are, where we are going. *Nutr Cancer* 2006; 56(2): 225-31.
- [51] Bianchini F, Vainio H. Allium vegetables and organosulfur compounds: do they help prevent cancer? *Environ Health Perspect* 2001; 109(9): 893-902.
- [52] Zohary D, Hopf M. Domestication of plants in the old world: the origin and spread of cultivated plants in west asia, europe, and the Nile valley. 3rd ed. Oxford University Press 2007; 206.
- [53] Musa D, Dilsiz N, Ulakoglu G, Ulakoglu G, Bitiren M. Antitumor activity of an ethanol extract of *Nigella sativa* seeds. *Biologia* 2004; 59: 735-40.
- [54] Ghosheh OA, Houdi AA, Crooks PA. High performance liquid chromatographic analysis of the pharmacologically active quinones and related compounds in the oil of the black seed (*Nigella sativa* L.). *J Pharm Biomed Anal* 1999; 19(5): 757-62.
- [55] Kaseb AO, Chinnakannu K, Chen D, et al. Androgen receptor and E2F-1 targeted thymoquinone therapy for hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res* 2007; 67(16): 7782-8.
- [56] Sethi G, Ahn KS, Aggarwal BB. Targeting nuclear factor-kappa B activation pathway by thymoquinone: role in suppression of anti-apoptotic gene products and enhancement of apoptosis. *Mol Cancer Res* 2008; 6(6): 1059-70.
- [57] Shoieb AM, Elgayer M, Dudrick PS, Bell JL, Tithof PK. *In vitro* inhibition of growth and induction of apoptosis in cancer cell lines by thymoquinone. *Int J Oncol* 2003; 22(1): 107-13.
- [58] Gali-Muhtasib H, Diab-Assaf M, Boltze C, et al. Thymoquinone extracted from black seed triggers apoptotic cell death in human colorectal cancer cells via a p53-dependent mechanism. *Int J Oncol* 2004; 25(4): 857-66.
- [59] Worthen DR, Ghosheh OA, Crooks PA. The *in vitro* anti-tumor activity of some crude and purified components of blackseed, *Nigella sativa* L. *Anticancer Res* 1998; 18(3A): 1527-32.
- [60] Roepke M, Diestel A, Bajbouj K, et al. Lack of p53 augments thymoquinone-induced apoptosis and caspase activation in human osteosarcoma cells. *Cancer Biol Ther* 2007; 6(2): 160-9.
- [61] Gali-Muhtasib HU, Abou Kheir WG, Kheir LA, Darwiche N, Crooks PA. Molecular pathway for thymoquinone-induced cell-cycle arrest and apoptosis in neoplastic keratinocytes. *Anticancer Drugs* 2004; 15(4): 389-99.
- [62] Yi T, Cho SG, Yi Z, et al. Thymoquinone inhibits tumor angiogenesis and tumor growth through suppressing AKT and extracellular signal-regulated kinase signaling pathways. *Mol Cancer Ther* 2008; 7(7): 1789-96.
- [63] Jurenka JS. Therapeutic applications of pomegranate (*Punica granatum* L.): a review. *Altern Med Rev* 2008; 13(2): 128-44.
- [64] Lansky EP, Newman RA. *Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *J Ethnopharmacol* 2007; 109(2): 177-206.
- [65] Lansky EP, Jiang W, Mo H, et al. Possible synergistic prostate cancer suppression by anatomically discrete pomegranate fractions. *Invest New Drugs* 2005; 23(1): 11-20.
- [66] Albrecht M, Jiang W, Kumi-Diaka J, et al. Pomegranate extracts potently suppress proliferation, xenograft growth, and invasion of human prostate cancer cells. *J Med Food* 2004; 7(3): 274-83.
- [67] Malik A, Mukhtar H. Prostate cancer prevention through pomegranate fruit. *Cell Cycle* 2006; 5(4): 371-3.
- [68] Khan N, Afaq F, Kwon MH, Kim K, Mukhtar H. Oral consumption of pomegranate fruit extract inhibits growth and progression of primary lung tumors in mice. *Cancer Res* 2007; 67(7): 3475-82.
- [69] Adams LS, Seeram NP, Aggarwal BB, Takada Y, Sand D, Heber D. Pomegranate juice, total pomegranate ellagitannins, and punicalagin suppress inflammatory cell signaling in colon cancer cells. *J Agric Food Chem* 2006; 54(3): 980-5.
- [70] Kohno H, Suzuki R, Yasui Y, Hosokawa M, Miyashita K, Tanaka T. Pomegranate seed oil rich in conjugated linolenic acid suppresses chemically induced colon carcinogenesis in rats. *Cancer Sci* 2004; 95(6): 481-6.
- [90] Kroll DJ, Shaw HS, Oberlies NH. Milk thistle nomenclature: why it matters in cancer research and pharmacokinetic studies. *Integr Cancer Ther* 2007; 6(2): 110-9.
- [91] Harvey AL. Natural products in drug discovery. *Drug Discov Today* 2008; 13(19-20): 894-901.
- [92] Butler MS, Newman DJ. Mother Nature's gifts to diseases of man: the impact of natural products on anti-infective, anticholesteremics and anticancer drug discovery. *Prog Drug Res* 2008; 65(1): 3-44.
- [93] Cragg GM, Grothaus PG, Newman DJ. Impact of natural products on developing new anti-cancer agents. *Chem Rev* 2009; 109(7): 3012-43.
- [71] Syed DN, Afaq F, Mukhtar H. Pomegranate derived products for cancer chemoprevention. *Semin Cancer Biol* 2007; 17(5): 377-85.
- [72] Owen RW, Giacosa A, Hull WE, Haubner R, Spiegelhalter B, Bartsch H. The antioxidant/anticancer potential of phenolic compounds isolated from olive oil. *Eur J Cancer* 2000; 36(10): 1235-47.
- [73] Covas MI. Bioactive effects of olive oil phenolic compounds in humans: reduction of heart disease factors and oxidative damage. *Inflammopharmacology* 2008; 16(5): 216-8.
- [74] Fito M, de la Torre R, Farre-Albaladejo M, Khymenets O, Marrugat J, Covas MI. Bioavailability and antioxidant effects of olive oil phenolic compounds in humans: a review. *Ann Ist Super Sanita* 2007; 43(4): 375-81.
- [75] Goulas V, Exarchou V, Trognis AN, et al. Phytochemicals in olive-leaf extracts and their antiproliferative activity against cancer and endothelial cells. *Mol Nutr Food Res* 2009; 53(5): 600-8.
- [76] Han J, Talorete TP, Yamada P, Isoda H. Anti-proliferative and apoptotic effects of oleuropein and hydroxytyrosol on human breast cancer MCF-7 cells. *Cytotechnology* 2009; 59(1): 45-53.
- [77] Andreadou I, Sigala F, Iliodromitis EK, et al. Acute doxorubicin cardiotoxicity is successfully treated with the phytochemical oleuropein through suppression of oxidative and nitrosative stress. *J Mol Cell Cardiol* 2007; 42(3): 549-58.
- [78] Visioli F, Galli C. Phenolics from olive oil and its waste products. Biological activities in *in vitro* and *in vivo* studies. *World Rev Nutr Diet* 2001; 88: 233-7.
- [79] Fabiani R, De Bartolomeo A, Rosignoli P, et al. Virgin olive oil phenols inhibit proliferation of human promyelocytic leukemia cells (HL60) by inducing apoptosis and differentiation. *J Nutr* 2006; 136(3): 614-9.
- [80] Kritchevsky D. Protective role of wheat bran fiber: preclinical data. *Am J Med* 1999; 106(1A): 28S-31S.
- [81] Omar RM, Ismail HM, El-Lateef BM, Youssif MI, Gomaa NF, Sheta M. Effect of processing on folic acid fortified Baladi bread and its possible effect on the prevention of colon cancer. *Food Chem Toxicol* 2009; 47(7): 1626-35.
- [82] Qu H, Madl RL, Takemoto DJ, Baybutt RC, Wang W. Lignans are involved in the antitumor activity of wheat bran in colon cancer SW480 cells. *J Nutr* 2005; 135(3): 598-602.
- [83] Johnson TT, Williamson G, Musk SR. Anticarcinogenic factors in plant foods: a new class of nutrients? *Nutr Res Rev* 1994; 7(1): 175-204.
- [84] Saad B, Abouatta BS, Basha W, et al. Hypericum triquetrifolium-derived factors downregulate the production levels of LPS-induced nitric oxide and tumor necrosis factor-(alpha) in THP-1 cells. *Evid Based Complement Alternat Med* 2008. [Epub ahead of print].
- [85] Al-Johar D, Shinwari N, Arif J, et al. Role of *Nigella sativa* and a number of its antioxidant constituents towards azoxymethane-induced genotoxic effects and colon cancer in rats. *Phytother Res* 2008; 22(10): 1311-23.
- [86] Cragg GM, Newman DJ. Plants as a source of anti-cancer agents. *J Ethnopharmacol* 2005; 100(1-2): 72-9.
- [87] Clifford JL, Digiovanni J. The promise of natural products for blocking early events in skin carcinogenesis. *Cancer Prev Res (Phila Pa)* 2010; 3(2):132-5.
- [88] Vainio H, Weiderpass E. Fruit and vegetables in cancer prevention. *Nutr Cancer* 2006; 54(1): 111-42.
- [89] Park EJ, Pezzuto JM. Botanicals in cancer chemoprevention. *Cancer Metastasis Rev* 2002; 21(3-4): 231-55.
- [94] Saklani A, Kutty SK. Plant-derived compounds in clinical trials. *Drug Discov Today* 2008; 13(3-4): 161-71.
- [95] Talalay P. The importance of using scientific principles in the development of medicinal agents from plants. *Acad Med* 2001; 76(3): 238-47.
- [96] Chandrasekaran CV, Sundarajan K, David K, Agarwal A. *In vitro* efficacy and safety of poly-herbal formulations. *Toxicol In Vitro* 2009; 24(3):885-97.
- [97] Simaan JA. Herbal medicine, what physicians need to know. *J Med Liban* 2009; 57(4): 215-7.
- [98] Elvin-Lewis M. should we be concerned about herbal remedies. *J Ethnopharmacol* 2001; 75(2-3): 141-64.