

تأثیر عصاره خوراکی گیاه شاهسپرم در بیماران مبتلا به سوء هاضمه عملکردی

دکتر سیدمحمد کاظم حسینی اصل*، دکتر حجت‌اله روحی بروجنی**، دکتر سید محمود میرحسینی***،

دکتر شروین آثاری[✦]

چکیده:

با توجه به شیوع بالای سوء هاضمه عملکردی (Functional dyspepsia) و لزوم تهیه یک داروی مؤثر و مورد توافق پزشکان برای این بیماری، این پژوهش با هدف مقایسه میزان پاسخ به درمان عصاره خوراکی گیاه شاهسپرم در مقایسه با پلاسبو انجام گرفت. شاهسپرم (*Ocimum basilicum*) در طب سنتی در درمان سوء هاضمه، سرماخوردگی، برونشیت و تهوع بکار رفته است. از میان کلیه بیماری‌هایی که جهت بررسی علت سوء هاضمه به بخش آندوسکوپی بیمارستان هاجر شهرکرد (تابستان ۱۳۸۰) ارجاع داده شده بودند و در آندوسکوپی قسمت فوقانی دستگاه گوارش یافته‌های غیر طبیعی توجیه‌کننده شکایاتشان از بیماری به دست نیامده بود، به صورت غیر احتمالی ساده تعداد ۲۰۰ بیمار انتخاب شدند. بیماران در گروه مورد و شاهد بر اساس شدت سوء هاضمه به چهار گروه ضعیف، متوسط، شدید و خیلی شدید تقسیم شدند. طبق نتایج این تحقیق میزان پاسخ به درمان در گروه مورد ۶۷٪ و در گروه شاهد ۲۱٪ به دست آمد ($P < 0/05$). همچنین این افزایش پاسخ به درمان در گروه مورد از نظر شدت شکایات و انواع سوء هاضمه عملکردی با اختلاف معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد به دست آمد ($P < 0/05$). در هر دو جنس و در تمامی سنین پاسخ به درمان در گروه مورد (دریافت‌کنندگان عصاره شاهسپرم) بیشتر از گروه شاهد بود و در گروه مورد، زنان بیشتر از مردان و افراد کمتر از ۴۰ سال بیشتر از افراد بالای ۴۰ سال بهبود یافته بودند ($P < 0/05$). بنابراین به نظر می‌رسد شاهسپرم می‌تواند به عنوان یک داروی مؤثر در درمان سوء هاضمه عملکردی مطرح باشد.

واژه‌های کلیدی: سوء هاضمه، سوء هاضمه عملکردی، شاهسپرم.

مقدمه:

مختلف دنیا بین ۳ تا ۳۰ درصد تخمین زده شده است (۱۵،۱۳) و در آمریکا سالانه بیش از یک بلیون دلار برای درمان و سایر ارزیابی‌های این بیماری هزینه می‌شود (۸).

سوء هاضمه (Dyspepsia) به صورت یک سندرم با شکایاتی از قبیل درد، احساس ناراحتی، نفخ، سوزش، پری و سنگینی در دستگاه گوارش فوقانی بیان شده است (۱۵). شیوع سوء هاضمه عملکردی در نقاط

* استادیار گروه داخلی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد: دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد - تلفن: ۰۳۸۱-۳۳۳۴۵۸۰ (مؤلف مسئول).

*** استادیار گروه داخلی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد.

** دکترای داروسازی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد.

[✦] دکترای عمومی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد.

گیاهان سمی و حتی کمی سمی طبقه‌بندی نشده (۱۹) و تاکنون هیچ عارضه مهمی برای آن شناخته نشده است (۶)

با توجه به موارد فوق این تحقیق با هدف تعیین میزان پاسخ‌دهی عصاره خوراکی گیاه شامسپرم در مقایسه با پلاسبو در بیماران مبتلا به سوء هاضمه عملکردی از بین بیمارانی که جهت بررسی علت شکایات سوء هاضمه به بخش آندوسکوپی مرکز آموزشی درمانی هاجر شهرکرد در تابستان ۱۳۸۰ ارجاع داده شده بودند و در آندوسکوپی دستگاه گوارشی فوقانی یافته غیر طبیعی که توجیه‌کننده شکایاتشان باشد یافت نشده بود، انجام شد.

مواد و روشها:

پس از انتخاب تصادفی ۲۰۰ بیمار مبتلا به سوء هاضمه عملکردی، بیماران به گونه‌ای که از نظر سن و جنس بین دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود نداشته باشد، به دو گروه ۱۰۰ نفری مورد و شاهد تقسیم شدند. مبنای تشخیص و تقسیم‌بندی انواع سوء هاضمه عملکردی و شدت شکایات در این تحقیق فرانسهای گوارشی بود (۱۴، ۱۵، ۱۷).

قبل از مداخله درمانی برای هر بیمار دو پرسشنامه تکمیل می‌گشت. با اطلاعات پرسشنامه اول، نوع سوء هاضمه عملکردی (۱۳) و با اطلاعات پرسشنامه دوم، شدت شکایات سوء هاضمه عملکردی تعیین می‌شد (۱۷). برای تعیین شدت هر علامت نمره ۴-۱ در نظر گرفته شد و شدت سوء هاضمه از مجموع این نمرات به دست می‌آمد. شدت سوء هاضمه افرادی که نمره آنها بین ۱-۱۳ بود (mild) ضعیف، نمره ۲۶-۱۴ متوسط (moderate)، ۲۷-۳۹ شدید (severe) و ۵۲-۳۹ خیلی شدید (very severe) در نظر گرفته شد (۲۰). پس از یک دوره درمانی چهار هفته‌ای مجدداً پرسشنامه دوم (جهت تعیین شدت شکایات بیماران)، تکمیل شد.

طبق مطالعات انجام شده حدود ۳۰ درصد بیماران مبتلا به این بیماری همزمان به سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS) نیز مبتلا می‌باشند (۱۴). تقسیم‌بندی سوء هاضمه عملکردی بر اساس شکایات بیمار و به انواع Dysmotility like، Reflux like، Ulcer like dyspepsia و Non specific تقسیم شده است (۱۴، ۱۵، ۱۷).

تحقیقات زیادی در جهت بررسی میزان اثربخشی انواع داروهای مورد استفاده در این بیماری انجام شده و متدهای مناسب در انجام کارآزمایی‌های بالینی مورد بحث و پیشنهاد قرار گرفته است (۱۹). درمانهای رایج سوء هاضمه عملکردی شامل گروه‌های مختلف دارویی از جمله آنتی‌اسیدها، مهارکننده‌های ترشح اسید، Cytoprotectiveها مانند سوکرافیت، Prokineticها، داروهای کاهنده افزایش حساسیت احشایی، داروهای ضد اسپاسم، داروهای ضد افسردگی، داروهای ضد تهوع و داروهای مورد مصرف در ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری می‌باشند (۱۵). تاکنون هیچ دسته دارویی در درمان سوء هاضمه عملکردی مورد استفاده قرار نگرفته است که میزان اثربخشی آن مورد توافق همه پزشکان باشد (۱۵). برای مثال در برخی تحقیقات، میزان پاسخ به درمان با آنتی‌اسید در بیماران در حد پلاسبو بوده است (۴، ۹) و یا در مطالعات دیگری که بر روی میزان اثر بخشی H₂بیلوکرها انجام شده، تفاوت معنی‌داری بین بهبودی پس از مصرف این دسته داروها و پلاسبو مشاهده نشده است (۱۲، ۱۶). طبق نتایج یک متاآنالیز، میزان اثربخشی H₂بیلوکرها تنها ۲۰ درصد بیشتر از پلاسبو بوده است (۳). همچنین در میزان اثربخشی سوکرافیت نیز تفاوت معنی‌داری در مقایسه با اثر پلاسبو مشاهده نشده است (۱۵). تحقیقات بر روی داروهای Prokinetic نیز نتایج مشابه داشته است (۱۰).

شامسپرم (Ocimum basilicum) در طب سنتی در درمان سوء هاضمه، سرماخوردگی، برونشیت و تهوع به کار می‌رود (۱۸). این گیاه از نظر مواد تشکیل‌دهنده جزء

تهیه محلول پلاسبو:

از محلول هیدروالکلی به رنگ سبز و قهوه‌ای (پودر کاهو) استفاده شد. بسته بندی دو دسته دارویی به شکل قطره و کاملاً شبیه هم در نظر گرفته شد. در این روش دارو و پلاسبو هر دو به مقدار ۳۰ قطره قبل از هر وعده غذا (سه بار در روز) مورد استفاده قرار گرفت. مصرف دارو در گروه‌های مورد و شاهد کنترل شد و جهت جلوگیری از به وجود آمدن هر گونه تداخل دارویی احتمالی، بیماران در طول مدت مصرف از مصرف داروهای دیگر خودداری کردند. هر گونه شکایت در طول دوره درمان به عنوان عارضه احتمالی تلقی شد.

نتایج:

در این تحقیق میزان LD₅₀ برابر ۶/۳۷۰ g/kg تعیین شد. دو گروه مورد و شاهد از نظر جنس و شدت علائم و انواع سوء هاضمه عملکردی و ابتلای همزمان به سندرم روده تحریک پذیر شرایط یکسان داشتند.

میزان پاسخ به درمان در دو گروه:

در گروه مورد ۶۷ درصد و در گروه شاهد ۲۱ درصد بیماران به درمان پاسخ دادند. پاسخ به درمان به معنای کاهش شدت شکایت بیمار به میزان دو درجه است. به این ترتیب تفاوت پاسخ به درمان در دو گروه مورد و شاهد ۴۶ درصد به دست آمد. بیماران با Pure dysmotility like dyspepsia (۸۰٪)، Reflux dysmotility like dyspepsia (۸۸٪) و Ulcer dysmotility like dyspepsia (۸۰٪) و Ulcer reflux dysmotility like dyspepsia (۷۳٪) در گروه مورد بهتر از دیگر گروه‌های سوء هاضمه عملکردی به درمان به دارو پاسخ دادند.

نتایج حاصله قبل و بعد از درمان جهت ارزیابی پاسخ به درمان بیماران مقایسه شدند.

در این تحقیق جهت بررسی اثر بخشی داروی مورد استفاده، کاهش حداقل دو درجه در شدت شکایت بیماران پس از مصرف دارو، به عنوان پاسخ به درمان تلقی شد. لذا تنها بیمارانی وارد این تحقیق شدند که شدت بیماریشان متوسط (moderate) و شدید (severe) تشخیص داده می‌شد. جهت آنالیز آماری داده‌ها از آزمون اختلاف بین نسبتها و آزمون کای دو و نرم افزار SPSS استفاده شد.

تمامی مراحل ساخت دارو و پلاسبو توسط دکتر داروساز و تکمیل پرسشنامه‌ها توسط متخصص بیماریهای گوارش انجام گرفت.

مراحل تهیه دارو (عصاره گیاهی شاهسپرم):

پس از تهیه گیاه شاهسپرم از شرکت دارویی گل دارو (اصفهان - ایران) و تبدیل آن به پودر، با استفاده از پرکلاسیون عصاره گیری شد، عصاره سرشاخه‌های این گیاه را به نسبت ۱ به ۲ (حل شده در حلال) به مدت ۴۸ ساعت در حلال (الکل اتیلیک ۸۰ درجه) نگه داشته و سپس عصاره گیاه استخراج شد.

تعیین دوز کشنده میانگین (LD₅₀):

دارو از طریق داخل صفاقی (Intra peritoneal) توسط سرنگ انسولین به موش سوری تزریق شد و مشاهدات بعد از ۲، ۴، ۶، ۸، ۱۲، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت ثبت شد. ابتدا دوز تخمینی ۴ g/kg (دوزی که کشندگی آن در موش گزارش نشده است) و بعد دوزهای ۶، ۵/۶، ۷ و ۷/۵ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تزریق شد و بعد از ثبت نتایج توسط متد Litch field & Wilcoxon با کمک محاسبات کامپیوتری LD₁ تا LD₉₉ برآورد و بر اساس آنها LD₅₀ مشخص شد.

میزان پاسخ به درمان در گروه مورد:

در این گروه میزان پاسخ به درمان در زنان ۷۵ درصد و در مردان ۵۵ درصد به دست آمد ($P < 0/05$). همچنین میزان پاسخ به درمان در بیماران با سن کمتر از ۴۵ سال ۷۴ درصد و در بیماران با سن بیشتر از ۴۵ سال ۴۰ درصد به دست آمد ($P < 0/05$). در گروه مورد و شاهد بیشترین میزان پاسخ به دارو در بیماران با درجه متوسط (moderate) بود. هیچ یک از بیماران با شدت شکایات خیلی شدید به درمان با پلاسبو پاسخ ندادند، ولی حدود ۴۰ درصد بیماران در گروه مورد به درمان با شاهشپریم پاسخ دادند (جدول شماره ۱).

اختلالات همراه:

طبق کرایتریای ROME، ۳۶ درصد از کل بیماران همزمان به بیماری IBS نیز مبتلا بودند. همچنین ۶۶ درصد بیماران علایم روانشناختی مثل افسردگی و اضطراب (بر اساس کرایتریای DSM IV) را نشان دادند و این اختلالات در زنان (۸/۸۲٪) بیشتر از مردان (۳/۶۲٪) دیده شد ($P < 0/05$) و با استفاده از آزمون χ^2 .

بحث:

طبق نتایج این تحقیق حدود ۱۳ بیماران همزمان به IBS

مبتلا بوده‌اند. Talley نیز نسبت ۱۳ را برای ابتلای همزمان بیماران مبتلا به سوء هاضمه عملکردی و IBS عنوان کرده است (۱۳).

از آن جهت که دو گروه مورد و شاهد از نظر جنس، شدت علایم و انواع سوء هاضمه عملکردی شرایط یکسان داشتند، اختلاف معنی‌دار به دست آمده از نظر پاسخ به درمان بین دو گروه مورد و شاهد به معنی مزیت استفاده از شاهشپریم در مقایسه با پلاسبو در بیماران مبتلا به سوء هاضمه عملکردی می‌باشد. نتایج این تحقیق نشان داد که بیشترین پاسخ به دارو در گروه moderate (متوسط) بوده است. به عبارت دیگر استفاده از این دارو در آن دسته از افراد بیشترین سود را داشت که شدت علایمشان خیلی شدید نبود. همچنین نتایج نشان داد که زنان بیشتر از مردان و جوانان بیشتر از مسن‌ها به شاهشپریم پاسخ درمانی نشان دادند.

همچنین از آن جهت که فیزیوپاتولوژی این بیماری روشن نشده است (۱۵)، بحث راجع به مکانیسم‌های احتمالی اثر یک داروی جدید بسیار مشکل به نظر می‌رسد اما در حد امکان با جستجو در پژوهش‌های قبلی بر روی گیاه شاهشپریم و همچنین تحقیقات قبلی بر روی پاتوفیزیولوژی سوء هاضمه سعی در حدس مکانیسم احتمالی اثر شاهشپریم در درمان این بیماری می‌شود. نسبت دادن اثر شاهشپریم به یک مکانیسم مورد نظر ما

جدول شماره ۱: مقایسه پاسخ به درمان با شاهشپریم سوء هاضمه عملکردی در دو گروه مورد و شاهد

مقدار P^*	پلاسبو	شاهشپریم	گروه شدت بیماری
$P < 0/0001$	٪۳۰	٪۹۰	متوسط
$P < 0/0001$	٪۲۵	٪۶۹	شدید
$P < 0/05$	۰	٪۴۰	خیلی شدید

* $P < 0/05$ با استفاده از آزمون اختلاف بین نسبتها در مقایسه گروه مورد و شاهد. با توجه به اینکه دو درجه بهبودی به عنوان تأثیر دارو در نظر گرفته شد گروه ضعیف (mild) از مطالعه حذف شده است.

دیده شد، شاید به عنوان یک فرضیه بتوان گفت اثر دارو بهبود اختلالات مربوط به motility در بیماران مبتلا سوء هاضمه عملکردی بوده است. این فرضیه به نفع اثر احتمالی شاهسپرم در بهبود حرکت دستگاه گوارش می‌باشد.

از آنجا که حرکات دستگاه گوارش در بسیاری از موارد علت ایجاد اسهال است و اژنول (Eugenol) در برخی از تحقیقات از ایجاد اسهال در موش جلوگیری کرده است، شاید این فرضیه بتواند صحیح باشد (۷). تأثیر اژنول در کاهش میزان استرس حیوانات (۲) می‌تواند تقویت کننده این فرضیه باشد که شاهسپرم از طریق کاهش دادن مشکلات عصبی - روانی افراد (مثلاً به عنوان یک داروی ضد اضطراب) عمل می‌کند.

در برخی تحقیقات شیوع دژودنیت در بیماران حدود ۸۰ درصد عنوان شده است (۸، ۱۵). در برخی تحقیقات التهاب مزمن معده در اثر H.pylori علت پایین بودن آستانه حسی مخاطی عنوان شده است (۸).

اژنول و اسیدلینولئیک مهمترین ترکیبات شاهسپرم می‌باشند که اثر ضد التهابی در برابر ایجاد ادم ناشی از پروستاگلاندین E₂ و لکوترین و اسید آراشیدونیک دارند (۵، ۱۱). با در نظر گرفتن فرضیه التهاب مزمن به عنوان فیزیوپاتولوژی سوء هاضمه عملکردی احتمال دارد که شاهسپرم از طریق اثر ضد التهابی باعث بهبود علائم بیماران شده باشد ولی چون اکثر داروهای ضد التهاب باعث ناراحتیهای گوارشی می‌گردند این فرضیه نمی‌تواند مورد قبول باشد.

یکی دیگر از احتمالاتی که تحقیقات قبلی بر روی شاهسپرم در حیوانات نیز آن را تأیید می‌کند، تأثیر این گیاه در جلوگیری از بروز زخم معده است. اگر چه میزان ترشح اسید معده بیماران در برخی تحقیقات با افراد کنترل برابر بوده است ولی در برخی افراد این میزان بیشتر و مشابه افراد مبتلا به زخم معده بوده است (۱۵). اثرات محافظت کننده شاهسپرم در برابر ایجاد زخم

نیست و ممکن است چند مکانیسم همزمان باعث اثر درمانی آن شده باشند اما تلاش خواهد شد که با شواهد موجود در ایجاد و رد برخی فرضیه‌هایی که به ذهن نگارندگان می‌رسد بکوشیم.

به طور کلی تغییر در حساسیت احشایی، حرکات دستگاه گوارش، عملکرد عصبی و مشکلات روانی اجتماعی به عنوان عوامل احتمالی ایجاد کننده سوء هاضمه عملکردی شناخته شده‌اند (۱۵). بنابراین اگر دارویی بر سوء هاضمه عملکردی مؤثر بوده است. ممکن است از طرق اثر ضد التهابی شاهسپرم در افرادی که دچار گاستریت مزمن یا دژودنیت بوده‌اند (مثلاً به دلیل H.pylori)، اثر محافظتی در ایجاد زخم معده (شامل افزایش مقاومت مخاط یا کاهش ترشح اسید یا پسین معده)، بهبود حساسیت احشایی، بهبود حرکات دستگاه گوارش، برطرف کردن مشکلات عصبی و روانی افراد بوده باشد (۱۵).

در اسانس گیاه سبز ترکیباتی شامل Terpin hydrate، Cineol، Charicol، Methyl، Ocimence piene، Thymol estragol، Eugenol، Anethol، Cinalod، Camphor، Citral، و غیره وجود دارد (۱۸) که ممکن است هر یک در درمان سوء هاضمه عملکردی مؤثر بوده باشند.

عنوان شده است که بیماران بسته به نوع علائمی که دارند به درمان پاسخ می‌دهند. برای مثال بیمارانی که علائمشان به صورت Dysmotility like می‌باشد، بهترین پاسخ را به داروهای پروکینتیک می‌دهند و بیمارانی که علائم Ulcer like دارند، پاسخ مناسبی به داروهای کم کننده اسید معده می‌دهند (۱۵).

با توجه به اینکه در گروه مورد در بیش از ۷۰ درصد بیماران گروههای Pure dysmotility like dyspepsia، Reflux dysmotility like dyspepsia و Ulcer dysmotility like dyspepsia و Ulcer reflux dysmotility like dyspepsia، درمان

پیشنهادات:

توصیه می‌شود که در یک بررسی وسیع‌تر بیماران مبتلا به سوء هاضمه عملکردی را به مدت طولانی‌تری تحت نظر گرفته و اثرات این دارو در طولانی مدت نیز به دست آید و در میزان اثر بخشی دوزهای مختلف دارو در مطالعات دیگر نیز تحت بررسی قرار گیرد.

تشکر و قدردانی:

بدینوسیله از آقای دکتر حمید خلیلیان که در انجام این تحقیق زحمات زیادی را متحمل شدند تشکر می‌شود.

معده در حیوانات متعاقب مصرف آسپرین، الکل، هیستامین، رزین، سرتونین و اثرات استرس موفقیت آمیز بوده است و در این موارد اثر مهارکنندگی لیپواکسیژناز و اثر آنتاگونیستی شاهیپرم بر ترشح اسید ناشی از هیستامین به عنوان عامل فرض شده است. اثر کاهش دهنده ترشح اسید و پپسین با مصرف شاهیپرم در Rat شناخته شده است. با توجه به نتایج حاصله احتمالاً شاهیپرم می‌تواند به عنوان یک داروی مفید و کم عارضه در درمان سوء هاضمه عملکردی مورد استفاده قرار گیرد.

References:

- 1- Akhtar MS.; Munir M. Evaluation of the gastric antiulcerogenic effects of solanum nigrum, brassica oleracea and ocimum basilicum in rats. J Ethnopharmacol. 27(1-2): 163-76, 1989.
- 2- Bhargava KP.; Singh N. Anti-stress activity of ocimum sanctum Linn. Indian J Med Res. 73: 443-51, 1981.
- 3- Dobrilla G.; Comberlato M.; Steele A.; Vallaperta P. Drug treatment of functional dyspepsia. a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. J Clin Gastroenterol, 11(2): 169-77, 1989.
- 4- Gotthard R.; Bödermar G.; Brodin U.; Jonsson KA. Treatment with cimetidine antacid or placebo in patients with dyspepsia of unknown origin. Scand J Gastroenterol, 23: 7-10, 1988.
- 5- Kelm MA.; Nair MG.; Strasburg GM.; Dewitt DL. Antioxidant and cyclooxygenase inhibitory phenolic compounds from ocimum sanctum linn. Phytomedicine, 7(1): 7-13, 2000.
- 6- Leung AY. encyclopedia of common natural ingredients used in food drugs and cosmetics, John Wiley & Sons. New York: USA, 200-50, 1980.
- 7- Llori M.; Sheteuol AO.; Omonig behin EA.; Adeneye AA. Antidiarrheal activities of ocimum gratissimum. J Diarrheal Dis Res, 14(4): 283-5, 1996.
- 8- McQuaid K. Dyspepsia. In: Feldman M.; Scharschmidt B.; Slesinger M. Gastrointestinal and liver disease. WB Saunders Company. Philadelphia: USA, 17-105, 1998.
- 9- Nyren O.; Adami HO.; Bates S.; Bergstrom R. Absence of benefit from antacids or cimetidine in non-ulcer dyspepsia. N Engl J Med, 314: 339-42, 1986.
- 10- Shoubo-Kristensen E.; Funch-Jensen P.; Kruse A.; Hanberg-Sorensen F.; et al. Controlled clinical trial with sucralfate in the treatment of macroscopic gastritis. Scand J Gastroenterol, 24: 716-20, 1989.
- 11- Singh S.; Majumdar DK. Effect of sanctum fixed oil on vascular permeability and leukocytes migration. Indian J Exp Biol, 37(11): 1136-8, 1999.
- 12- Talley NJ.; Drug treatment of functional dyspepsia. Scand J Gastroenterol (Suppl), 182: 47-50, 1991.
- 13- Talley NJ.; Stanghellini V.; Heading RC.; Koch KL.; et al. Functional gastroduodenal disorders. Gut, 45(2): 37-42, 1999.

- 14- Talley NJ.; Zinsmeister AR.; Schleck CD.; Melton LJ. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population based study. *Gastroenterology*, 102: 1252-65, 1992.
- 15- Talley NJ.; Holtman G. Approach to the patient with dyspepsia and related functional complaints. In: Yamada T. *Textbook of gastroenterology: From Lippincott Williams & Wilkins*. Philadelphia: USA, 3rd ed. 82-134, 1999.
- 16- Talley NJ.; McNeil D.; Hayden A.; Piper DW.; et al. Randomized, double-blind, placebo controlled crossover trial of cimetidine and pirenzepine in nonulcer dyspepsia. *Gastroenterology*, 91: 149-55, 1986.
- 17- Talley NJ.; Collin Jones D.; Nyreno KM. Functional dyspepsia a classification and guidelines for diagnosis and management. *Gastroenterology*, 4: 45-50, 1991.
- 18- Tina HI.; Tany AL.; Kate SA. *The herb societys complete medicinal herbal penelope* London: From Dorling Kinderley. New York: USA, 82: 125-9, 1995.
- 19- Veldhuyzen Van Zanten SJ.; Cleary C.; Talley NJ.; Peterson TC.; et al. Drug treatment of functional dyspepsia: a systemic analysis of trial methodology with recommendation for design of future trials. *Am J Gastroenterol*, 91: 660-73, 1996.
- 20- Veldhuyzen Van Zanten SJ. The role of treatment with proton pump inhibitors and anti-helicobacter therapy in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*, 96(10): 2811-22, 2001.