

بررسی تأثیر عصاره سنجد در بیماران مبتلا به استوارتریت زانو: یک مطالعه بالینی مداخله‌ای تصادفی شده دوسو کور با کنترل پلاسبو

غلامحسین علیشیری^۱ M.D.، ابوالحسن احمدیانی^۲ Ph.D.، نوشین بیات^۳ M.D.،
محمد کمالی نژاد^۴ Ph.D.، احمد سلیم زاده^۵ M.D.، ثریا صارمی^۶ Ph.D.،
سیدمحمد میری^۷ Ph.D.، علی اصغر نوده^۸ M.D.

چکیده

هدف: هدف از انجام این مطالعه مقایسه کردن تأثیر قرص عصاره سنجد و استامینوفن و پلاسبو در بیماران مبتلا به استوارتریت زانو می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه تصادفی شده دوسو کورکنترلی با پلاسبو، ما ۱۲۰ بیمار استوارتریته زانو با درد متوسط تا شدید، بدون بیماری همزمان (جور شده از نظر Body Mags Index و Kellgren-Lawrence grade) را به مدت ۷ هفته تحت درمان برنامه‌ریزی شده با عصاره سنجد، استامینوفن و پلاسبو قرار دادیم. دوره درمان شامل ۷ هفته درمان با داروهای مورد نظر بعد از ۲ هفته دوره Washout بود. در ابتدای شروع درمان، ۴۰ بیمار عصاره سنجد، ۴۰ بیمار استامینوفن و ۴۰ بیمار پلاسبو دریافت کردند. دوز درمانی برای همه گروه‌ها شامل دو قرص بود. ناپروکسن در طول درمان به عنوان درمان اختیاری در صورت درد شدید (rescue) بکار برده شد. پاسخ درمانی با اندکس‌های استاندارد Visual Analog Scale of pain (VAS)، Lequesne's Pain Function Index (LPFI) Visual (and Global assessment of efficacy and tolerability by patient and physician) سنجیده شد.

یافته‌ها: ۱۱۵ بیمار تا انتهای مطالعه (۷ هفته) پیگیری شدند. از این میان ۳۸ نفر عصاره سنجد، ۳۷ نفر استامینوفن و ۴۰ نفر پلاسبو دریافت کردند. در گروه‌های درمانی عصاره سنجد، استامینوفن و پلاسبو، میانگین \pm انحراف معیار در LPFI Score به ترتیب از $9/3 \pm 2/6$ به $6/7 \pm 3/1$ ، از $10/4 \pm 2/8$ به $8/6 \pm 2/9$ و از $9/4 \pm 2/9$ به $8/3 \pm 2/9$ کاهش پیدا کرد ($P < 0/001$). در Global assessment of efficacy and tolerability by patient and physician، بهبود از وضعیت پایه در گروه عصاره سنجد بهتر از گروه‌های درمانی استامینوفن و پلاسبو بود ($P < 0/001$). در بین گروه‌های درمانی هیچ اختلاف آماری و بالینی از نظر عوارض جانبی و تحمل بیمار به دارو دیده نشد.

بحث: این مطالعه نشان داد که عصاره سنجد به عنوان یک درمان جدید گیاهی، در درمان استوارتریت زانو کارایی بهتری از استامینوفن و پلاسبو دارد.

واژه‌های کلیدی: استوارتریت زانو، درمان، سنجد (Elaeagnus Angustifolia)، استامینوفن

دریافت مقاله: ۸۵/۷/۱۵ اصلاح مقاله: ۸۵/۱۲/۲۲ پذیرش مقاله: ۸۵/۱۲/۲۵

? استادیار گروه روماتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج)، تهران-ایران

* گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

** گروه روماتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج)

*** پزشک محقق، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج)

**** گروه روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

آدرس پست الکترونیکی: ghalishiri@gmail.com

مقدمه

استوارتریت (OA) یکی از شایعترین اختلالات ماسکولواسکتال است که در ۷۰٪ افراد بالای ۶۰ سال دیده می‌شود. استوارتریت علامتدار زانو و لگن، شایعترین علت ناتوانی ماسکولواسکتال است و در دنیای غرب از نظر تاثیر اجتماعی (health impact) در بین زنان مقام چهارم و در مردان مقام هشتم را دارد (۲۲-۱). درمان پذیرفته شده کنونی برای OA علامتی می باشد و هدف اصلی برطرف کردن درد است (۱۶-۱۰). براساس آخرین الگوریتم درمانی OA، اولین خط درمانی باید غیر دارویی (فیزیکی، آموزش و کاهش وزن) باشد و در درجه بعد یک مسکن برای کنترل درد و آسپیراسیون در صورت وجود افیوژن تجویز شود (۹-۶). مطالعه بر روی گیاهان دارویی که به طور سنتی برای کنترل درد بکار گرفته می‌شوند نیز باید به عنوان استراتژی تحقیقاتی مفید و منطقی، در تحقیق بر روی داروهای مسکن جدید مد نظر قرار گرفته شود (۲۳، ۲۲، ۱۸، ۱۷، ۱). گیاهانی که به رده *Elaeagnus* (Elaeagnaceae) تعلق دارند، بطور گسترده از شمال آسیا تا هیمالیا و اروپا گسترده شده‌اند (۲۹-۲۴). یک گونه از این رده *Elaeagnus Angustifolia* یا زیتون روسی یا همان سنجد می‌باشد که در طب ایرانی به عنوان ضد التهاب و ضد درد در بیماری آرتریت روماتوئید استفاده می‌شود. جوشانده و عصاره (Decoction) و دم کرده میوه سنجد به عنوان یک درمان مطلوب در تب، زردی، آسم، کزاز و آرتریت روماتوئید مطرح شده است (۲۹-۲۵). این مطالعه جهت مقایسه تاثیر درمانی عصاره سنجد و استامینوفن جهت کنترل درد OA زانو طراحی شده است. قابل ذکر است که تاکنون هیچ اطلاعاتی در مورد این رژیم درمانی وجود ندارد. مطالعات شیمی گیاهی (phytochemical) اخیر مطرح کرده‌اند که عصاره آبی میوه سنجد شامل فلاونوئیدها و گلیکوزیدهای قلبی است. همچنین ذکر شده است که عصاره آبی میوه سنجد اثرات ضددرد (antinociception) را چه به صورت محیطی و چه به صورت مرکزی القاء می‌کند. بعضی از فلاونوئیدها دارای تاثیر ضدالتهابی

و antinociceptive (ضد درد) می‌باشند (۲۳).

روش بررسی

بیماران. بیمارانی با سن ۸۰-۵۰ سال که بر طبق معیارهای بالینی و رادیولوژیک کالج روماتولوژی آمریکا مبتلا به OA بودند و در حرکات فعال زانو دچار درد متوسط تا شدید (حداقل ۴۰mm از ۱۰۰mm معیار visual analog scale) می‌شدند، وارد مطالعه شدند. بیمارانی که مبتلا به یکی از مشکلات زیر بودند از مطالعه خارج شدند: ابتلا به سایر بیماریهای استوارتریکولار (آرتریت روماتوئید، نقرس)، فشار خون بالای کنترل نشده (فشار خون بالای ۱۴۰/۹۰mmHg)، CHF فانکشنال کلاس سه یا چهار (New York Association class)، نارسایی مزمن کلیوی (کراتینین سرمی \square mg/dl \square ۱/۵)، اختلال عملکرد کبدی (بالا بودن بیشتر از ۱/۵ برابر نرمال هر کدام از تست‌های کبدی)، افزایش ESR، سابقه ابتلای اخیر به زخم معده یا زخم دوازدهه، اختلال حرکتی به علتی غیر از OA زانو و هیپ، سابقه حساسیت مسجل شده یا وجود کنتراندیکاسیون به داروهای مورد مطالعه شامل برونکواسپاسم القاء شده در اثر NSAIDها، سابقه فیل کتونومی، سابقه ابتلا به سکتة قلبی یا مغزی در ۱۲ ماه گذشته، تصمیم‌گیری برای اعمال جراحی جایگزینی زانو یا هیپ، عدم همکاری بیمار، سابقه درمانی با NSAIDها در هفته گذشته یا با استروئیدها در طول ۴ ماه گذشته (که شامل تزریق داخل مفصلی نیز می‌شود)، نیاز برای درمانهای فیزیکی (مثل ورزش) در طول ۲ هفته از مطالعه، درمانهای همزمان دارویی با فورسماید، پروبنسید، آنتی‌کواگولان‌ها، هیدانتوتین، سولفونامیدها، نمک‌های لیتیم، متوتروکسات، بتابلاکرها یا شل کننده‌های عضلانی. در انجام این مطالعه اصول اخلاقی هلسینکی و اصلاحات بعدی آن (توکيو ۱۹۷۵، ونیس ۱۹۸۳، هنگ کنگ ۱۹۸۹ و Somerset west ۱۹۹۶) و اصول اروپایی در مداخلات بالینی مدنظر قرار گرفت. پروتوکل مطالعه توسط همه کمیته‌های اخلاقی مراکز شرکت کننده مورد قبول قرار گرفت و همه شرکت کنندگان قبل

Global assessment of efficacy expressed by patient and Physician and استفاده شد. حد غیر نرمال بودن تست‌های آزمایشگاهی به قرار زیر بود: کاهش هموگلوبین به میزان g/dl ۲، تعداد لکوسیت‌ها کمتر از mm^3 ۳۰۰۰، افزایش آمینوترانسفرازها بیشتر از $۲/۵$ برابر بالاتر از حد نرمال، cr بیشتر از $۱/۵$ برابر بالاتر از حد نرمال. میزان پایه تست‌های آزمایشگاهی قبل از انجام مطالعه اندازه‌گیری شده و بعد در هفته هفتم دوباره اندازه‌گیری شد. در این مطالعه ۵ بیمار بخاطر احساس عدم تاثیر درمان از طرف بیمار، از مطالعه خارج شدند.

تهیه گیاه سنجد. سنجد مورد نیاز مطالعه از منطقه جلفای ایران در ماه شهریور تهیه شد. گیاه جمع‌آوری شده در آزمایشگاه فارماکونوزی (herbarium of the pharmacognosy laboratory) دانشگاه فارماکولوژی دانشگاه شهید بهشتی شناسایی و ذخیره شد (Vouehernumb-cr 96-110).

مراحل فیتو شیمیایی. عصاره آبی میوه سنجد (کل میوه و اجزای آن) سنجد آسیاب شد. ۲۵ گرم از میوه آسیاب شده به $1000cc$ آب جوش اضافه شد و ۲۰ دقیقه جوشانده و سپس محصول حاصل از فیلتر دو لایه مش گذرانده شد. عصاره آبی در دیگ‌های جوش به میزان مشخص تغلیظ و در درجه حرارت $20^{\circ}C$ در فریزر نگهداری شد. عصاره آبی فقط هنگام استفاده توسط آب مقطر رقیق می‌شد. میزان رطوبت عصاره به طریق زیر مشخص می‌شد: ۲ گرم از عصاره نهایی در $60^{\circ}C$ به مدت ۷۲ ساعت گذاشته می‌شد و سپس وزن می‌شد. میزان کاهش وزن به عنوان اندیکاتور رطوبت محسوب می‌شد. در مطالعه ما عصاره نهایی ۲۵٪ آب داشت (۲۵،۲۹ - ۳۴).

آنالیز آماری. متغیرهای پیوسته مثل سن، به صورت میانگین \pm انحراف معیار استاندارد نشان داده شد. برای آنالیز تفاوت بین سه گروه درمانی در متغیرهای نیمه کمی حاصل از نمرات معیارهای به کار رفته، تست‌های ANOVA و t-Test adjusted استفاده شد. متغیرهای اسمی و رتبه‌ای مثل جنس با تست chi -square آنالیز شدند. سطح معنی‌دار در همه تست‌ها بصورت 2-sided در نظر گرفته شد و سطح معنی‌دار کلی $0/05$ در نظر گرفته شد. همه تست‌های پارامتریک وقتی که توزیع

از وارد شدن در مطالعه یک برگه اطلاعاتی در مورد مطالعه دریافت کردند.

طراحی مطالعه. این مطالعه به صورت مطالعه مداخله‌ای بالینی تصادفی شده دوسو کور با کنترل در سه گروه درمانی انجام شد. بیماران در دو مرکز بیمارستان بقیه... (عج) و بیمارستان امام خمینی انتخاب شدند. شرکت کنندگان با الگوی تصادفی با نسبت ۱:۱:۱ در سه گروه درمانی عصاره سنجد، استامینوفن به عنوان کنترل مثبت و پلاسبو قرار داده شدند. به مدت ۷ هفته همه گروه‌های درمانی تحت درمان با قرص ۱۰۰ میلی‌گرمی عصاره سنجد یا قرص ۵۰۰ میلی‌گرمی استامینوفن و یا قرص ۱۰۰ میلی‌گرمی پلاسبو قرار گرفتند. همه قرص‌های تهیه شده دو بار در روز مصرف می‌شدند و از نظر شکل، رنگ و طعم مشابه بودند. در طول دوره درمانی دوز داروها ثابت نگه داشته شد؛ به جز در مواردی که بعد از ۱۵ روز از درمان نیاز به کنترل بیشتر درد بیمار وجود داشت. برای رعایت دوسو کور بودن مطالعه داروها در بسته‌هایی (Sachets) که حاوی گرانول‌های پک شده گروه‌های دارویی بود، تهیه شد. شماره بسته‌های درمانی با برنامه کامپیوتری Randomization تصادفی و مرتب شد. به هر مرکز درمانی یک توالی از این بسته‌های شماره‌گذاری شده تحویل داده می‌شد تا به ترتیب برای بیماران خود استفاده کنند.

متغیرهای ارزشیابی کارایی درمان عبارت بودند از:

Visual analog scale of pain – (با معیار ۱۰۰ mm)
 Legueseu's Pain – Function index (با اندکس (LPFI)
 (algofunctional)
 Global assessment of efficacy expressed by patient and Physician (با چهار معیار نیمه کمی، ۳ برای عالی، ۲ برای خوب، ۱ برای متوسط، ۰ برای ناکافی).
 برای ارزیابی میزان تحمل برای عوارض درمان که شامل عوارض جانبی گزارش شده (شیوع همه عوارض جانبی و خصوصاً عوارض سوء گوارشی)، علائم حیاتی، تست‌های روتین هماتولوژی و بیوشیمیایی و CBC، اوریک اسید، BUN و cr ، آمینو ترانسفرازها، ALP) می‌باشد، از همان اندکس ۴ معیاری

متغیر نرمال بود، انجام شد. آنالیزهای کارایی بر روی کل جمعیت انجام شد. تمام مراحل آماری با CaPHal 13 انجام شد.

یافته‌ها

از کل بیماران (۱۲۰)، ۱۱۵ بیمار در کل طول مطالعه پیگیری شدند. از ۱۱۵ بیمار ۳۸ بیمار عصاره سنجد (۳۳٪) ۳۷ بیمار استامینوفن (۳۲٪) و ۴۰ بیمار پلاسبو (۳۴٪) دریافت کردند. تفاوت معنی‌داری بین سن و جنس بین سه گروه مطالعه وجود نداشت ($P > 0.05$) (جدول ۱). میانگین BMI، در گروه‌های درمان به ترتیب 29.9 ± 5 و $29.3 \pm 3/8$ و $29.8 \pm 4/3$ بود ($P = 0.74$). سیستم درجه‌بندی

Kellgren – Lawrence، 100 mm VAS on pain در بین سه گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ($P > 0.05$) (جدول ۱). در بیمارانی که با عصاره سنجد تحت درمان قرار گرفتند، در انتهای درمان LPFI از $9.3 \pm 2/6$ به $6.7 \pm 3/0.9$ کاهش یافت ($P > 0.05$). ولی در گروه درمانی استامینوفن و پلاسبو چنین تغییر معنی‌داری مشاهده نشد (از $10.4 \pm 2/8$ به $8.6 \pm 2/9$ در استامینوفن و از $9.3 \pm 2/9$ به $8.3 \pm 2/9$ در پلاسبو) ($P > 0.05$) (جدول ۲). اندیکاتور درد با معیار VAS در گروه درمانی عصاره سنجد قبل از درمان $40.76 \pm 17/82$ mm در گروه استامینوفن و برای گروه پلاسبو $42.62 \pm 13/5$ mm بود. بعد از انتهای دوره درمان معیارها به ترتیب به $23.27 \pm 15/4$ و $27.7 \pm 19/3$ و $41.62 \pm 12/7$ رسید. ($P = 0.06$) (جدول ۲).

جدول ۱. مشخصات پایه و دموگرافیک ۱۱۵ بیمار با استوارتریت زانو که وارد مطالعه شدند

		عصاره سنجد (n=38)	استامینوفن (n=37)	پلاسبو (n=40)	کل (n=115)	P-value
جنس	Male	5 (13%)	8 (21%)	3 (7%)	16 (14%)	* 0.119
	Female	33 (87%)	29 (79%)	37 (93%)	99 (86%)	
	Total	38 (100%)	37 (100%)	40 (100%)	115 (100%)	
سن		54.2 ± 9.5	56.86 ± 9.4	58.25 ± 10.4	56.49 ± 9.8	# 0.203
Body Mass Index (Mean±SD)(kg/m ²)		29.9 ± 5	29.35 ± 4.1	30.1 ± 3.82	29.8 ± 4.34	# 0.743
خشکی صبحگاهی زانوی راست خشکی صبحگاهی زانوی چپ	No	29 (76%)	24 (65%)	32 (80%)	85 (74%)	* 0.139
	Yes	11 (29%)	16 (43%)	8 (20%)	35 (30%)	
	No	29 (76%)	24 (65%)	33 (83%)	86 (75%)	* 0.082
	Yes	11 (29%)	16 (43%)	7 (18%)	34 (30%)	
Kellgren-Lawrence Grade, no		* 0.232
IB		14	19	13	46	
II		23	17	25	65	
III		
IV		
100mm visual analog scale	Mean	40.75	37.43	42.62	40.29	# 0.381
	SD	17.59	18.63	13.53	16.71	
Lequesne's Index (LPFI)	Mean	9.35	$45/10$	9.73	9.72	# 0.142
	SD	2.61	2.88	2.94	2.84	

* P-value از تست chi – square محاسبه شده و کمتر از 0.05 معنی دار است.

P-value از تست ANOVA محاسبه شده و کمتر از 0.05 معنی دار است.

جدول ۲. نمرات پایه و میانگین تغییرات در اندازه‌گیری تاثیر در پیامد درمان و مقایسه نمرات پایه با نمرات بعد از ۷ هفته در بیماران با استئوآرتریت زانو

متغییر	پایه			بعد ۷ هفته			P-value*
	پلاسیبو (n=۳۷)	استامینوفن (n=۳۸)	سنجد (n=۴۰)	پلاسیبو (n=۳۷)	استامینوفن (n=۳۷)	سنجد (n=۳۸)	
Pain on							
1. VAS (mm) (Mean±SD)	۳۷/۴±۱۳/۵	۳۷/۴±۱۸/۶	۴۰/۷±۱۷/۵	۲۳/۱±۱۵/۴	۲۷/۷±۱۹/۳	۴۱/۶±۱۲/۷	۰/۰۴۷
2. Lequesne's Functional Index(LPFI)	۹/۳±۲/۶	۴/۱۰±۲/۸	۹/۳±۲/۹	۶/۷±۳/۰۹	۸/۶±۲/۲	۸/۳±۲/۹	۰/۰۱۶
3. Patient Global Assessment	-	-	-	۲/۸±۱	۳/۸±۰.۸	۳/۱±۰.۷	۰/۰۳۸
4. Physician Global assessment	-	-	-	۹/۲±۱/۴	۳/۳±۱/۴	۲/۹±۱/۳	۰/۰۳۴
5. Naproxen intake (Mean±SD) (n)	-	-	-	۱۰/۳±۱۱/۸	۹/۴۲±۹/۳	۹/۷±۱۰/۴	۰/۰۵۳

بنابراین در این مطالعه کاهش درد بر طبق معیار VAS با مصرف عصاره سنجد نشان داده شد که از نظر آماری نسبت به استامینوفن و پلاسیبو معنی‌دار بود ($P=۰/۰۶$)؛ و نیز بهبود ایندکس در دو فونکسیون براساس LPFI با مصرف عصاره سنجد نشان داده شد که از نظر آماری نسبت به استامینوفن و پلاسیبو معنی‌دار بود ($P<۰/۰۵$). تأثیر دارو از نظر Patient global assessment و Physician global assessment بهبود نسبی را نشان داد ولی تفاوت بین گروه‌های درمانی معنی‌داری نبود ($P=۰/۰۳۸$). تغییرات گروه درمانی عصاره سنجد در مقایسه با تغییرات سایر گروه‌های درمانی معنی‌دار بود ($P<۰/۰۰۱$). عوارض سوء گوارش معنی‌داری در هیچ گروه درمانی دیده نشد ($P<۰/۰۵$) (جدول ۲).

نشان دهد. این مطالعه تفاوت معنی‌دار کاهش درد بین سه گروه درمانی را نیز نشان داد. در ارزشیابی ما گروه درمانی و کنترل در زمان شروع مطالعه نمرات $۹/۳۵±۲/۶۱$ و $۹/۳۷±۲/۹$ را به ترتیب کسب کردند که این بیان‌کننده این حقیقت است که بیماران با درد متوسط تا شدید را وارد مطالعه کرده‌ایم. کاهش نمره lequesne به $۶/۷۱±۳/۰۹$ بعد از درمان، بیانگر بهبود ۳۰٪ بیماران بود. بنابراین استفاده از معیار lequesne نیز بیانگر تاثیر مثبت عصاره سنجد در درمان OA می‌باشد. با توجه به این که استامینوفن یکی از درمان‌های رایج برای استئوآرتریت است و نسبت به NSAID عوارض کمتری دارد، به عنوان کنترل مثبت در مقایسه با دارو به کار رفت که طبق جدول ۲، در مقایسه با دارو تأثیرات کمتری براساس معیارهای VAS و LPFI داشته است. نتایج این مطالعه نشان داد که عصاره سنجد با دوز ۲۰۰ mg BD در عین کارایی مطلوب در درمان OA یک درمان بدون خطر نیز می‌باشد. اگر چه جهت تکمیل اطلاعات در این زمینه نیاز به مطالعات حمایتی کاملتر (یک مطالعه بالینی فاز II) احساس می‌شود. با وجود این، بهبود عملکردی مدت زمان سفتی صبحگاهی با مصاحبه پزشک با بیمار ارزیابی شد. این نتایج به شدت مطرح می‌کند که عصاره سنجد دارای تأثیر ضد درد و antinociceptive می‌باشد که این نتایج با نتایج منتشر شده در مدل‌های حیوانی (موش) تطابق دارد (۲۳). با توجه

بنابراین در این مطالعه کاهش درد بر طبق معیار VAS با مصرف عصاره سنجد نشان داده شد که از نظر آماری نسبت به استامینوفن و پلاسیبو معنی‌دار بود ($P=۰/۰۶$)؛ و نیز بهبود ایندکس در دو فونکسیون براساس LPFI با مصرف عصاره سنجد نشان داده شد که از نظر آماری نسبت به استامینوفن و پلاسیبو معنی‌دار بود ($P<۰/۰۵$). تأثیر دارو از نظر Patient global assessment و Physician global assessment بهبود نسبی را نشان داد ولی تفاوت بین گروه‌های درمانی معنی‌داری نبود ($P=۰/۰۳۸$). تغییرات گروه درمانی عصاره سنجد در مقایسه با تغییرات سایر گروه‌های درمانی معنی‌دار بود ($P<۰/۰۰۱$). عوارض سوء گوارش معنی‌داری در هیچ گروه درمانی دیده نشد ($P<۰/۰۵$) (جدول ۲).

بحث

هدف این مطالعه ارزشیابی تأثیر عصاره سنجد از طریق پارامترهای بالینی (Pain level, Lequesne's saore) و با Patient global assessment و Physician global assessment بود. این مطالعه توانست کاهش درد را طبق معیار VAS به دنبال مصرف عصاره سنجد (از ۴cm به ۲/۳cm) و استامینوفن (از ۳/۷cm به ۲/۷cm) و پلاسیبو (از ۴/۲cm به

References

1. Bliddal H, Rosetzsky A, Schlichting P, Weidner MS, Andersen LA, Ibfelt HH, et al. A randomized, placebo-controlled, cross-over study of ginger extracts and ibuprofen in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2000 Jan; 8(1): 9-12.
2. Brandt KD, Mazuca SA, Conrozier T, Dacre JE, Peterfy CG, Provvedini D, et al. Which is the best radiographic protocol for a clinical trial of a structure modifying drug in patients with knee osteoarthritis? *J Rheumatol* 2002; 29(6): 1308-20.
3. Bruhlmann P, Michel BA. Topical diclofenac patch in patients with knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(2): 193-198.
4. Buckland-Wright JC, Ward RJ, Peterfy C, Mojcik CF, Leff RL. Reproducibility of the semiflexed (metatarsophalangeal) radiographic knee position and automated measurements of medial tibiofemoral joint space width in a multicenter clinical trial of knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 2004; 31(8): 1588-1597.
5. Fioravanti A, Storri L, Di MS, Bisogno S, Oldani V, Scotti A, et al. A randomized, double-blind, multicenter trial of nimesulide-beta-cyclodextrin versus naproxen in patients with osteoarthritis. *Clin Ther* 2002; 24(4): 504-519.
6. Fischer G, Pelka RB, Barovic J. [Adjuvant treatment of knee osteoarthritis with weak pulsing magnetic fields. Results of a placebo-controlled trial prospective clinical trial]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2005; 143(5): 544-550.
7. Gijon BJ. [Efficacy and safety of nabumetone in

به این که از نظر اخلاقی، در صورت درد شدید بیماران نیاز به تجویز داروی ضد درد می‌باشد، به بیماران اختیار داده شد در صورت درد شدید از داروهای ناپروکسن استفاده کنند که در نهایت طبق جدول ۲، میزان مصرف ناپروکسن در ۳ گروه تفاوت معنی‌داری نداشته است.

با توجه به طول کوتاه درمان، احتمال اثرات رادیوگرافیک کم می‌باشد و بنابراین بررسی رادیوگرافیک انجام نشد. جهت ارزیابی تأثیر طولانی مدت عصاره سنجد یک مطالعه پیگیری نیاز است (۳۵، ۳۳-۲۹، ۲۵). در تجربیات فیتوشیمیایی، نشان داده شده است که عصاره میوه سنجد حاوی فلاونوئیدها، تریپونوئیدها و گلیکوزیدهای قلبی می‌باشد که فلاونوئیدها و تریپونوئیدها دارای تأثیر ضدالتهابی می‌باشند ولی گلیکوزیدها چنین اثری ندارند. ولی در این ترکیب، استروئید (که خود زیر شاخه‌ای از تریپونوئیدها می‌باشند) یافت نشد؛ نیز طبق بعضی مطالعات قبلی فلاونوئیدها احتمالاً با سیستم پروستاگلندین به طور مستقیم درگیر می‌شوند (۳۷-۳۵، ۲۹، ۲۸). از بین این ترکیبات احتمالاً فلاونوئیدها مسؤول هر دو اثر التهابی و ضد دردی عصاره سنجد می‌باشند.

نشان داده شده است که فلاونوئیدهای مختلف هم از طریق پروستاگلندین‌ها و هم از طریق جایگزینی به جای مهار لیپواکسیژناسیون آراشیدونات و مهار فعالیت آنزیم با غیرفعال کردن یا بیوترانسفورماسیون پروستاگلندین‌ها عمل می‌کنند (۳۷). همچنین سایر مطالعات، برای فلاونوئیدها نقش آنتی اکسیدان و بدین ترتیب صرفه جویی در مصرف ویتامین C را قائل شده‌اند (۲۵، ۲۹، ۳۵، ۳۶). به علاوه، بعضی فلاونوئیدها از طریق مهار کاتکول -O- متیل ترانسفراز دارای خاصیت حفظ و صرفه‌جویی کاتکول آمین‌ها می‌باشند. خاصیت آنتی اکسیدان و حفظ کننده کاتکول آمین‌ها به عنوان مهمترین مشخصه‌های خاصیت ضدالتهابی فلاونوئیدها است (۳۸).

نتیجه‌گیری

مطالعه انجام شده توسط ما که اولین مطالعه بالینی در منابع پزشکی با عصاره سنجد است، بیانگر کارایی بهتر آن نسبت استامینوفن و پلاسبو نشان داده شده است. پیشنهاد می‌شود مطالعات دیگر و چند مرکزی جهت بررسی بیشتر کارایی اثرات عصاره سنجد انجام شود.

the treatment of knee osteoarthritis: a comparative clinical trial versus aceclofenac. Study Group of Nabumetone for Osteoarthritis of the Knee]. *Med Clin (Barc)* 1997; 109(4): 130-134.

8. Karlsson J, Sjogren LS, Lohmander LS. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41(11): 1240-1248.

9. Kirchner M, Marshall D. A double-blind randomized controlled trial comparing alternate forms of high molecular weight hyaluronan for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14(2): 154-162.

10. Bayat N, Alishiri G, et al. Efficacy of *Elaeagnus angustifolia* extract cream in treatment of knee osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases (sup)* 2005; 64 SIII: 486.

11. Bayat N, Alishiri GH, Nassiri Afshar F, Keen H, Hill K, Bellamy N, Hosseinzade M. Study of change in the outcome measures of osteoarthritis. *Kowsar medical journal* 2006; 11(4): 359-366.

12. Neustadt D, Caldwell J, Bell M, Wade J, Gimbel J. Clinical effects of intraarticular injection of high molecular weight hyaluronan (Orthovisc) in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Rheumatol* 2005; 32(10): 1928-1936.

13. Ottillinger B, Gomor B, Michel BA, Pavelka K, Beck W, Elsasser U. Efficacy and safety of eltenac gel in the treatment of knee osteoarthritis.

Osteoarthritis Cartilage 2001; 9(3): 273-280.

14. Petrella RJ, Bartha C. Home based exercise therapy for older patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *J Rheumatol* 2000; 27(9): 2215-2221.

15. Pincus T, Koch G, Lei H, Mangal B, Sokka T, Moskowitz R, et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(8): 931-939.

16. Qiu GX, Weng XS, Zhang K, Zhou YX, Lou SQ, Wang YP, et al. [A multi-central, randomized, controlled clinical trial of glucosamine hydrochloride/sulfate in the treatment of knee osteoarthritis.]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005 ; 85(43): 3067-3070.

17. Rein E, Kharazmi A, Winther K. A herbal remedy, Hyben Vital (stand. powder of a subspecies of *Rosa canina* fruits), reduces pain and improves general wellbeing in patients with osteoarthritis--a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Phytomedicine* 2004; 11(5): 383-391.

18. Schmid B, Ludtke R, Selbmann HK, Kotter I, Tschirdewahn B, Schaffner W, et al. Efficacy and tolerability of a standardized willow bark extract in patients with osteoarthritis: randomized placebo-controlled, double blind clinical trial. *Phytother Res* 2001; 15(4): 344-350.

19. Shackel NA, Day RO, Kellett B, Brooks PM.

- Copper-salicylate gel for pain relief in osteoarthritis: a randomised controlled trial. *Med J Aust* 1997; 167(3): 134-136.
20. Sheldon E, Beaulieu A, Paster Z, Dutta D, Yu S, Sloan VS. Efficacy and tolerability of lumiracoxib in the treatment of osteoarthritis of the knee: a 13-week, randomized, double-blind comparison with celecoxib and placebo. *Clin Ther* 2005; 27(1): 64-77.
21. Walker-Bone K, Javaid K, Arden N, Cooper C. Regular review: medical management of osteoarthritis. *BMJ* 2000; 321(7266): 936-940.
22. Winther K, Apel K, Thamsborg G. A powder made from seeds and shells of a rose-hip subspecies (*Rosa canina*) reduces symptoms of knee and hip osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Scand J Rheumatol* 2005; 34(4): 302-308.
23. Ahmadiani A, Hosseiny J, Semnani S, Javan M, Saeedi F, Kamalinejad M, et al. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Elaeagnus angustifolia* fruit extract. *J Ethnopharmacol* 2000; 72(1-2): 287-292.
24. Bosco M, Fernandez MP, Simonet P, Materassi R, Normand P. Evidence that some *Frankia* sp. strains are able to cross boundaries between *Alnus* and *Elaeagnus* host specificity groups. *Appl Environ Microbiol* 1992; 58(5): 1569-1576.
25. Clawson ML, Caru M, Benson DR. Diversity of *Frankia* strains in root nodules of plants from the families *elaegnaceae* and *rhamnaceae*. *Appl Environ Microbiol* 1998; 64(9): 3539-3543.
26. Gurbuz I, Ustun O, Yesilada E, Sezik E, Kutsal O. Anti-ulcerogenic activity of some plants used as folk remedy in Turkey. *J Ethnopharmacol* 2003; 88(1): 93-97.
27. Hosseinzadeh H, Ramezani M, Namjo N. Muscle relaxant activity of *Elaeagnus angustifolia* L. fruit seeds in mice. *J Ethnopharmacol* 2003; 84(2-3): 275-278.
28. Jiang F, Dan J, Wang H, Wang J. [Optimizing the ultrasonic extraction of tannin in *Elaeagnus angustifolia* L. by uniform design]. *Zhong Yao Cai* 2002; 25(11): 815-816.
29. Jiang F, Xie J, Dan J, Liu J, Wang H. [Selection of optimal ultrasonic extraction process of *Elaeagnus angustifolia* L. by uniform design]. *Zhong Yao Cai* 2001; 24(12): 891-892.
30. Kernerman SM, McCullough J, Green J, Ownby DR. Evidence of cross-reactivity between olive, ash, privet, and Russian olive tree pollen allergens. *Ann Allergy* 1992; 69(6): 493-496.
31. Pearce CM, Smith DG. Plains cottonwood's last stand: can it survive invasion of Russian olive onto the Milk River, Montana floodplain? *Environ Manage* 2001; 28(5): 623-637.
32. Ramezani M, Hosseinzadeh H, Daneshmand N. Antinociceptive effect of *Elaeagnus angustifolia* fruit seeds in mice. *Fitoterapia* 2001; 72(3): 255-62.
33. Sun XF, Sun RC, Lu Q, Xu F, Lin L. Fractional isolation and physico-chemical characterization of hemicelluloses by a two-stage treatment from *Haloxylon ammodendron* and *Elaeagnus angustifolia*. *J Agric Food Chem* 2002; 50(22): 6400-6407.
34. Gtari M, Brusetti L, Skander G, Mora D,

- Boudabous A, Daffonchio D. Isolation of *Elaeagnus*-compatible *Frankia* from soils collected in Tunisia. *FEMS Microbiol Lett* 2004; 234(2): 349-355.
35. Iriundo JM, De L, I, Perez C. Micropropagation of *Elaeagnus angustifolia* from mature trees. *Tree Physiol* 1995; 15(10): 691-693.
36. Klich MG. Leaf variations in *Elaeagnus angustifolia* related to environmental heterogeneity. *Environ Exp Bot* 2000; 44(3):171-183.
37. mbinska-Migas W, Gill S. Flavonoids in leaves of *Elaeagnus angustifolia* L. *Pol J Pharmacol Pharm* 1973; 25(6): 599-606.
38. Zitzer SF, Dawson JO. Seasonal changes in nodular nitrogenase activity of *Alnus glutinosa* and *Elaeagnus angustifolia*. *Tree Physiol* 1989; 5(2): 185-194.

Archive of SID