

# نقش مکمل‌ها در درمان بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده

دکتر محمد عباسی نظری<sup>۱</sup>، دکتر روجا قبادی<sup>۲</sup>

۱. گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی  
۲. گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی گیلان

کنترل علائم بیماری تلقی نمی‌شوند) بهره برند. از جمله دلایل دیگر استفاده از مکمل در بیماران IBD، کنترل بیماری با بهبود رژیم غذایی و شیوه زندگی، خاصیت ضد التهابی مکمل‌ها، عوارض جانبی کمتر مکمل‌ها و ناکارآمدی درمان‌های معمول می‌باشد. مطالعات اخیر نشان داده نیمی از بیماران IBD به منظور کمک به روند درمان از مکمل‌ها استفاده می‌کنند که رقم قابل توجهی است. با توجه به استفاده روز افزون مکمل‌ها در بین بیماران مبتلا به IBD، افزایش آگاهی پزشکان، داروسازان و سایر افراد حرفه پزشکی نسبت به مکمل‌های مصرفی در IBD به منظور بهبود مدیریت در درمان بیماران ضروری است. مکمل‌های درمانی شامل درمان‌های گیاهی، مکمل‌های غذایی و پروبیوتیک‌ها می‌باشند. اگرچه از دید اکثر مردم این درمان‌ها بی‌خطر هستند، اما باید به وجود

بیماری التهابی روده (Inflammatory Bowel Disease) که به اختصار IBD نام دارد، به دو شکل بیماری کرون (CD) و کولیت اولسراتیو (UC) تقسیم می‌شود و اختلالی است که در آن بیمار علائمی مانند اسهال، درد شکم و خونریزی گوارشی را تجربه می‌کند. پاتوژنز این بیماری به صورت کامل شناخته شده نیست اما افزایش آگاهی از مکانیسم‌های بیماری‌زایی IBD منجر به توسعه به کارگیری روش‌های درمانی نوین از جمله داروهای بیولوژیک گردیده است. از جمله معایب استفاده از این روش درمانی می‌توان به مواردی مانند احتمال عفونت، واکنش‌های موضعی، خطر بدخیمی، نامشخص بودن طول درمان و کاهش پاسخ به درمان به مرور زمان اشاره کرد. از این رو، بیماران اغلب تمایل دارند از مکمل‌ها یا روش‌های غیردارویی (که جز خطوط درمانی اصلی برای

Intracellular B (NF<sub>κ</sub>B) و هم‌چنین کاهش adhesion molecule-1 (ICAM-1) و Janus kinase اعمال می‌شود و بدین طریق در IBD مؤثر است. یکی از اصلی‌ترین محدودیت‌های استفاده از زردچوبه، فراهمی‌زیستی پایین این مکمل به دلیل جذب کم، متابولیسم زیاد و سرعت حذف سریع می‌باشد. می‌توان به‌وسیله اضافه کردن piperine و کاهش گلوکورونیداسیون و ایجاد کمپلکس فسفولیپید، فراهمی‌زیستی کورکومین را افزایش داد. علاوه بر این، روش‌های جدیدی از جمله بسته‌بندی با نانو ذرات، لیپوزوم‌ها و میسل‌ها، بهبود فراهمی‌زیستی کورکومین را در محیط آزمایشگاه و درون بدن را نشان دادند. بهبود فراهمی‌زیستی کورکومین سبب افزایش اثر ضد التهابی و افزایش استفاده از این مکمل می‌شود. اولین بار یک کارآزمایی بالینی در سال ۲۰۰۵ به‌منظور بررسی پتانسیل درمانی کورکومین در IBD انجام شد. در این مطالعه ۵ بیمار مبتلا به کرون و ۵ بیمار مبتلا به proctosigmoiditis اولسراتیو از شکل خوراکی زردچوبه (۵۵۰ میلی‌گرم کورکومین روزی دو بار به‌مدت یک ماه سپس ۵۵۰ میلی‌گرم سه بار در روز برای یک ماه بعدی) استفاده کردند. در هر دو گروه علائم و شاخص فعالیت بیماری کاهش یافت. یک مطالعه دیگر ژاپنی از کورکومین به‌صورت دو سویه کور در بیماران مبتلا به کولیت السراتیو استفاده کرد. در این مطالعه اثرات کورکومین در بیمارانی که در فاز خاموشی بیماری بودند و از ۵-آمینوسالسیلات (5-ASA) استفاده می‌کردند، بررسی شد. ۸۹ بیمار به‌صورت تصادفی در دو گروه قرار گرفتند و به دو گروه در کنار درمان

تداخل‌های دارویی بین مکمل‌ها و داروهای اصلی بیمار نیز توجه کرد. بازار مکمل‌های دارویی در سال ۲۰۲۰ درآمد بیش از ۱۱۵ میلیون دلار به همراه داشته و طبق گزارش American National Centre for Complementary and Integrative Health and the National Center for Health بیش از ۳۸ درصد بزرگسالان و ۵ درصد اطفال روزانه از مکمل‌ها استفاده می‌کنند. علی‌رغم درصد بالای استفاده مکمل در بیماران IBD، بسیاری از بیماران پزشک خود را در جریان استفاده از مکمل‌ها نمی‌گذارند و این مورد سبب نگرانی از تداخل‌ها، عوارض و سمیت در برخی از اعضای بدن به‌واسطه استفاده از مکمل‌ها می‌گردد. هدف از این مقاله مروری بر مکمل‌های حاوی زردچوبه، پروبیوتیک‌ها، Wormwood، آلوئه‌ورا، مکمل‌های روغن ماهی و ملاتونین (عمده مکمل‌های مصرفی در بیماران مبتلا به IBD) می‌باشد.

### ■ زردچوبه (کورکومین)

زردچوبه یک ماده طبیعی است که از ریشه گیاه *Curcuma longa* به‌دست می‌آید. از این گیاه در مصارف تغذیه‌ای و پزشکی قرن‌ها استفاده می‌شود. در دو دهه اخیر از کورکومین به‌عنوان ماده فعال گیاه زردچوبه به‌عنوان مصارف ضد التهابی در برخی از کشورها استفاده می‌شود. کورکومین یکی از سه ماده مؤثره *curcuminoids complex* در گیاه زردچوبه است. اثر ضد التهابی این گیاه از طریق مهار سیتوکین‌های التهابی از جمله Interleukins (IL)-1, Tumor necrosis factor alpha ((TNF- $\alpha$ , Nuclear factor-kappa

بیماران گروه کورکومین در مقابل صفر درصد بیماران گروه دارونما دیده شد. البته، مطالعه دیگری، به منظور بررسی اثر کورکومین بر القا فاز خاموشی در بیماران تحت دریافت 5-ASA انجام شد. در این کارآزمایی ۶۲ بیمار به صورت تصادفی در دو گروه دارو یا دارونما تقسیم شدند و نهایتاً ۴۱ بیمار مطالعه را به اتمام رساندند. طی ۸ هفته بیماران ۱۵۰ میلی گرم کورکومین ۳ بار در روز و یا دارونمای آن را مصرف می کردند. در نهایت، بین دو گروه تفاوت معنی داری در پاسخ به درمان، القا فاز خاموشی و التیام مخاطی دیده نشد.

در جمع بندی، مطالعات موجود نتایج متفاوتی از روند پاسخ به کورکومین در درمان IBD نشان می دهند. ممکن است کورکومین در القا فاز خاموشی در بیماران خفیف تا متوسط UC که به تک درمانی با 5-ASA پاسخ ندادند، اثر مثبتی ایجاد نماید اما مطالعات بیشتری برای اثبات اثر بخشی، مقدار مصرف مناسب و بهبود فراهمی زیستی آن ضروری است هم چنین مطالعه منتشر شده‌ای به منظور بررسی اثر بخشی کورکومین در بیماری CD نیز انجام نپذیرفته است.

### ■ روغن ماهی (امگا ۳)

اسیدهای چرب امگا ۳، بخشی از یک خانواده بزرگ اسیدهای چرب اشباع نشده (PUFA) هستند و عملکردی از جمله تنظیم التهاب، فشار خون، عملکرد سیستم انعقادی و سیستم نورولوژیکی دارند. این مکمل از لیپیدهایی با دو باند یا بیشتر تشکیل شده‌اند که در بدن قابلیت تولید آن وجود ندارد و در انواع غذاهای از جمله غذاهای دریایی،

اصلی، دارو یا دارونما داده شد (یک گرم کورکومین و یا دارونما آن را دو بار در روز برای مدت ۶ ماه). شاخص فعالیت بیماری و کولونوسکوپی هر دو ماه طی مطالعه انجام شد. نهایتاً میزان عود بیماری در گروه دارو نسبت به دارونما به میزان معناداری کمتر بود [۴/۵ درصد در گروه دارو و ۵/۲۰ درصد در گروه دارونما ( $P=0.04$ )]. علاوه بر این کورکومین به میزان قابل توجهی سبب بهبود کولونوسکوپی و کاهش شاخص فعالیت بالینی شد. عوارض از جمله تهوع، نفخ و افزایش دفعات دفع در بیماران دیده شد اما هیچ کدام از بیماران مطالعه را ترک نکردند. در مطالعه‌ای دیگر از شکل انمای کورکومین در بیماران دیستال UC استفاده شد. ۴۵ بیمار به صورت تصادفی در دو گروه دارو یا دارونما قرار گرفتند و در حین استفاده از 5-ASA از کورکومین و یا دارونمای آن به مدت ۸ هفته استفاده کردند. پاسخ به درمان (۹۲ درصد در گروه دارو و ۵۰ درصد در گروه دارونما ( $P=0/01$ ))، القای فاز خاموشی (۷۱/۴ درصد در گروه دارو و ۳۱/۳ درصد در گروه دارونما ( $P=0/03$ )) و بهبود کولونوسکوپی (۸۵/۷ درصد در گروه دارو و ۵۰ درصد در گروه دارونما ( $P=0/04$ )) در گروه دارو نسبت به گروه دارونما را نشان داد.

در یک کارآزمایی بالینی ادغام مزالامین و کورکومین در بیماران فاز خفیف تا متوسط UC به منظور القای خاموشی بیماری، مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه ۵۰ بیمار با Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI) بین ۵ - ۱۲ که با تک درمانی با 5-ASA پاسخ ندادند، ۳ گرم کورکومین یا دارونمای آن را به مدت یک ماه استفاده کردند. القای فاز خاموشی در ۵۳ درصد

دانه‌ها و آجیل‌ها به دو شکل (Eicosapentaaenoic acid (EPA و Docosahexaenoic acid (DHA) دیده می‌شوند.

مصرف امگا ۳ به دلیل اثرات ضد التهابی آن در دهه‌های اخیر افزایش یافته است. مطالعات انسانی زیادی، رابطه استفاده از امگا ۳ و کاهش واسطه‌های التهابی eicosanoid مانند پروستاگلاندین، ترومبوکسان و لوکوترین‌ها، کاهش TNF، IL1، 6 و تنظیم اتصال مولکولی سلول‌های اندوتلیال را نشان داده‌اند.

در مطالعات حیوانی نیز استفاده از مکمل امگا-۳ سبب بهبود کولیت السراتیو القا شده در حیوانات می‌شود. در زمینه پیشگیری در انسان، یک متاآنالیز بزرگ در خصوص تاثیر امگا ۳، با بررسی و جمع‌بندی ۱۰ مقاله بالینی و در نهایت با آنالیز بیش از ۲۸۰ هزار نفر انجام شده است. در نهایت، نتایج گزارش داده که مصرف مکمل ماهی سبب کاهش خطر ابتلا به بیماری کرون و همچنین کولیت السراتیو می‌شود.

یک مطالعه پایلوت در ۱۸ بیمار مبتلا به distal procto-colitis نشان داد، بیمارانی که از روغن ماهی (EPA ۳/۲ گرم و DHA ۲/۴ گرم) به مدت ۶ ماه استفاده کردند در انتهای مطالعه شاخص سیگموییدوسکوپي کمتری در مقایسه با گروه دارونما داشتند. علاوه بر این سطح سلول‌های سایتوتوکسیک از جمله Natural killer (NK) و Lymphokine-activated killer (LAK) در گروهی که روغن ماهی استفاده می‌کردند کاهش یافت.

چندین مطالعه بزرگ انسانی در بیماران مبتلا به

کولیت السراتیو و روغن ماهی انجام شد. در یکی از آن‌ها ۱۲۱ بیمار مبتلا به UC خفیف تا متوسط از روغن ماهی و یا دارونمای آن به مدت ۶ ماه استفاده کردند. البته، این مکمل با مواد دیگری از جمله ویتامین C، ویتامین E و سلنیوم غنی‌سازی شده بودند. در نهایت، اگرچه در گروه دارو نیاز به استفاده از کورتیکواستروئید، به صورت معناداری کاهش یافت اما تفاوتی در شاخص فعالیت بالینی و یافته‌های بافت‌شناسی در کولونوسکوپي دیده نشد. کارآزمایی دیگری روی ۶۳ بیمار انجام شد، در گروه دارو بیماران از روغن ماهی (۱/۶ گرم Gamma-linolenic acid، ۲۷۰ میلی‌گرم Eicosanpentaenoic acid و ۴۵ میلی‌گرم Docosahexaenoic acid) برای ۱۲ ماه استفاده کردند. در انتهای مطالعه، میزان عود بیماری و شاخص فعالیت بالینی بین دو گروه یکسان بود.

کارآزمایی بالینی سومی روی بیماران کولیت السراتیو در فاز خاموشی (partial Mayo score <2) اما با fecal calprotectin بیش از ۱۵۰ انجام شد. بیماران در دو گروه دارو یا دارونما قرار گرفتند، بیماران گروه دارو از EPA با مقدار مصرف ۵۰۰ میلی‌گرم روزی دو بار برای مدت ۶ ماه استفاده کردند. در انتهای مطالعه گروه دارو توانایی بیشتری در حفظ فاز خاموشی (۷۶/۶ درصد در مقابل ۵۰ درصد) و همچنین کاهش میزان fecal calprotectin (۶۳/۳ درصد در مقابل ۱۳/۳ درصد) داشتند (شاخص fecal calprotectin اخیراً به عنوان معیار قابل اعتماد در شدت فعالیت بیماری IBD مطرح شده که افزایش آن بیانگر

«میکروارگانسیم‌های زنده‌ای هستند که در مقادیر کم سبب القای اثرات مفیدی بر میزبان می‌گردند». مصارف پزشکی متعددی برای پروبیوتیک وجود دارند و در حال حاضر، استفاده از آن در بیماری IBD رو به پیشرفت است. گونه‌های متفاوتی از باکتری‌های پروبیوتیک در بیماری IBD مورد استفاده قرار گرفته است که از جمله آن می‌توان به گونه‌های *Bifidobacterium (B. infantis, B. longum, B. breve)*, *Lactobacillus (L. acidophilus, L. casei, L. plantarum, L. bulgaricus)*, *Escherichia coli Nissle* و *Streptococcus thermophiles* اشاره کرد. تصور می‌شود این باکتری‌های زنده غیر مهاجم در دستگاه گوارش تکثیر می‌شوند و قابلیت‌های از جمله اثر ضد التهابی و تنظیم‌کنندگی سیستم ایمنی را دارند. مطالعات نشان داده‌اند که این مکمل‌ها، توانایی بهبود اپی‌تلیال روده، کاهش حساسیت رسپتورها به سیتوکین‌های التهابی، مهار  $TNF-\alpha$  و القا سیتوکین‌های محافظتی از جمله  $IL-10$  را دارا می‌باشند.

در یک مطالعه بالینی بیماران مبتلا به فاز خفیف تا متوسط UC، در ادغام با 5-ASA از پروبیوتیک استفاده شد. پاسخ درمانی در بیمارانی که از مقدار مصرف پایین balsalazide (۲/۲۵ گرم در روز) به همراه پروبیوتیک  $VSL\#3$  شامل ۳ سوش *Bifidobacterium (B. infantis, B. longum, Lactobacillus (L. aci-* سوش ۴، *B. breve)* *dophilus, L. casei, L. plantarum, L. bul-* *Streptococcus thermophilus* و *garicu)* استفاده کردند، نسبت به بیماران مصرف‌کننده

شدت بیماری است). با توجه به بی‌خطر بودن، تحمل‌پذیری مناسب بیماران ولی نتایج ضد و نقیض استفاده از امگا ۳ در بیماران UC، مطالعات بیشتری به‌منظور تعیین اثر بخشی ضروری می‌باشد.

در خصوص بیماری کرون، دو مطالعه بزرگ چند ملیتی در مورد اثر روغن ماهی انجام شده که این مطالعات با نام‌های Epanova Program در این مطالعات با نام‌های Epanova Program (EPIC 2) و in Crohn's Study (EPIC 1) شناخته شده‌اند. در این مطالعات PUFA n-3 به منظور جلوگیری از عود بیماری کرون به بیماران داده شد. به‌صورت کلی، در این دو مطالعه ۳۶۳ و ۳۷۵ بیمار با شاخص فعالیت بالینی CDAI کمتر از ۱۵۰ مقدار مصرف چهار گرم از امگا ۳ یا دارونمای آن را به مدت ۵۸ هفته دریافت کردند. میزان عود بیماری در هر دو مطالعه بین دو گروه یکسان بود (EPIC 1 ۳۱/۶ درصد در گروه دارو و ۳۵/۷ درصد در گروه دارونما و در مطالعه EPIC 2 ۴۷/۸ درصد در گروه دارو و ۴۸/۸ درصد در گروه دارونما). از نظر وقوع عوارض جانبی بین دو گروه تفاوت معناداری دیده نشد. این نتایج نشان داد امگا ۳ در جلوگیری از عود بیماری CD مؤثر نیست و یک مطالعه مروری نیز که در سال ۲۰۱۴ منتشر شد گزارش داد که امگا ۳ بر بیماری کرون بی‌تأثیر است.

## ■ پروبیوتیک

پروبیوتیک‌ها شایع‌ترین مکمل‌هایی هستند که بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک‌های گوارشی استفاده می‌کنند (۶۴ درصد). تعریف پروبیوتیک‌ها از لحاظ سازمان بهداشت جهانی شامل

مشخصی دال بر استفاده از پروبیوتیک و القای فاز خاموشی در CD دیده نشده است. مطالعات اخیر موید ناکارآمد بودن این مکمل‌ها در القای فاز خاموشی و حتی جلوگیری از عود بیماری در افراد تحت جراحی است. در یک کارآزمایی بالینی ۱۶۵ بیمار مبتلا به CD تحت درمان با پروبیوتیک حاوی *Saccharomyces boulardii* و یا دارونما قرار گرفته‌اند و نتایج نشان داد میزان حفظ فاز خاموشی و جلوگیری از عود در هر دو گروه یکسان بود. مطالعه مشابه با ۳#VSL بیان کرد که کیفیت زندگی بیماران مبتلا به کرون تحت دریافت پروبیوتیک بهبود نیافت و در نهایت، نتایج چندین مطالعه دیگر نشان دادند که پروبیوتیک در حفظ فاز خاموشی پس از جراحی اثر مثبتی ندارد. ۳#VSL هم به تنهایی و هم با ادغام 5-ASA نقش مؤثری در القای فاز خاموشی و جلوگیری از عود در بیماران مبتلا به UC دارند اما نتایج مطالعات محدود در بیماران CD اثر مؤثری از پروبیوتیک در این بیماری را نشان نداده‌اند. در نهایت، باید گفت که مطالعات بیشتری با حجم نمونه بزرگ‌تر نیاز است.

### ■ Wormwood (*Artemisia absinthium*)

*Artemisia* شامل ۴۰۰ گونه از گیاهان علفی است که طور سنتی برای درمان انواع بیماری‌های گوارشی استفاده می‌شود. *Artemisia absinthium* شناخته‌ترین و پرکاربردترین نوع wormwood می‌باشد که از طریق تقطیر با الکل تهیه می‌شود. این گیاه اثراتی از جمله ضد التهاب، ضدسرطان، آنتی‌بیوتیک و

مقادیر مصرف بیشتر balsalazide (۴/۵ میلی گرم در روز) و یا مزالازین (۲/۴ گرم در روز) بهتر بود. علاوه بر این تفاوت قابل توجهی در القای فاز خاموشی با مقدار مصرف پایین‌تر balsalazide به همراه پروبیوتیک دیده شد.

در یک کارآزمایی بالینی دیگر ۳۲ بیمار فاز خفیف تا متوسط UC. ۳#VSL برای مدت ۶ هفته دریافت کردند و در نهایت، ۵۳ درصد بیماران در فاز خاموشی بیماری قرار گرفتند.

در یک کارآزمایی بالینی دو سویه کور دیگر در هند، ۱۴۷ بیمار مبتلا به کولیت السراتیو خفیف تا متوسط از ۳#VSL و یا دارونمای آن طی ۱۲ هفته استفاده کردند و القای فاز خاموشی به صورت معناداری در گروه دارو بیشتر بود (۴۲/۹ درصد نسبت به ۱۵/۷ درصد). جالب این که بیماران طی این مطالعه از هیچ داروی دیگری استفاده نمی‌کردند.

دو کارآزمایی مقایسه پروبیوتیک حاوی *E. coli Nissle* با مزالازین برای حفظ فاز خاموشی طی یک سال انجام شد و هر دو این مطالعات اثر یکسانی بین پروبیوتیک و مزالازین نشان داد.

در یک مطالعه دیگر اثر پروبیوتیک *Lactobacillus GG* مورد بررسی قرار گرفت و در نهایت، نتایج نشان داد این مکمل زمان فاز خاموشی را افزایش می‌دهد اما بین *Lactobacillus GG* به تنهایی و ادغام آن با مزالازین طی ۶ و ۱۲ ماه تفاوت معناداری وجود نداشت.

بررسی‌های سیستمیک نتایج متفاوتی را با پروبیوتیک در UC نشان می‌دهد اما هنوز نتایج

دیگر پس از اتمام زمان مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. در هفته ۸ مطالعه ۶۵ درصد بیماران گروه دارو به فاز خاموشی رسیده بودند در حالی که هیچ کدام از بیماران گروه دارونما به این فاز نرسیدند و این القا فاز تا انتهای زمان بررسی بیماران (انتهای هفته ۲۰) ادامه داشت. علاوه بر این، کیفیت زندگی بیماران CD نیز تحت دریافت Wormwood بهبود یافت. گرچه این دو مطالعه اثر بخشی این مکمل را در بیماران CD نشان داد، اما در هر دو این مطالعات عوارض جانبی بررسی نشدند. این مکمل حاوی Thujone می‌باشد که با توجه به نوروٹوکسیسیتهی وابسته به مقدار مصرف آن می‌تواند سبب سایکوز و تشنج شود. بدین دلیل مطالعات بیشتری به منظور بررسی اثر بخشی و ایمنی قبل از توصیه به مصرف Wormwood در بیماری کرون مورد نیاز است. ضمناً تاکنون هیچ مطالعه منتشر شده‌ای در خصوص این مکمل در بیماری UC وجود ندارد.

### ■ آلوئه‌ورا

آلوئه‌ورا یک گیاه گرمسیری که هزاران سال در علم پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرد و یکی از رایج‌ترین مکمل‌های مورد استفاده در بیماران IBD است و اثراتی از جمله تنظیم‌کننده سیستم ایمنی و ضد زخم (anti-ulcer) دارد. آلوئه‌ورا در مدل‌های حیوانی کولیت مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نشان داد که ژل‌های تهیه شده از این گیاه می‌توانند با ایجاد حساسیت کمتر به میانجی‌های التهابی سبب بهبود کولیت ناشی از دکستران سولفات سدیم شود. هم‌چنین

آنتی‌اکسیدان را ایفا می‌کند. فیتو کامپوستنتزهای Artemesia شامل فلاونوئیدها و مولکول‌های sesquiterpene اثر ضد التهابی از طریق مهار تهیه و ترشح واسطه‌های التهابی مانند هیستامین، سروتونین، برادی‌کینین و پروستاگلاندین نشان می‌دهند. فلاونوئید 5,6,3',5'-tetramethoxy 7,4'-hy-droxyflavone (p7F) wormwood سبب کاهش سطح سرمی TNF- $\alpha$  در موش می‌گردد و هم‌چنین سایر واسطه‌های پیش التهابی از جمله COX-2/PGE2 و iNOS/NO را مهار می‌کند. علاوه بر این، artemisinin سبب مهار ترشح IL-6، IL-8، IL-1b و TNF- $\alpha$  می‌شود. دو کارآزمایی بالینی با حجم نمونه کم به منظور بررسی اثر wormwood در بیماران CD انجام شده است. در اولین مطالعه ۲۰ بیمار مبتلا به کرون فعال با CDAI > ۲۰۰ از پودر خشک wormwood (۷۵۰ میلی‌گرم ۳ بار در روز) یا دارونمای آن به مدت ۶ هفته استفاده کردند. بیماران تحت دریافت anti-TNF $\alpha$  به منظور بررسی سطح TNF $\alpha$  از مطالعه خارج شدند. در ۸ بیمار گروه دارو (۸۰ درصد) القای فاز خاموشی دیده شد در حالی که تنها ۲ بیمار (۲۰ درصد) گروه دارونما به این فاز رسیدند (CDAI > ۱۷۰). میانگین سطح TNF- $\alpha$  در گروه دارو از ۲۴/۵ به ۸ رسید. در مطالعه دوم ۴۰ بیمار مبتلا به کرون فعال که حداقل به مدت ۳ هفته روزانه از پردنیزولون استفاده کردند از پودر wormwood (۵۰۰ میلی‌گرم ۳ بار در روز) یا دارونمای آن برای مدت ۱۰ هفته استفاده کردند. بیماران هر دو هفته طی مطالعه و سپس ۱۰ هفته

موش‌های تحت درمان با آلوئه‌ورا میزان TNF $\alpha$  و leukotriene B4 کمتری دارند.

در یک مطالعه بالینی در انگلستان، ۴۴ بیمار از ژل آلوئه‌ورا به میزان ۱۰ سی‌سی ۲ بار در روز یا دارونمای آن برای مدت ۴ هفته استفاده کردند. نتایج مطالعه نشان داد القای فاز خاموشی از لحاظ شاخص فعالیت بالینی (Simple Clinical Colitis Activity Index  $\leq 2$ ) در ۳۰ درصد بیماران آلوئه‌ورا نسبت به ۷ درصد بیماران دارونما دیده شد، وقوع پاسخ بالینی (Simple Clinical Colitis Activity Index  $\leq 2$ ) یا کاهش بیشتر از ۳ واحد از آن) در ۴۷ درصد بیماران گروه درمان و ۱۴ درصد گروه کنترل دیده شد. علی‌رغم تفاوت واضح بالینی، در شرایط اندوسکوپی بیماران و نیز بروز عوارض جانبی بین دو گروه تفاوت معناداری دیده نشد. هم‌چنان زمینه تحقیق در مورد کارایی و ایمنی این ترکیب در IBD باز است.

### ■ ملاتونین

ملاتونین (۵-متوکسی -N- استیل تریپتامین)، (یک مشتق از تریپتوفان اسید آمینه)، یک هورمون ایندولامین است که در طول روز ترشح می‌شود. این مولکول هورمونی، عمدتاً در غده پینه آل تولید می‌شود هر چند که بافت‌های مختلف دیگر از جمله دستگاه گوارشی، محلی برای تولید آن است. ملاتونین سنتز شده در روده، با سلول‌های انتروکروموفین در مقادیر بیشتری نسبت به غدد پینه آل آزاد می‌شوند. ملاتونین ترشح شده در دستگاه گوارش جذب می‌گردد و در صفرا به جریان گردش خون هم وارد می‌شود. به‌نظر

می‌رسد که ملاتونین در مکانیسم‌های دفاعی در مقابل فرآیندهای التهاب کولون شرکت داشته باشد ولی مکانیسم اثرات حفاظتی ملاتونین به‌طور کامل مشخص نشده است. این هورمون جریان خون روده را بهبود می‌بخشد، سیستم عصبی را تحریک می‌کند، ذخایر مهم آنتی‌اکسیدانی غدد درونی GSH را حفظ می‌کند، سطوح TNF- $\alpha$  را کاهش می‌دهد، فعالیت بالای میلوپروکسیداز را مهار می‌کند، سطوح رادیکال آزاد را کاهش می‌دهد، سطوح انتقال باکتری را کاسته و باعث فرآیندهای آپوپتوزی می‌گردد و بنابراین، مقدار آسیب کولونی را می‌کاهد. تنها دو مطالعه بالینی در خصوص اثرات ملاتونین در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو وجود دارد. مطالعه اول روی ۶۰ بیمار انجام شده است و در مطالعه آن‌ها با توجه به معیار Disease Activity Index (MCDAI) Mayo Clinic اثرات ۵ میلی‌گرم ملاتونین طی ۱۲ ماه بررسی شده و نتایج نشان‌دهنده میزان افت CRP، فاکتور MCDAI و افزایش هموگلوبین در گروه ملاتونین به میزان معناداری کمتر از گروه دارونما است. مطالعه بعدی روی ۳۲ بیمار در فاز خفیف تا متوسط بیماری کولیت اولسراتیو انجام شده است. بیماران در دو دسته تحت درمان ملاتونین ۳ میلی‌گرم و یا دارونمای آن به مدت ۳ ماه قرار گرفتند و نتایج مطالعه روند کاهشی معناداری در میزان fecal calprotectin در گروه دارو (۴۰/۱/۲۷ به ۱۱۹/۲۵) نسبت به دارونما (از ۴۶۸/۳۱ به ۳۹۶/۳۹) نشان داد. علاوه بر این در شاخص فعالیت بالینی نیز روند کاهشی معناداری در گروه دارو (از ۵/۶ به ۲/۹) نسبت به دارونما (از



۱۹۱۷ به‌عنوان درمان مؤثر در حفظ فاز خاموشی در کولیت یاد شده است هم‌چنین هیچ اثر مثبتی از پروبیوتیک در CD بیان نشده است.

استفاده از مکمل‌ها بین بیماران مبتلا به IBD شایع است. استفاده از این مکمل‌ها معمولاً بی‌خطر تلقی می‌شود البته، مطالعات به منظور بررسی ایمنی محدود است. به‌صورت کلی، مطالعات بیشتری به‌منظور بررسی اثر بخشی و بی‌خطر بودن این مکمل‌ها نیاز است. پزشکان نیز باید از مطالعات اخیر به منظور انتخاب صحیح و مشاوره کاربردی بیماران برای مکمل مناسب، آگاهی داشته باشند.

#### منابع

1. Picardo S, Altuwajjri M, Devlin SM, Seow CH. Complementary and alternative medications in the management of inflammatory bowel disease. *Ther Adv Gastroenterol* 2020; 13: 1-15.
2. Abdulridha MK. Potential modulation of disease activity indices and inflammatory biomarkers in patients with active inflammatory bowel disease on melatonin adjuvant therapy. *Asian J Pharm Clin Res* 2018; 11: 476-481.

۶/۶ به ۴/۹ مشاهده شد. عوارض جانبی میان گروه دارو و دارونما نیز تفاوت معنی‌داری نداشت.

#### ■ نتیجه‌گیری

در سال ۲۰۱۹ The European Crohn's and Colitis Organization که به اختصار ECCO خوانده می‌شود، دستورالعملی به‌عنوان Topical Review on Complementary Medicine and Psychotherapy in Inflammatory Bowel Disease منتشر کرد و به بررسی دستورالعمل‌ها بر مبنای مطالعات اخیر پرداخت و در آن بیان شد که ادغام کورکومین با 5-ASA سبب القا فاز خاموشی در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو خفیف تا متوسط می‌گردد و به‌عنوان درمان مؤثر در UC تلقی می‌شود. در این دستورالعمل از امگا ۳ به‌عنوان درمان مؤثر در حفظ فاز خاموشی در بیماران کرون یاد شده است و هم‌چنین از پروبیوتیک E. E.coli Nissle

