



# کاوا

دکتر فراز مجاب

گروه فارماکونوزی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

## ۱ - تاریخچه

کاوا (Kava) به گیاه *Piper methysticum* و ریشه و ریزوم خشک شده آن اطلاق می‌گردد. این گیاه اقیانوس آرام جنوبی، گیاهی پیچی پایا، شاخه‌دار و تنومند با برگ‌های سوزنی، سبز شبیه قلب (Heart-shaped) می‌باشد با ارتفاع حدود ۳ متر و گل‌هایی به درازی ۹ سانتی‌متر است و در شرایط گرم و مرطوب در ارتفاع ۱۵۰ تا ۳۰۰ متر بالاتر از سطح دریا و در نواحی پُراقتاب به خوبی رشد می‌کند. ۷۲ گونه از گیاه کاوا گزارش شده که از نظر شکل ظاهری و ترکیب‌های شیمیایی متفاوت بوده و بنابراین، فعالیت‌های فیزیولوژیک مختلفی از خود نشان می‌دهند.

کاوا از اوایل سال‌های ۱۶۰۰ میلادی در متون اروپایی شرح داده شده است. ناخدا جیمز کوک (James Cook) اولین بار استفاده از کاوا را در

جریان مراسم و جشن‌های مذهبی و فرهنگی شرح داد بدین ترتیب که بومیان از این گیاه نوشیدنی تهیه کرده و به منظور اثرهای مست‌کننده، آرامش‌بخش و تقویت‌کننده روحیه اجتماعی مصرف کرده و البته هنوز نیز می‌نمایند. به صورت نمادین از کاوا در جریان مناسبت‌هایی همانند مراسم ازدواج، تشییع جنازه، تولدها، مناسبت‌های مذهبی، جشن‌های موسمی و فصلی، خوشامدگویی به خانواده سلطنتی و سایر مهمانان عالی‌قدر، مراسم صلح و آشتی و رد و بدل کردن هدایا استفاده می‌شده است. به طور سنتی این نوشیدنی با مخلوط کردن میوه رنده شده، خرد و یا له شده یا ریشه خشک شده با آب یا شیر نارگیل سرد و سپس صاف کردن و گذراندن مخلوط از فیبرهای گیاهی تهیه می‌گردد، اگرچه از تمام قسمت‌های گیاه نیز می‌توان استفاده نمود. از کاوا هم‌چنین

دانسته، اما انجام مطالعه‌های بیشتر را نیز توصیه نمودند.

### ۳ - فرآورده‌های موجود

کاوا از سوی تعدادی از تولیدکنندگان تحت نام‌های تجاری مختلف در دسترس است. این گیاه در ایران نمی‌روید.

### ۴ - اثرهای داروشناسی / سم‌شناسی

#### ۱ - ۴ - اثرهای عصبی

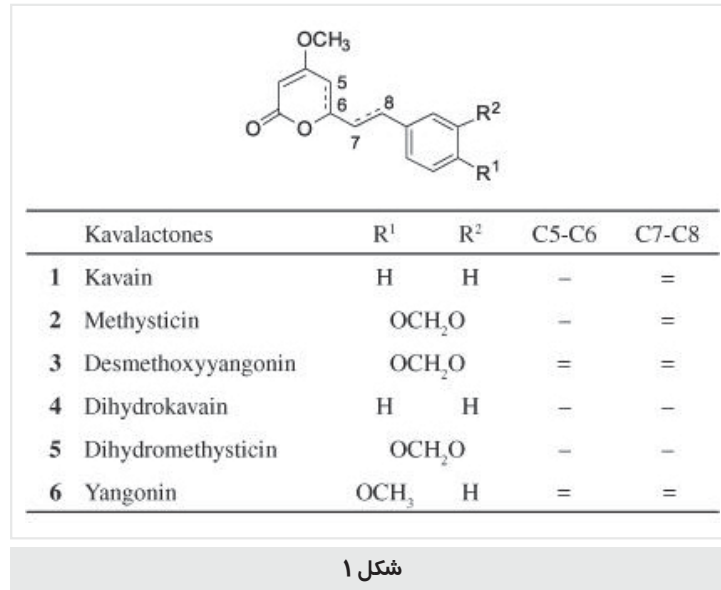
اثرهای عصبی کاوا به گروهی از دی‌هیدروپیرون‌های استخلافی (-Dihydropyrones) موسوم به کاوالاکتون‌ها (Kavalactones) نسبت داده شده است. مواد مؤثره فعال عبارتند از: یانگونین (Yangonin)، دِمِتوکسی‌یانگونین (DesmethoxyYangonin)، ۱۱-متوکسی‌یانگونین (11-methoxy Yangonin)، کاوایین (Kavain, kawain)، دی‌هیدرو کاوایین (Dihydrokavain)، متی‌استیسین (Methysticin)، دی‌هیدرومتی‌استیسین (Dihydromethysticin) و ۵، ۶-دهیدرومتی‌استیسین (-5,6-dehydro-methysticin) (شکل ۱). عقیده بر این است که ترکیب‌های موجود در عصاره محلول در چربی کاوا یا رزین کاوا، مسؤول بروز اثرهای آن بر سیستم اعصاب مرکزی (CNS) همانند آرام‌بخشی، خواب‌آوری، ضد‌دردی و شل‌کنندگی عضلات می‌باشند.

یک مطالعه تصادفی کنترل شده با دارونما به مدت ۲۵ هفته، نشان داد که مصرف عصاره کاوا - کاوا در درمان اختلال‌های اضطرابی با منشأ غیرروانی نسبت به دارونما به صورت معنی‌داری مؤثرتر است. در این

به صورت سنتی در درمان سردردها، سرماخوردگی، روماتیسم، بیماری‌های مقاربتی و آماس و التهاب رحم استفاده می‌گردد. هم‌چنین از آن به عنوان یک عامل آرام‌بخش (seaditive)، مقوی جنسی، ضد عفونی‌کننده مجاری ادرار، ترمیم‌کننده زخم‌ها و درمان آسم استفاده شده است. در اروپا از چندین ماده استخراج شده از ریشه‌های این گیاه به عنوان مدر هم استفاده می‌شود.

#### ۲ - کاربردهای توصیه شده رایج

اخیراً از کاوا جهت تسکین اضطراب، استرس و بی‌خوابی استفاده شده است. استرس ممکن است طولانی شده و غلبه بر آن سخت باشد و بنابراین، خواب فرد را تحت تأثیر قرار دهد. از کاوا به عنوان یک عامل ضد اضطراب با خطر کم وابستگی و بروز عوارض استفاده گردیده است. مطالعه‌ای بالینی، آگاهانه، مقایسه‌ای و متقاطع با استفاده از کاوا (۱۲۰mg) و والریان (۶۰۰mg) انجام شده است. هر یک از این دو گیاه به مدت ۶ هفته تجویز شده و بین آن‌ها ۲ هفته زمان پاک‌سازی (Wash out) در نظر گرفته شد و متعاقباً، این دو ترکیب همراه با یکدیگر مصرف شدند. با احتساب وقایع زندگی، شخصی و اجتماعی، ۲ عامل تنش عصبی (استرس) و بی‌خوابی اندازه‌گیری گردید. نتیجه این که هر دو ترکیب به یک میزان شدت استرس را کاهش داده و درمان توأم نیز منجر به بهبود بهتر بی‌خوابی گردید. به دنبال درمان با کاوا ۶۷ درصد افراد عارضه‌ای گزارش نکردند. این میزان با والریان و هم‌چنین درمان توأم ۵۳ درصد بود. محققان نتایج این مطالعه را بسیار نویدبخش



محققان مروری بر مطالعه‌های بالینی دوسوکور تصادفی و کنترل شده با دارونما که در آن‌ها عصاره کاوا به صورت تک درمانی جهت درمان اضطراب استفاده شده بود، انجام دادند. آن‌ها چنین نتیجه‌گیری کردند که عصاره کاوا نه تنها به صورت نسبی ایمن می‌باشد بلکه نسبت به دارونما در درمان اضطراب مؤثرتر است.

مطالعه دیگری اثرهای شناختی عصاره کاوا را با مقدار مصرف ۲۰۰mg سه بار در روز به مدت ۵ روز با ۱۵ میلی‌گرم اگزازپام که در روز آزمون ۷۵mg تجویز شد، مقایسه کرده است. نتایج نشان داد که کاوا نسبت به اگزازپام عملکرد شناختی را کمتر تحت تأثیر قرار می‌دهد، اگرچه رژیم دارویی اگزازپام آن چیزی نبود که به صورت مشخص در عمل استفاده می‌گردد. با وجود این، به نظر می‌رسد

مطالعه ۱۰۱ بیمار مبتلا به ترس از مکان‌های شلوغ (Agoraphobia)، ترس‌های مشخص (Specific phobia)، اختلال‌های اضطرابی عمومی (Generalized anxiety disorder) یا اختلال تنظیم اضطراب (anxiety Adjustment disorder with disorder) به صورت تصادفی دارونما یا کپسول که حاوی ۹۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم عصاره خشک شده بود، سه بار در روز دریافت نمودند. ملاک ارزیابی اصلی که نمره بیمار براساس مقیاس اضطرابی هامیلتون (Hamilton anxiety Scale) باشد، به صورت معنی‌داری در بیماران تحت درمان از گروه دارونما در پایان هفته ۲۴ بهتر بود. اثرهای جانبی محدودی به تجویز کاوا نسبت داده شد. این نتایج، استفاده از کاوا را به عنوان درمان جایگزین ضدافسردگی‌ها و بنزودیازپین‌ها مطرح می‌نماید.

esin) و فنوباریتال در جلوگیری از تشنج و مرگ به دنبال تجویز استریکنین مقایسه گردید. تمام کاواپیرون‌ها واجد اثرهای آنتاگونیستی بوده و متی‌استیسین از سایرین قوی‌تر بود. کاوااین مشابه بی‌حس‌کننده‌های موضعی دارای اثرهای مهارى بر کانال‌های وابسته به ولتاژ سدیمی و کلسیمی می‌باشد.

کاوا هم‌چنین دارای اثرهای ضد درد است که به نظر می‌رسد از طریق مسیر غیراوپیویدی است. در انسان، بروز اثرهای خفیف سرخوشی شامل خوشحالی، صحبت کردن روان و با نشاط و افزایش احساس و درک صداها با کاوا گزارش شده است. کاوا ممکن است هم‌چنین دارای اثرهای ضد تبی باشد.

اثرهای کاوا بر سیستم اعصاب محیطی محدود به اثرهای بی‌حس‌کننده موضعی آن می‌باشد که در صورت جویدن کاوا منجر به کرختی دهان می‌گردد.

#### ۲-۴- اثرهای پوستی

گزارش‌های متعددی مربوط به بروز اختلال‌های پوستی به دنبال مصرف کاوا از سال‌های ۱۷۰۰ میلادی تاکنون وجود دارد. مصرف خوراکی مزمن کاوا موجب زرد شدن موقت پوست، مو و ناخن‌ها می‌گردد. دو رنگدانه زرد، فلاوکاوااین A و B (Flavokawains A, B) از گیاه کاوا جداسازی شده و ممکن است مسؤول بروز تغییر رنگ باشند. مصرف خوراکی مزمن کاوا هم‌چنین منجر به ایجاد وضعیت موقتی به نام اختلال پوستی کاوا (Kava dermatopathy) یا کاوائیسم (Kavaism) می‌شود. کاوائیسم با پوست خشک، شکننده و تغییررنگ یافته و چشم‌های قرمز مشخص می‌گردد

کاوا موجب القای آرام‌بخشی و خواب بدون کاهش سطح هوشیاری، ایجاد اثرهای آرام‌بخشی قوی و یا اثرهای خماری در صبح روز بعد از مصرف می‌گردد. به نظر می‌رسد تشکیلات لیمبیک محل اثر کاوا می‌باشد که توانایی این دارو را در ایجاد آرام‌بخشی و خواب بدون تغییر در پاسخ‌های شناختی، توجیه می‌کند.

مکانیسم اثرهای ضد اضطرابی کاوا نامشخص است. مطالعه اثرهای کاوا به صورت برون‌تنی، درون‌تنی و خارج موجود زنده (ex vivo)، بیان‌کننده اثرهای متضاد کاوا بر گیرنده‌های بنزودیازپینی یا گاما - آمینوبوتیریک اسید می‌باشد. این اختلاف می‌تواند به دلیل تفاوت در زیرمجموعه‌های (Subtypes) گیرنده‌های گابا در نواحی مختلف مغز باشد. به نظر می‌رسد که کاواپیرون‌ها اثرهای آرام‌بخشی خود را از طریق تقویت اتصال گابا در ناحیه آمیگدال ایجاد کرده اما مستقیماً به عنوان آگونیست گیرنده گابا عمل نمی‌نمایند.

مطالعه دیگری در آلمان نشان داد که کاوا دارای خواص محافظت عصبی (Neuroprotective) نیز می‌باشد. در بررسی اثر عصاره کاوا بر اندازه ناحیه انفارکتوس مغز موش، عصاره گیاه و هم‌چنین پیرون‌های متی‌استیسین و دی‌هیدرومتی‌استیسین به صورت معنی‌داری اندازه ناحیه انفارکت شده را کاهش دادند که مشابه محافظت ایجاد شده به وسیله ممانتین (که خود دارای خواص محافظت عصبی است)، بود.

لاکتون‌های کاوا هم‌چنین به صورت مرکزی موجب شلی عضلات اسکلتی می‌گردند. اثرهای آنتاگونیستی کاوااین، با مفنزین (Mephen-)

و با قطع مصرف دارو برگشت پذیر است. مکانیسم دقیق این درماتوپاتی نامشخص بوده اما فرض بر این است که کاوا از طریق تداخل با متابولیسم کلسترول موجب ایکتیوز موقتی و اکتسابی می گردد. فرضیه دیگر تداخل در متابولیسم یا عملکرد ویتامین B است.

### ۳-۴ - اثر بر عضلات اسکلتی

کاوا به صورت مرکزی موجب شلی عضلانی می گردد. لاکتون های کاوا، دارای اثر آنتاگونیستی بر تشنجات ناشی از استریکنین در موش می باشند.

### ۴-۴ - فعالیت ضد میکروبی

از کاوا به صورت سنتی به عنوان یک عامل ضدباکتری در درمان عفونت های مجاری ادراری استفاده شده؛ با این حال، کارایی آن در هیچ مطالعه بالینی به اثبات نرسیده است.

### ۵-۴ - اثرهای ضدپلاکتی

مخلوط راسمیک کاوایین (یکی از مواد کاوا)، دارای اثرهای ضدپلاکتی احتمالاً از طریق مهار آنزیم سیکلواکسیژناز و مهار سنتز ترومبوکسان می باشد. اثرهای ضدپلاکتی در محیط درون تنی مشاهده نشده است.

### ۶-۴ - جلوگیری از سرطان

به دنبال استقرار کمیسیون ثبت سرطان اقیانوس آرام جنوبی (South Pacific Commission Cancer Registry) در سال ۱۹۷۷، علاقه شدیدی نسبت به دوگانگی مصرف بالای تنباکو و کاهش بروز سرطان در شماری از ملت های اقیانوس آرام جنوبی، ایجاد گردید. تجزیه و تحلیل نتایج نشان داد که ارتباط معکوسی بین بروز سرطان و مصرف کاوا وجود دارد. اختلاف زیادی از میزان بروز سرطان،

استاندارد شده براساس سن در ملل اقیانوس آرام جنوبی و آمریکا گزارش شده است.

### ۵-۵ - فارماکوکینتیک

#### ۱-۵ - جذب

مصرف خوراکی عصاره آبی کاوا در موش و رت فاقد اثر می باشد.

#### ۲-۵ - متابولیسم / دفع

به دنبال مصرف خوراکی نوشیدنی تهیه شده از ۴۵۰ گرم گیاه کاوا با سه لیتر آب در دمای اتاق، تعدادی از لاکتون های کاوا در نمونه های ادراری انسان شناسایی شده اند.

### ۶-۶ - گزارش های موردی مربوط به سمیت ایجاد شده با فرآورده های تجاری کاوا

درماتوپاتی کاوا که ناشی از مصرف سنتی آن می باشد در متون علمی به خوبی شرح داده شده است. در سال های اخیر ۲ مورد درماتوپاتی ناشی از فرآورده های تجاری کاوا گزارش شده است. مردی ۷۰ ساله به دنبال مصرف کاوا به عنوان ضدافسردگی برای ۳-۲ هفته، دچار خارش، سرخ شدن پوست (Erythematous)، پلاک های ارتشاحی بر قفسه سینه، پشت و گردن پس از قرار گرفتن در معرض آفتاب شده است. بیوپسی پوست تراوش لنفوسیت های CD<sub>8</sub> همراه با تخریب غدد چربی (سباسه) و مجاری قیفی شکل تحتانی (Lower infundibula) را نشان داده است.

زنی ۵۲ ساله نیز پس از مصرف عصاره کاوا به مدت ۳ هفته، دچار پاپیلوما و پلاک هایی بر صورت، قفسه سینه، پشت و بازوها گردید. در

مردی ۵۰ ساله به دنبال مصرف عصاره کاوا به مدت ۲ ماه دچار نارسایی کبدی گردید. مقدار مصرف کاوا، حداکثر مقدار مصرف پیشنهاد شده روی برچسب فرآورده، سه کپسول در روز و یا اندکی بیشتر بود. پیوند کبد انجام گرفت که منجر به زنده ماندن بیمار گردید.

یک دختر ۱۴ ساله سالم به طور ناگهانی دچار تهوع، استفراغ، ناخوشی عمومی و کاهش وزن شد. چند روز بعد بیمار دچار یرقان شده و به علت هپاتیت حاد در بیمارستان بستری گردید. بررسی‌ها نشان داد که بیمار سابقه مصرف الکل نداشته، اما ۲ فرآورده کاوا و همچنین به صورت متفرقه ایوبروفن را برای مدت بیش از ۴ ماه مصرف کرده است. بیمار تحت عمل موفقیت‌آمیز پیوند کبدی قرار گرفته و به دنبال بهبودی به زندگی طبیعی بازگشت.

FDA در ۲۵ مارس ۲۰۰۲ طی اطلاعیه‌ای هشدار داد که ۱۱ بیمار به دنبال فرآورده‌های کاوا دچار نارسایی کبدی شده و نیاز به پیوند کبد داشته‌اند. به علاوه ۲۵ گزارش در مورد سمیت شدید کبدی در آلمان، سوئیس و آمریکا وجود دارد.

## ۸ - تداخل‌های دارویی

نشان داده شده که الکل، اثرهای خواب‌آوری کاوا را در موش افزایش داده و همچنین میزان مرگ و میر ناشی از کاوا را نیز تشدید کرده است. استفاده هم‌زمان از باربیتورات‌ها، ملاتونین و سایر عوامل سایکوفارماکولوژیک نیز موجب تشدید اثرهای کاوا می‌گردد. تشدید اثرهای سمیت کبدی کاوا نیز موجب افزایش نگرانی‌ها در صورت مصرف

بیوپسی پوست نیز تراوش در قسمت مشبک پوست (Reticular dermis) همراه با تخریب و نکروز غدد سباسه مشاهده شد. آزمون چسب پوستی کاوا بعد از ۲۴ ساعت به شدت مثبت بود.

۴ مورد عوارض خارج هرمی (Extrapyrax-midal effects) به دنبال مصرف کاوا نیز گزارش شده است. این علائم پس از ۴۰ دقیقه به صورت خودبه‌خودی برطرف گردیدند.

اخیراً ارتباط کاوا با پارکینسونیسم مورد توجه قرار گرفته است. به دنبال مصرف Kavasporal Forte به مدت ده روز، علائم بیماری پارکینسون در یک خانم ۷۶ ساله تشدید گردید که ۲ روز پس از قطع مصرف فرآورده بهبود یافت. این عوارض خارج هرمی، مصرف با احتیاط کاوا در افراد مسن، بیماران مبتلا به پارکینسون و بیمارانی را که داروهای ضد جنون دریافت می‌کنند، پیشنهاد می‌نماید.

## ۷ - اثرهای سمی وابسته به مصرف سنتی در جمعیت‌های بومی

مصرف مزمن نوشیدنی کاوا منجر به بروز طیف وسیعی از ناهنجاری‌ها شده است. مطالعه‌ای بر جمعیت بومی استرالیا نشان داده که مصرف کاوا با سوء تغذیه و کاهش وزن در ارتباط است.

افزایش سطح ترانس آمینازها در جمعیت بومی مصرف‌کننده کاوا نسبت به افرادی که بدون مصرف کاوا، الکل مصرف می‌کردند، بسیار بیشتر بود که این موضوع نشان‌دهنده اثرهای سمیت کبدی بیشتر کاوا نسبت به الکل می‌باشد.

در اروپا و آمریکا، مدارکی مبنی بر بروز نارسایی کبدی به دنبال مصرف عصاره‌های کاوا وجود دارد.

هم‌زمان الکل با آن گردیده است.

مصرف هم‌زمان کاوا و آلپرازولام منجر به بستری شدن مردی ۵۴ ساله در بیمارستان گردید. حالت کُمای نسبی بیمار پس از چندین ساعت بهبود یافت. بیمار فرآورده‌ای نامعلوم از کاوا (که از یک فروشگاه مواد غذایی خریداری کرده) را همراه با آلپرازولام به مدت ۳ روز مصرف کرده بود. مطالعه‌های برون‌تن نشان می‌دهند که مواد مؤثره کاوا دارای اثر مهاری بر متابولیسم داروها می‌باشند.

## ۹ - تولید مثل

در زمینه اثرهای بالقوه کاوا بر تولیدمثل اطلاعاتی در دسترس نیست.

## ۱۰ - وضعیت قانونی

هم‌اکنون کاوا به‌عنوان یک مکمل غذایی در آمریکا به فروش می‌رسد، گو این که FDA در مورد سمیت کبدی بالقوه کاوا در سال ۲۰۰۲ میلادی اخطارهایی صادر کرده است. در کشور آلمان فروش کاوا در سال ۲۰۰۲ میلادی ممنوع شد اما این ممنوعیت در سال ۲۰۰۵ میلادی لغو گردید. تعدادی از کشورها نیز فروش کاوا را ممنوع کرده و یا نسبت به مصرف آن هشدار داده‌اند.

### منابع

۱. نصیری اصل م. صادق نیا ح ر. حسین زاده ح (مترجمان). فرآورده های گیاهی: داروشناسی بالینی و سم‌شناسی ( Kingston RL , Tracy TS). مشهد: انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد؛ ۱۳۹۰: ۵۶ - ۴۳.
2. Schulz V. Rational Phytotherapy. Berlin:Springer; 1998.
3. Tyler VE Pharmacognosy. 9th ed. Philadelphia: Lea & Febiger ; 1988:143-144.