نارنج تلخ

دکتر فراز مجاب
گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

■ **اسم علمی**

Citrus aurantium (خانواده روتاسه)

■ **سایر اسامی**

Bitter orange، گل نارنج، پوست نارنج، نارنج سبز، اسانس نرولی، نارنج ترش، گل‌های نرونی

■ **گیاه‌شناسی**

علاوه بر C. aurantium، نارنج تلخ ممکن است به C. bigardia، Citrus valgaris، C. aurantium amara و Citrus bergamia هم اطلاق شود. نارنج تلخ ممکن است از آسیای جنوب شرقی منشا گرفته باشد. در خلال قرن ۱۰ و ۱۱، تجار این گیاه را در برخی مناطق مدیترانه‌ای معمول کردند و به میزان وسیعی کشت شد. از نظر تجاری این گیاه در جنوب اروپا خصوصا اسپانیا و پرتغال، هم‌چنین در فلسطین و جزایر گوناگون دریای کارائیب کشت می‌شود. این درخت همیشه سبز تا ارتفاع ۱۰ m رشد می‌کند و برگ‌هایی دراز، چرمی به رنگ سبز تیره و گل‌های سفید، معطر با ۵ تا ۸ گلبرگ دارد. اعضا و گوشت میوه نارنج تلخ و ترش هستند. در مقایسه با سایر درخت‌های مرکبات، این درخت به بیماری‌های گیاهی مقاومت زیادی دارد.

■ **تاریخچه**

اسپانیایی‌ها و پرتغالی‌ها در سال‌های ۱۵۰۰ نارنج تلخ را از آمریکا به اروپا آوردند. در طب سنتی چین، نارنج تلخ به‌عنوان مقوی و ضد نفخ برای درمان بی‌اشتهایی استفاده می‌شود. خشک شده نارنج تلخ برای درمان افتادگی رحم و مقعد

تسکین اتساع شکمی و اسهال و وجود خون در مدفوع استفاده می‌شود. در اروپا، گل‌های نارنج تلخ و اسانس آن به‌عنوان آرام‌بخش و پیشگیری از مشکلات گوارشی، ناراحتی‌های عصبی، نقرس خارش گلو و بی‌خوابی استفاده می‌گردد. این گیاه برای درمان شوک سمی و آنافیلاکتیک، مشکلات قلبی خستگی، و سرطان مصرف می‌شده است. در طب سنتی برزیل این گیاه به‌عنوان ضد تشنج و درمان بی‌خوابی و اضطراب داده می‌شده است.

اسانس نارنج تلخ به میزان وسیعی برای معطر کردن برخی محصولات غذایی، نوشیدنی‌های الکلی و غیرالکلی، ادویه و چاشنی‌ها، غذاهای دسری فریز شده، ژله‌ها، آب‌نبات، پودینگ، گوشت و فرآورده‌های گوشتی و غذاهای دیگر استفاده می‌شود.

مصرف ادعا شده آن در آمریکا شامل پیشگیری از سرطان پوست، پستان و کولون است. در هاییتی این گیاه به‌عنوان مسهل و ضد عفونی‌کننده و در ترکیه به‌عنوان آرام‌بخش، مخدر و درمان کمبود ویتامین C مصرف می‌شود. این گیاه فرآورده شفابخشی در بیماری‌های پوستی قارچی مقاوم به درمان است و تنتور یا عصاره آن برای درمان سوزش سر قلب استفاده می‌شود.

عصاره پودر شده حاصل از پوست یا میوه کال خشک شده به‌عنوان جانشین افدرا در برخی مکمل‌های غذایی و فرآورده‌های گیاهی کاهش وزن استفاده می‌شود. در ۱۱ آوریل ۲۰۰۴، FAD فروش مکمل‌های غذایی حاوی افدرین را به خاطر مسایل بهداشتی ممنوع کرد. برخی سازندگان فرمولاسیون‌های مکمل کاهش وزن از عصاره نارنج تلخ استفاده کردند. به خاطر آن‌که عصاره نارنج تلخ دارای اثر سمپاتومیمتیک است، بی‌خطری و کارآیی این فرمولاسیون‌ها باید به دقت پایش شود.

■ شیمی

تعدادی ترکیب فیتوشیمی با خواص جالب دارویی در همه گیاه شامل برگ، گل، میوه، دانه و پوست پیدا شده است.

□ برگ

اسانس گیاه (۰/۲ تا ۰/۴ درصد) حاوی بیش از ۹۰ درصد هیدروکربن‌های منوترپنی، الکل‌ها گلیکوزیدهای فلاونوییدی، آلدییدها، کتن‌ها اسیدهای آزاد، استرها، کومارین‌ها و تترانورتری ترپنوییدها (مانند لیمونین) است.

□ گل

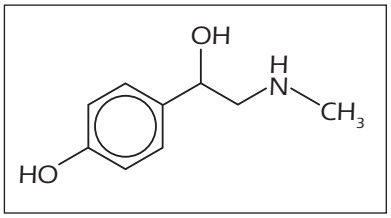
اسانس آن (۰/۵۰ تا ۰/۵ درصد) حاوی هیدروکربن‌های منوترپنی، الکل‌ها و گلیکوزیدهای فلاونوییدی مشابه ترکیبات برگ است. اجزای زیر هم در برگ‌ها یافت شده‌اند: سی‌نفرین، ۸ ـ ۵ ـ اپی‌دئوکسی‌ارگوستا ـ ۶، ۲۲ ـ دی‌ان ـ ۳ ـ بتا ـ ال، آسپاراژین، تیروزین، والین، ایزولوسین، آلانین بتا ـ سیتوسترول و بتا ـ دائوکوسترول.

□ میوه

میوه حاوی اکتوپامین، سی‌نفرین، و تیرامین است. سی‌نفرین (شکل ۱) ماده شیمیایی عمده میوه (۰/۱ تا ۰/۳۵ درصد) است. میوه بدوا حاوی فلاونون‌های گلیکوزیله نارینژین و نئوهسپریدین می‌باشد.

□ دانه‌ها

از دانه‌ها چند ۱۷ ـ بتا ـ D ـ گلوکوپیرانوزید جدا شده است.



شکل ۱ ـ سی‌نفرین

□ پوست میوه

اسانس آن (۲ درصد) حاوی هیدروکربن‌های منوترپنی (۹۰ درصد لیمونن)، فلاونوییدهای تلخ و غیرتلخ، فورانوکومارین‌ها، گلیکوزیدهای فلاونوییدی، املاح معدنی، پکتین، اسیدهای آلی ویتامین (A، B_1، C) و رنگدانه‌های کاروتنوییدی است.

گلیکوزیدهای کومارینی بیشتری از C.aurantium گزارش شده است.

محصولات متعدد کاهش وزن حاوی آمین‌های آدرنرژیک که از لحاظ ساختاری شبیه به آلکالوییدهای افدرین هستند، شامل سی‌نفرین اکتوپامین، تیرامین، N ـ متیل‌تیرامین و هوردنین در دسترس می‌باشند. برخی نوشتجات بر اهمیت تمایز اجزای آلکالوییدی در نارنج تلخ تأکید کرده‌اند و این به خاطر پتانسیل اثر آلفا ـ آدرنرژیک و بتا ـ آدرنرژیک خصوصا پارا ـ سی‌نفرین علیه متا ـ سی‌نفرین می‌باشد.

۶ ایزومر ممکن از سی‌نفرین وجود دارد که اختلافشان براساس وجود نوع پارا ـ سی‌نفرین، یا متا ـ سی‌نفرین یا هردو در نارنج تلخ است. تمایز و فرق بین این‌ها ممکن است و این به خاطر تفاوت در خواص فارماکولوژیک است که ممکن است روی بی‌خطری و کارآیی محصول تجارتی اثر گذارد.

پارا ـ سی‌نفرین که به‌طور طبیعی در بدن انسان یافت می‌شود، یک آگونیست آلفا ـ آدرنرژیک است و برخی خواص بتا ـ آدرنرژیک هم دارد. متا ـ سی‌نفرین (اغلب فنیل‌افرین گفته می‌شود) که ایزومری از پارا ـ سی‌نفرین است، آگونیست آلفا ـ آدرنرژیک بوده و برخی خواص آگونیستی بتا ـ آدرنرژیک را هم دارد.

■ مصارف و فارماکولوژی

اثرات فارماکولوژیک متعدد به C.aurantium نسبت داده شده و اثرات ضدسرطان و ضد اسپاسم آرام‌بخش و ضد اضطراب برگ‌ها و گل‌های آن مطالعه شده است. پوست این گیاه به‌عنوان صفرابر، نرم‌کننده پوستی، مقوی، محرک عروق شاداب‌کننده و نیز به‌عنوان یک عامل ضد التهاب ضد باکتری و ضد قارچ، و کاهش کلسترول مورد مطالعه قرار گرفته است.

بیشترین تمرکز نوشتجات در حال حاضر بر بی‌خطری و کارآیی فرمولاسیون‌های مکمل کاهش وزن OTC (بدون نسخه) تأکید دارد. بیماران باید از مصرف فرمولاسیون OTC خودداری کنند زیرا مقدار سی‌نفرین ممکن است متغیر باشد و ضمنا راهنمای مقدار مصرف شرکت سازنده باید پیگیری و انجام گیرد.

□ کاهش وزن

آلکالوییدهای گروه سی‌نفرین مصرف انرژی را افزایش و دریافت غذا را از طریق فعال‌سازی گیرنده‌های آلفا ـ و بتا ـ آدرنرژیک کاهش می‌دهند.

آلکالوییدهای سی‌نفرین هم‌چنین ممکن است دریافت غذا را با کاهش حرکات دستگاه گوارش تقلیل دهند.

داده‌های حیوانی

چند مطالعه نشان داده که آلکالوییدهای سی‌نفرین دریافت غذا و سلول‌های چربی سفید را در رت، هامستر و سگ کاهش می‌دهند. سی‌نفرین لیپولیز را در آدیپوسیت‌ها از طریق تحریک بتا ـ آدرنرژیک تحریک می‌کند.

داده‌های بالینی

در یک مطالعه شش هفته‌ای دو سوکور تحت کنترل با دارونما و اتفاقی، ۲۳ نفر با نمایه توده بدنی بیش از $25\ Kg/m^2$ در سه گروه ۱ تا ۳ قرار گرفتند. گروه A مخلوطی حاوی ۹۷۵ mg C.aurantium (۶ درصد آلکالویید سی‌نفرین)، ۹۰۰ mg علف چای (۳ درصد هیپرسین) و ۵۲۸ mg کافئین دریافت می‌کرد، گروه B دارونمای مالتودکسترین و گروه C کنترل بدون دارونما بود. همه بیماران تمرین‌های ورزشی ۳ روز در هفته را تکمیل کرده و تحت مشورت غذایی انجمن قلب آمریکا بودند. برون‌دادها این بود که خط پایه بین ۳ و ۶ هفته اندازه‌گیری شود و شامل تغییرات در وزن، درصد چربی بدن، توده چربی و متابولیزم پایه باشد. بیماران گروه A به‌طور متوسط ۱/۴ kg وزن خود را از دست دادند ($P < ۰/۰۵$) و گروه C به‌طور متوسط ۰/۴ kg وزنشان را از دست دادند. هیچ تغییری در فعالیت قلبی عروقی (عبارت از تغییر در آزمون‌های آزمایشگاهی، فشارخون، ضربان قلب با الکتروکاردیوگرام‌ها) رخ نداد. بررسی این مطالعه حاکی از آن است که گرچه نویسندگان آن یک آنالیز آماری روی تغییرات درون ـ گروهی از نظر وزن انجام دادند، همین مقایسه بین گروه‌ها انجام نشد. دلیلی هم مبنی بر تغییر در فعالیت قلبی ـ عروقی یا واکنش‌های جانبی، ارایه نشده است. کارآزمایی بالینی دیگر شامل ۱۵ نفر می‌شود که اثرات قلبی عروقی یک دوز واحد یک فرآورده موجود تجاری شامل نارنج تلخ، که با ۶ درصد سی‌نفرین استاندارد شده را آزمایش کرده بود. برون‌دادهای اندازه‌گیری شده شامل تغییر در فشارخون سیستولی و دیاستولی و ضربان قلب بود که براساس خط پایه هر ساعت تا ۶ ساعت بعد از تجویز خوراکی اندازه گرفته می‌شد. تغییر یا افزایش‌ها در فشارخون سیستولی و دیاستولی و ضربان قلب برای بیشتر از ۵ ساعت بعد از تجویز یک دوز واحد سی‌نفرین مشاهده شد.

در یک مطالعه طراحی شده متقاطع، تحت کنترل با دارونما، اتفاقی و برچسب باز روی ۱۲ نفر تغییر در فشارخون و ضربان قلب آزمایش گردید. بیماران یا عصاره C.aurantium (حاوی ۱۴– ۱۳ میلی‌گرم سی‌نفرین) یا دارونمای آب دریافت می‌کردند. فشارخون و ضربان در بیمارانی که عصاره را دریافت می‌کردند هر ساعت تا ۵ ساعت اندازه گرفته می‌شد. نتیجه آن عصاره C.aurantium هیچ اثری روی فشارخون یا ضربان ندارد. یک کارآزمایی بالینی دیگر روی ۱۸ بیمار مشخص کرده که بعد از دوز خوراکی واحد ۲۷ mg متا ـ یا پارا ـ سی‌نفرین، در فاصله QT یا فشارخون هیچ تغییری رخ نمی‌دهد.

در یک مطالعه متقاطع تحت کنترل با دارونمای دوسوکور اتفاقی، تغییر در فعالیت قلبی ـ عروقی (مانند فشار سیستولی و دیاستولی، ضربان قلب) ۱۰ بیمار، آزمایش شده است. دو مکمل تجارتی در

بیماران آزمایش شد و یک هفته بین درمان‌ها وقفه وجود داشته است: (۱) فقط C.aurantium (۴۵ mg سی‌نفرین)؛ یا (۲) یک مکمل مخلوط حاوی ۵/۵ mg سی‌نفرین. بیماران مصرف‌کننده مکمل دارویی مخلوط، تغییرات بالینی و آماری را در فعالیت قلبی و عروقی تجربه کردند. با این حال، از آن‌جایی‌که دوز ۸ برابر بیشتر سی‌نفرین هیچ اثری روی فشارخون نداشت، نتیجه گرفته شد که اثر بر فشار، ناشی از C.aurantium نیست و ناشی از سایر محرک‌ها در مکمل می‌باشد. همین گروه پژوهشگر اثر تحریکی قلبی ـ عروقی مشابه را در مطالعه دیگری با ۱۰ نفر بزرگسال با فشارخون طبیعی تأیید و ارایه کرده است. یک مطالعه هم اثرات فیزیولوژیک یک مکمل دارویی مخلوط حاوی ۶ mg سی‌نفرین را آزمایش کرده که در آن ۱۰ مرد غیرفعال با چربی بدن بیش از ۲۰ درصد شرکت داشته و هیچ تغییری مشاهده نشده است (این ارزیابی در زمان استراحت و حین راه رفتن روی تردمیل انجام گرفت).

□ سایر اثرات فارماکولوژیک

■ اضطراب

در موش، اثر آرام‌بخشی و ضد اضطرابی ۰/۵ تا ۱ g/kg عصاره نارنج تلخ با ۱۰ mg/kg کلردیازپوکساید، ۴۰۰ mg/kg اسیدوالپرویک یا ۱/۲ mg/kg دیازپام مقایسه شده است. موش‌ها با ۱ mg/kg از عصاره به‌طور خوراکی مجاور شدند. بعد از ۳۰ دقیقه، به هر حیوان ۴۰ kg/mg فنوباربیتال سدیم تزریق شد. اثرات آرام‌بخشی در دومین زمان القا (زمان تزریق تا از دست رفتن رفلکس rightness) و دوره خواب (زمان از دست رفتن رفلکس rightness تا پایان خواب) اندازه گرفته شد. این عصاره به‌طور معنی‌داری اثر خواب‌آوری فنوباربیتال را ($P < ۰/۰۵$) افزایش می‌دهد. چند آزمایش برای بررسی اثر ضداضطراب عصاره به کار رفته است، با این حال، عصاره استفاده شده در آزمایش ماز به اضافه elevated اثر ضداضطراب ایجاد کرد ($P < ۰/۰۵$).

■ افسردگی

در موش، پارا ـ سی‌نفرین ممکن است اثر ضدافسردگی داشته باشد و این با آزمون‌های بی‌حرکتی تأیید شده است. اثرات ضدافسردگی ممکن است با ایزومر S پارا ـ سی‌نفرین بیشتر باشد.

■ مقدار مصرف

مقدار سی‌نفرین در محصولات نارنج تلخ به‌طور گسترده‌ای تغییر می‌کند. به خاطر فرآورده‌های متعدد تجاری موجود از سی‌نفرین، بررسی دوزهای سازندگان، راهنمایی خوبی خواهد بود. شواهدی وجود دارد که در درمان چاقی، کاهش وزن مؤثر با دوز ۳۲ mg سی‌نفرین در روز می‌باشد.

■ بارداری و شیردهی

از مصرف آن به خاطر فقدان داده‌های بالینی مربوط به بی‌خطری و کارآیی آن در بارداری و شیردهی خودداری کنید.

■ تداخل‌ها

C.aurantium رفلکس روده کوچک (گلیکوپروتئین ـ P) و CYP3A4 را در روده کوچک مهار کرده و با داروهای زیادی ممکن است تداخل کند.

□ ضدافسردگی‌ها و ضداضطراب‌ها

از نظر تئوری، نارنج تلخ ممکن است واکنش‌های جانبی این دارو را افزایش دهد.

□ ضد ویروس‌ها

در یک مطالعه متقاطع و برچسب باز روی ۱۳ داوطلب سالم، افراد ایندیناویر را ۸۰۰ mg هر ۸ ساعت برای یک روز و یک دوز ۸۰۰ mg واحد را صبح روز بعد با ۲۴۰ ml آب یا عصاره نارنج دریافت کردند. در مقایسه با آب، دادن ایندیناویر با عصاره نارنج زمان رسیدن به غلظت ۵۰ درصد پیک پلاسمایی طولانی شد (از ۱/۲۵ تا ۱/۸۷ ساعت). این تغییرات احتمالا اهمیت بالینی ندارد.

□ مسددهای کانال کلسیم

در یک مطالعه متقاطع اتفاقی شامل ۱۰ فرد داوطلب سالم، دادن یک قرص ۱۰ mg طولانی رهش فلودیپین با ۲۴۰ ml عصاره نارنج سطح زیر منحنی غلظت پلاسمایی زمان و غلظت پیک پلاسمایی فلودیپین را به ترتیب ۷۶ درصد و ۶۱ درصد افزایش داد (در مقایسه با دادن فلودیپین با آب).

□ دکسترومتورفان

در یک مطالعه با ۱۱ داوطلب سالم، در مقایسه با آب، دادن ۳۰ mg دکسترومتورفان با ۲۰۰ ml عصاره نارنج فراهمی زیستی دکسترومتورفان را از ۰/۱ تا ۰/۴۵ افزایش می‌دهد.

□ عوامل پروکاینتیک گوارشی، منقبض‌کننده عروق و فرمول‌های کاهش وزن

از نظر تئوری، نارنج تلخ ممکن است واکنش‌های جانبی این داروها را افزایش دهد.

□ واکنش‌های جانبی

گزارش‌های موردی متعددی از واکنش‌های جانبی مربوط به نارنج تلخ وجود دارد.

□ سیستم قلبی ـ عروق

یک مرد ۳۸ ساله بعد از خوردن روزانه یک مکمل رژیمی حاوی سی‌نفرین برای یک هفته دچار سکته ایسکمیک شد. این بیمار هیچ سابقه پزشکی یا عوامل خطر آتروسکلروتیک نداشت و دارویی مصرف نمی‌کرد. سایر علل ممکن سکته ایسکمیک نامشخص باقی مانده‌اند.

یک زن ۵۲ ساله بعد از مصرف یک دوز روزانه ۵۰۰ mg C.aurantium (۳۰ mg سی‌نفرین در روز) دچار تاکی‌کاردی مداوم شد. او برای حدود ۱۰ سال ۵۰ mcg در روز تیروکسین برای هیپوتیرووییدیسم مصرف می‌کرد.

گزارش موردی دیگر زن ۵۵ ساله‌ای با سکته میوکارد (از نوع دیواره جانبی حاد) بوده‌است. این بیمار جهت کاهش وزن برای یک سال مکمل غذایی حاوی ۳۰۰ mg C.aurantium دریافت می‌کرد. وی عوامل خطر متعددی برای سکته میوکارد داشت.

یک مرد ۲۸ ساله بعد از مصرف مقدار زیاد قرص سی‌نفرین دچار سکته میوکارد وسیع گردید (دوز تأیید نشده است). یک دوز بالا از سی‌نفرین صناعی در کودکان موجب تهوع، استفراغ، تحریک تاکی‌کاردی و افزایش سریع فشارخون شده است.

یک گزارش موردی از آنژین متغیر با نارنج تلخ وجود دارد.

□ سیستم عضلانی

یک مرد ۲۲ ساله بعد از خوردن یک فرمول کاهش وزن حاوی سی‌نفرین دچار رابدومیولیز شد بعد از ورزش، وی خستگی، درد عضلانی و کم‌آبی بدن را تجربه کرد.

□ توکسیکولوژی

مطالعات حیوانی مسمومیت بالقوه قلبی زیر را

تأیید کرده است: N ـ متیل‌تیرامین مقاومت مغزی و کلیوی را در سگ افزایش می‌دهد، سی‌نفرین اثرات کاهندگی فشار خون سیاه‌رگ باب وابسته به دوز و آریتمی بطنی و نتریوکولار را با طولانی شدن کمپلکس QRS در رت القا می‌کند.

C.aurantium حاوی آمین‌های محرک سی‌نفرین، اکتوپامین و N ـ متیل‌تیرامین است. این آمین‌ها ممکن است باعث انقباض عروق و نیز افزایش ضربان قلب و فشارخون شوند. سمپاتومیمتیک‌ها باعث پرفشاری خون مقاوم هم می‌گردند.

به خاطر پتانسیل اثرات اضافی، از مصرف سی‌نفرین در بیماران دچار پرفشاری خون تاکی‌آریتمی یا گلوکوم زاویه باریک باید اجتناب شود.

افدرین و سی‌نفرین توسط برخی آژانس‌های ورزشی ممنوع شده است. در یک سنجش آمفتامین یک دوز واحد از یک محصول تجاری سی‌نفرین موجود باعث یک پاسخ کاذب مثبت نگردید.

منبع

DerMarderosian A. Beutler JA. (Coeds.) The Review of Natural Products. 5th ed. Missouri: Wolters Kluwer Health; 2008: 165-170.