

کدوی تخم کاغذی و بیماری هایپرتروفی خوش خیم پروستات



دکتر سنوکابرقی لشکری ، بخش تحقیقات دارویی زردبند

مقدمه

اعجاز گیاهان دارویی از روزگاران کهن در میان بشر طرف توجه بسیار بوده است و انسان در طول تاریخ موفق به کشف اثرات معجزه آسای گیاهان دارویی در درمان بیماری های مختلف شده است. لیکن با توجه به اثرات سریع

داروهای شیمیایی همه آن تجربیات به تدریج به بوته فراموشی سپرده شد. خوشبختانه این بی توجهی به طبیعت چندان دوام نیافت و بروز اثرات ناخواسته و عوارض جانبی داروهای شیمیایی و بعضاً مقاومت عوامل بیماری زا، استفاده از گیاهان دارویی، آن هم به صورت

محصولات دارویی با مقدار ماده موثره مشخص و قابل کنترل شده و عاری از هر گونه آلودگی میکروبی مجدداً رواج یافته و نگرشی جدید نسبت به این ذخایر طبیعی شکل گرفت.

در این میان گیاه کدوی تخم کاغذی از جمله گیاهانی است که از دیرباز مورد توجه بشر بوده است. اگرچه که از گذشته مصارف خوراکی آن مرسوم بوده است اما بعدها به اثرات داروی آن پی برده شد. اولین بار در سال‌های ۱۹۳۶-۱۸۶۳ از دانه‌های این گیاه به عنوان یک داروی رسمی در درمان انگل‌های روده‌ای (کرم‌های نواری و کرم‌های گرد) (USP) استفاده گردید.

بعدها با پیشرفت علم پزشکی و شناخت بیشتر اثرات درمانی این گیاه پزشکان نخست در درمان مشکلات دستگاه ادراری، شب ادراری در کودکان، التهابات و سنگ‌های مثانه از این گیاه مدد جستند.

سرانجام در دهه اخیر با شناسایی اثرات درمانی این گیاه در درمان هیپرپلازی خوش خیم پروستات [Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)] اهمیت و لزوم تحقیق و بررسی پیرامون این گیاه بیش از پیش آشکار گردید و در این راستا کشورهای مختلف دنیا گام‌های بلندی را در تولید محصولات دارویی گوناگون از این گیاه برداشتند تا به‌دانشگاه که هم‌اینک در کشوری چون آلمان و اتریش ۹۰ درصد خط اول درمان بیماران مبتلا به BPH با تجویز داروهای گیاهی و خصوصاً این گیاه امکان‌پذیر گشته است (۱، ۲، ۳، ۴، ۵، ۶).

مشخصات ظاهری گیاه

کدوی تخم کاغذی (pepo, var. styriaca)

Cucurbita گیاهی علفی، یک ساله و متعلق به تیره کدوئیان (cucurbitaceae) می‌باشد. محققان معتقدند که این گیاه بر اثر یک جهش ژنی اتفاقی به وجود آمده است. این گیاه دارای ریشه‌ای محکم و طویل، ساقه‌ای کرکدار و خزنده است. برگ‌های درشت سبز رنگ ۵ لیبی با دم‌برگ طویل و کرکدار، گل‌های نر و ماده ۵ لیبی مجزا به رنگ زرد و میوه‌ای درشت، کروی و گوشه‌دار از اختصاصات این گیاه می‌باشد. میوه‌های رسیده به رنگ زرد یا زرد مایل به نارنجی همراه با رگه‌های سبز بوده و داخل هر میوه به‌طور متوسط ۴۰۰-۵۰۰ عدد دانه وجود دارد. رنگ دانه‌ها سبز تیره یا زیتونی و بدون پوسته می‌باشد. دانه‌های بدون پوسته این گیاه از اختصاصات ویژه این گونه محسوب می‌گردد (۵، ۶، ۷).

ترکیبات شیمیایی

قسمت مورد استفاده این گیاه دانه‌های آن بوده که حاوی ۳۵ تا ۵۵ درصد روغن است. مهم‌ترین اجزاء این روغن را اسیدهای چرب، استرول‌ها، عناصر کمیاب، ویتامین‌ها و کارتنوئیدها تشکیل می‌دهند.

اسیدهای چرب

اسیدهای چرب موجود در این روغن شامل اسید پالمیتیک، استئاریک، اولئیک و لینولئیک بوده (۱) که از این میان اسید لینولئیک (۴۴-۵۵ درصد) و اسید اولئیک (۲۷-۳۸ درصد) بیشترین درصد را به خود اختصاص می‌دهند.

استرول‌ها

به صورت آزاد و گلیکوزیدی در حدود ۱/۰ درصد کل روغن را شامل شده و مهم‌ترین آنها،

بتاسیسترون، استیگماسترون، کلاسترون و ایزوفوکسترون می‌باشند (۵، ۶، ۷).

عناصر کمیاب

شامل روی، سلنیوم و پتاسیم بوده که در این میان روی و سلنیوم از اهمیت ویژه‌ای برخوردار هستند (۵، ۶).

ویتامین‌ها

حدود ۰/۰۳ درصد روغن را دربر می‌گیرد و بیشترین درصد آن را گاما توکوفرول تشکیل می‌دهد (۶).

پروتئین‌ها

دسته دیگری از مواد موجود در دانه‌ها را اسید آمینه‌های ضروری بدن و اسید آمینه خاص cucurbitin تشکیل می‌دهد (۵).

اتیولوژی بیماری

علت ایجاد BPH هنوز معلوم نمی‌باشد، هرچند ارتباط آن با افزایش سن نشان داده شده است. اکثر تئوری‌های موجود برای علت BPH روی عدم تعادل هورمونی (یعنی استروژن - آندروژن) و یا فاکتورهای رشد ناشناخته پروستاتی که نقش شروع کننده برای به‌کارگیری عوامل هورمونی را دارند متمرکز می‌باشد. به‌طور کلی عوامل مختلف احتمالی به شرح زیر می‌باشد:

۱- آندروژن‌ها

تستوسترون به‌طور عمده توسط بیضه‌ها و تحت کنترل محور هیپوتالاموس - هیپوفیز تولید شده و در داخل سلول‌های پروستات توسط آنزیم ۵-آلفا - ردوکتاز به یک آندروژن قوی‌تر به نام دی - هیدروتستوسترون (DHT) تبدیل می‌شود. دی هیدروتستوسترون عمده‌ترین آندروژن داخل

سلولی بوده و عقیده بر این است که مسئول حفظ و تداوم رشد پروستات می‌باشد.

در بیماران مبتلا به BPH نشان داده شده است که فعالیت آنزیم ۵-آلفا - ردوکتاز نسبت به افراد سالم بیشتر از حد طبیعی می‌باشد. بنابراین تولید دی هیدروتستوسترون که بسیار موثرتر از تستوسترون عمل می‌کند بیشتر می‌شود.

از طرفی تمایل DHT به گیرنده‌های آندروژن نسبت به تستوسترون بیشتر بوده و با اتصال به گیرنده‌های آندروژنی استروما و اپی‌تلیال با افزایش رشد سلولی باعث تکثیر بیش از حد بافت پروستات می‌گردد.

۲- استروژن

تغییر دیگر هورمونی که با افزایش سن رخ می‌دهد، تغییر مقدار استروژن‌ها در پلازما می‌باشد به طوری که غلظت استرادیول‌ها و به‌خصوص استروژن با افزایش سن بالا می‌رود. بررسی‌های به‌عمل آمده بر روی استروژن نشان می‌دهد که قادر است بر روی تکثیر سلول‌های استروما و اپی‌تلیال تاثیر گذاشته و آن را تشدید نماید.

علاوه بر این استروژن می‌تواند با DHT اثر سینرژیکی داشته و باعث افزایش تعداد گیرنده‌های آندروژن حساس به DHT در بافت پروستات گردد.

۳- تغییر در مقدار گلوبولین‌ها

با افزایش سن و ایجاد بیماری (BPH) مقدار گلوبولین‌های متصل شونده به هورمون‌های جنسی (Sex Hormone Binding Globulin = SHBG) در پلازما بالا رفته و با توجه به این که تمایل این گلوبولین‌ها در آقایان به آندروژن نسبت به استروژن بیشتر می‌باشد، بنابراین حجم بالای

آنها می‌تواند باعث موارد زیر گردد:

۱- افزایش استروژن‌های آزاد

۲- افزایش DHT در بافت پروستات

هر دو این عوامل در تشدید این بیماری نقش به‌سزایی دارند.

مکانیسم عمل

آزمایشات *in vivo* و *in vitro* انجام شده بر روی این گیاه، مکانیسم عمل مواد موثر آن را در بیماری هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات به عوامل زیر نسبت می‌دهد:

۱- استروئول‌ها

۱- الف - مهار آنزیم ۵-آلفا-ردوکتاز

آنزیم ۵-آلفا-ردوکتاز در سلول‌های فیبروبلاست پروستات باعث تبدیل تستوسترون به دی‌هیدروتستوسترون (DHT) می‌شود با توجه به این‌که یکی از عوامل مهم ایجاد بیماری BPH وجود بیش از حد DHT می‌باشد استروئول‌ها باعث مهار این آنزیم شده و این امر می‌تواند به‌عنوان یکی از مکانیسم‌های عمل دارو حایز اهمیت باشد.

۱- ب - تداخل در تولید پروستاگلاندین‌های التهاب‌زا:

بررسی‌های اخیر نشان داده است که میزان پروستاگلاندین E2 (PGE2) که عامل ایجاد التهاب بوده در مایع پروستات بیماران مبتلا به BPH و پروستاتیت به‌طور غیرعادی از حالت طبیعی بالاتر می‌باشد. استروئول‌های موجود در روغن کدوی تخم کاغذی از بیوسنتز پروستاگلاندین E2 در بافت پروستات جلوگیری نموده و لذا قادر است یک عمل ضدالتهابی را انجام داده و مانع از التهابات حاصل از این بیماری گردد (۱).

۲- اسیدهای چرب

بررسی انجام شده بر روی بیماران دچار BPH که به غذای آنها اسیدهای چرب ضروری اضافه شده بود، نشان داد که اسیدهای چرب می‌تواند بر روی اندازه پروستات اثر گذاشته و علائم مربوط به بیماری به‌خصوص ادرارهای شبانه، عدم تخلیه کامل مثانه را به‌صورت چشمگیری بهبود بخشد.

اسیدهای چرب موجود در روغن این گیاه خصوصاً اسید لینولئیک می‌تواند پیش‌ساز پروستاگلاندین E1 (PGE1) باشند. پروستاگلاندین E1 قادر است از تجمع پلاکت‌ها جلوگیری نموده در نتیجه باعث کاهش التهاب گردد.

لازم به ذکر است منظور از پروستاگلاندین‌ها در این قسمت موادی می‌باشند که شبیه هورمون بوده که توسط بسیاری از بافت‌های بدن تولید شده و همانند هورمون عمل می‌کنند و باعث تنظیم عملکرد پروستات می‌گردند.

در بررسی‌های به‌عمل آمده دیگر، نشان داده شده است که اسیدهای چرب موجود در روغن باعث کاهش دفع زیادی ادرار (diuresis) شده که یکی از علائم این بیماری می‌باشد.

۳- عنصر کمیاب روی

این عنصر یکی از مهمترین عوامل فعالیت بهینه و سلامت دستگاه تولید مثل و خصوصاً پروستات می‌باشد. غلظت این عنصر در بافت پروستات نسبت به سایر اعضا بیشتر می‌باشد بررسی‌های به‌عمل آمده بر روی بیماران BPH و افرادی که سرطان پروستات دارند نشان می‌دهد

که غلظت روی در پروستات این بیماران از حد طبیعی کمتر شده است.

این عنصر در فیزیولوژی تستوسترون نقش مهمی را ایفا می‌نماید، به طوری که با وجود آن جذب آندروژن افزایش پیدا کرده و در مقابل استروژن کاهش می‌یابد.

از طرفی کمبود این عنصر می‌تواند باعث تغییر در مرفولوژی اسپرم و کاهش حجم مایع سمینال گردد. با افزایش مقدار این عنصر در زنجیره غذایی بیماران مبتلا به BPH کاهش چشمگیری در اندازه پروستات آنها مشاهده می‌شود (۸ و ۴).

بدیهی است با توجه به عوامل ذکر شده و نیز نقش دوز درمانی این عنصر در مهار آنزیم ۵-آلفا-ردوکتاز می‌توان یکی دیگر از اثرات درمانی گیاه را به وجود این ماده نسبت داد.

۴- اسیدهای آمینه

استفاده از مخلوط سه اسید آمینه گلیسین، آلانین و اسید گلوتامیک به قبل از سال ۱۹۵۰ برمی‌گردد که در ابتدا به صورت آزمایشی انجام می‌شد.

در بررسی اولیه صورت گرفته گزارش شد که مخلوط این سه اسید آمینه در بهبود علائم بیماری BPH نقش بسزایی دارد. این بررسی بر روی ۴۰ بیمار با BPH متوسط با مقدار مصرف دو کپسول 400 mg سه بار در روز به مدت دو هفته و به دنبال آن یک کپسول سه بار در روز به مدت دو ماه انجام شد. بعد از مصرف این دارو اندازه پروستات در ۹۲ درصد بیماران کاهش یافته و برگشت به اندازه اولیه در ۲۳ درصد گزارش شد.

این کمپلکس همچنین باعث بهبود شب‌ادراری

در ۹۵ درصد، تکرر ادرار در ۷۳ درصد، مشکلات و اختلال در ادرار در ۷۱ درصد و تاخیر در شروع ادرار در ۷۰ درصد بیماران شده که این بهبودی بسیار بیشتر از گروه شاهد می‌باشد. بررسی به عمل آمده دیگری نشان داد که مجموع این سه اسید آمینه با هم اثر بهبودی بیشتری را نسبت به مصرف آنها به صورت تک تک نشان می‌دهد.

هر چند مکانیسم عمل این اسیدهای آمینه مشخص نیست لیکن مسلم است که این مجموع می‌تواند تاثیر زیادی در تغییر اندازه پروستات داشته باشد.

بنابراین با توجه به این که این سه اسید آمینه در دانه‌های این گیاه به وفور یافت می‌شوند و ترکیب آنها می‌تواند باعث تسکین و تخفیف علائم بیماری گردد، پس یکی دیگر از اثرات درمانی آن را می‌توان به این مواد نسبت داد.

۵- ویتامین E

با وجود این که هنوز اثرات این ویتامین در درمان بیماری BPH مشخص نشده است اما آنچه مسلم است اثرات مثبت آن در عملکرد مناسب دستگاه تولیدمثل و پروستات می‌باشد. این ویتامین در کنار عنصر سلنیوم از تخریب بافت پروستات توسط رادیکال‌های آزاد جلوگیری نموده، و دارای اثرات ضد سرطانی قوی می‌باشد (۹).

بررسی‌های بالینی

در سال ۲۰۰۰ کارخانه بزرگ داروسازی FINK در آلمان یک بررسی بالینی با کپسول حاوی گیاه کدوی تخم کاغذی (Granufink)

نشده است. تداخلات دارویی با سایر داروها نیز تاکنون گزارش نشده است (۱۰ و ۵).

منابع

1. Carbin B., Larsson B., Lindahi O. Treatment of benign prostatic hyperplasia with phytosterols. *Br. J. Urol.* 1990; 66: 639 - 41.
2. Buck A. Phytotherapy for the prostate. *Br. J. Urol.* 1996; 78: 325 - 336.
3. Odenthal KP. Phytotherapy of benign prostatic hyperplasia (BPH) with cucurbita, Hypoxis, Pygeum, Urtica and Sabal serulata. *Phyto. Res.* 1996; 10: 5141 - 5143.
4. Reynolds J.E. et al. *Martindale The Extra Pharmacopoeia. Thirty - First ed., London Pharmaceutical Society.* 1996: 112.
5. Bisset NG. *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals Second ed., CRC Press, London,* 1994: 170 - 172.
6. Curtis A. et al, *PDR for herbal medicine, first edition, Medical economic company, USA,* 1998: 784 - 785.
7. Bruneton J. *Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants, 3th. Ed. Technique & documention - lavoisier,* 1995: 605 - 606.
8. Fahim M., Fahim Z., Der R., Harman J. Zinc treatment for reduction of hyperplasia of prostate. *Feb. Proc* 1976; 35 (3): 361.
9. Damrau F. Benign prostatic hypertrophy: amino acid therapy for symptomatic relief. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1962; 10: 426 - 30.
10. Blumenthal M. et al. *The complete German Commission E monograph, first ed., American Medical council, USA,* 1998: 193.



BPH (در مراحل I و II بیماری) انجام داد. در این بررسی به بیماران به مدت ۱۲ هفته روزانه ۲ عدد کپسول داده شد.

نتایج به دست آمده، توسط انجمن ارولوژی آمریکا (American Urological Association) مورد بررسی قرار گرفت و نتایج حاصل نشان داد که این دارو بدون هیچ گونه عارضه جانبی در بهبود بیماری BPH نقش به سزایی دارد. در بررسی بالینی دو سویه کور صورت گرفته دیگری بز روی ۵۳ بیمار مبتلا به BPH به مدت سه ماه توسط این گیاه بهبودی چشمگیری در علائم حاصل از بیماری خصوصاً ضعیف بودن جریان ادرار، تکرار ادرار، تاخیر در شروع ادرار و ادرار چکه چکه مشاهده گردید (۱).

با توجه به اثرات بسیار زیاد این گیاه در بیماری های هایپرپلازی خوش خیم پروستات و مشکلات دستگاه ادراری نمونه داروهای فراوانی در تمامی دنیا از این گیاه تولید می شود وجود دارد که تعدادی از آنها عبارتند از:

Urgenin cucurbita oleum, Cysto, Urgenin, Prosta Fink Forte, Granufink Kurbiskern, Prostalog, Prosta herb cucurbitae و Pepsotrine.

در آلمان این گیاه به عنوان داروی رسمی در فارماکوپه قید شده است (DAB10) و در مونوگراف های PDR, Commission E از این گیاه با توجه به اثرات مفیدش نام برده شده است.

عوارض جانبی، تداخلات

طی بررسی های انجام شده هیچ گونه عارضه جانبی خاصی در طی مصرف این گیاه گزارش