

## تأثیر زنیان (*Trachyspermum ammi*) بر سوءهاضمه عملکردی، شدت استئاتوز و آنزیم‌های کبدی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی: کار آزمایشی بالینی تصادفی شده دوسوکور

رسول شفیق زاده<sup>الف</sup>، سید مؤید علویان<sup>ب</sup>، حسن نامدار<sup>الف</sup>، محمد غلامی فشارکی<sup>ج</sup>، آسیه پورعصار<sup>د</sup>، سید سعید

اسماعیلی صابر<sup>الف\*</sup>

<sup>الف</sup> گروه طب سنتی ایرانی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

<sup>ب</sup> مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران

<sup>ج</sup> گروه آمار زیستی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

<sup>د</sup> گروه داروسازی سنتی، دانشکده طب سنتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

### چکیده

**سابقه و هدف:** کبد چرب غیرالکلی از بیماری‌های شایع در جهان است که شیوع آن در ایران از ۲۱/۵ تا ۳۱/۵ درصد گزارش شده و هنوز درمان قطعی برای آن مشخص نشده است. بذر زنیان یا اجواین در طب سنتی ایران به عنوان هضم‌کننده و مقوی کبد کاربرد داشته است. این مطالعه با هدف مقایسه تأثیر عصاره آبی بذر زنیان در مقایسه با دارونما در بهبود هضم معده و درمان بیماری کبد چرب غیرالکلی انجام شده است.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور، ۵۵ فرد مبتلا به کبد چرب غیرالکلی به‌طور تصادفی (تخصیص بلوک تصادفی) به دو گروه دریافت‌کننده دارو (۲۷ نفر) و دارونما (۲۸ نفر) تقسیم شدند. تمامی افراد دو گروه علاوه بر آموزش سبک زندگی و تغذیه، روزانه سه عدد کیسول ۵۰۰ میلی‌گرمی (زنیان یا دارونما) به مدت ۸ هفته دریافت کردند. سطوح آنزیم‌های کبدی، میزان استئاتوز کبد، سوءهاضمه و شدت آن و شاخص‌های تن‌سنجی در ابتدا و انتهای مطالعه تعیین شد. تجزیه و تحلیل آماری توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ انجام گرفت.

**یافته‌ها:** بیشتر بیماران (۷۲/۷ درصد) در گروه سنی ۳۰ تا ۵۰ سال قرار داشتند. هر دو گروه از نظر ویژگی‌های دموگرافیک با یکدیگر یکسان بودند. در انتهای ۸ هفته مداخله، سطح ALT ( $p < 0.001$ )، میزان استئاتوز کبدی ( $RR = 2.49, p = 0.033$ ) و شدت سوءهاضمه ( $p = 0.025$ ) در گروه دارو نسبت به دارونما بهبود معنی‌داری نشان داد. ولی علی‌رغم کاهش معنی‌دار سطح آنزیم AST در هر دو گروه، در بین دو گروه معنی‌دار نبود ( $p = 0.098$ ). وزن و شاخص توده بدنی (BMI) در انتهای مطالعه در هر دو گروه، دارو ( $p = 0.016$ ) و دارونما ( $p = 0.007$ ) کاهش معنی‌دار یافت اما نسبت دور کمر به باسن (WHR) فقط در گروه دارو کاهش معنی‌دار پیدا کرد ( $p = 0.011$ ).

**نتیجه‌گیری:** با توجه به اینکه مصرف کیسول زنیان در بهبود نسبی بیماری کبد چرب غیرالکلی مؤثر است، می‌توان استفاده از آن را در درمان بیماران مبتلا توصیه کرد.

**کلیدواژه‌ها:** زنیان، سوءهاضمه، آنزیم‌های کبد، کبد چرب غیرالکلی، طب سنتی ایران

تاریخ دریافت: آبان ۹۸

تاریخ پذیرش: دی ۹۸

### مقدمه:

(۴-۶). مزمن بودن، شیوع بالا، بار اقتصادی بالا (۷، ۸) و احتمال پیشرفت این بیماری به سمت سیروز و نارسایی کبدی (۹) اهمیت بررسی و درمان این بیماری را دوچندان می‌کند. از طرفی از نظر طب کلاسیک کبد چرب به صورت‌های مختلف می‌تواند با دستگاه گوارش ارتباط داشته باشد. نحوه تغذیه

کبد چرب غیرالکلی (Non-alcoholic Fatty Liver Disease) از بیماری‌های شایع کبد در جهان است که شیوع آن در ایران از ۲۱/۵ تا ۳۱/۵ درصد گزارش شده است (۳-۱). این بیماری به تجمع ۵ درصد تا ۱۰ درصد چربی در کبد افراد بدون سابقه مصرف الکل و یا مصرف بسیار کم اشاره می‌کند

غیرالکلی گزارش شده‌اند که از آن جمله می‌توان به شیرین‌بیان (*Glycyrriza glabra*)، زیره (*Cuminum cyminum*)، زرشک (*Berberis vulgaris*)، دارچین (*Cinnamomum zeylanicum*)، جلبک سبز (*Chlorella vulgaris*)، چای سبز (*Camelia sinensis*) (۱۷)، زنجبیل (*Zingiber officinale*) (۱۸)، عصاره گیاه کاسنی (*Cichorium intybus*) (۱۹) و کورکومین (*Curcumin*) (۲۰، ۲۱) و خارمریم (*Silybiom Marianum*) (۱۷، ۲۱، ۲۲) اشاره کرد. زنیان با نام علمی (*Carum*)

(*Trachyspermum ammi*) یا *copticum* گیاهی است از تیره چتریان، که به‌حالت خودرو در نواحی شرقی هند و همچنین ایران، افغانستان، پاکستان و مصر می‌روید (۲۳، ۲۴). در فارسی آن را نانخواه و به هندی اجواین (*Ajwain*) (۲۵) می‌گویند. در منابع طب سنتی ایران طبیعت آن را گرم و خشک دانسته و از آن به‌عنوان هضم‌کننده غذا، ضدنفخ و محلل ریاح، مقوی و گرم‌کننده معده و کبد سرد و پادزهر سموم یاد شده است (۲۵-۲۷). در مطالعات جدید نیز با توجه به وجود مقدار زیاد تیمول و اجزاء دیگر در اسانس آن خواص آنتی‌اکسیدانی، ضد میکروبی، ضدقارچی، ضداسپاسم، بادشکن (۲۸) و ضدسرطانی (۲۴) برای آن برشمرده‌اند. با توجه به خواص یادشده، زنیان می‌تواند با بهبود هضم معده و اثر تقویتی بر کبد در درمان کبد چرب مؤثر باشد.

علاوه بر این تا کنون درمان سوءهاضمه به‌عنوان یک رویکرد درمانی برای کبد چرب غیرالکلی مطرح نشده است. هدف از این مطالعه بررسی اثرات مصرف عصاره آبی بذر زنیان، به‌عنوان یک محصول طب سنتی ایران، در تغییر پارامترهای بیوشیمیایی (شامل آنزیم‌های کبدی، لیپید سرم) و میزان چربی کبد به‌عنوان نتیجه اولیه و تغییر پارامترهای تن‌سنجی و بهبود شدت سوءهاضمه به‌عنوان نتیجه ثانویه در بیماران NAFLD پس از ۸ هفته درمان است.

### مواد و روش‌ها:

#### روش‌های انجام پژوهش

مطالعه حاضر، یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور است که در سال ۱۳۹۷ در شهر اصفهان (ایران) بر روی

مانند استفاده از مواد غذایی پرچرب و پرکالری و فست‌فودها، کاهش مصرف غذاهای فیبردار یکی از این موارد است (۱۰). همچنین اخیراً توجه زیادی به نقش عفونت هلیکوباکتریلوری به‌عنوان یک ریسک فاکتور ایجاد NAFLD جلب شده است (۱۱). در برخی مطالعات نیز شواهدی برای نقش میکروبیوم روده‌ای در پاتوژنز کبد چرب غیرالکلی را مطرح کرده‌اند (۱۲). البته در مطالعات فوق کمتر در مورد نقش اختلال هضم معده در کبد چرب صحبت شده است.

اما از طرف دیگر ارتباط اختلالات گوارشی با بیماری‌های کبدی در طب سنتی ایران توسط دانشمندانی مانند ابن‌سینا به‌وضوح بیان شده است. آنان معتقد بودند که در بدن هر فرد، مواد غذایی مصرف شده پس از طی مراحل هضم اول در معده و روده و هضم دوم در کبد، تبدیل به مواد سیالی به نام اخلاط چهارگانه (خون، بلغم، صفرا، سودا) شده و سپس در اثر هضم سوم در عروق و هضم چهارم در اعضاء، جزئی از ساختمان بدن را تشکیل می‌دهند. در واقع معده به‌عنوان عضو مهم دخیل در هضم، ماده اولیه را با کیفیت لازم در اختیار کبد قرار می‌دهد و در صورتی که هضم معده با اختلال روبه‌رو شود بقیه اعضاء دخیل در انجام سایر مراحل هضم‌های چهارگانه مثل کبد، عروق و بافت‌ها هم نمی‌توانند از ماده اولیه خوبی برای انجام سایر مراحل هضمی استفاده کرده و دچار ضعف و نقص عملکرد می‌شوند (۱۳). بنابراین، این فرضیه شکل می‌گیرد که سوءمزاج (تغییر در کیفیت طبیعی عضو) معده به‌دلیل ایجاد اختلال هضم در این عضو می‌تواند نقش مهمی در ایجاد کبد چرب داشته و در صورت درمان معده، این امکان وجود دارد که بهبود هضم، نقش بسیار مهم و مؤثری در درمان آن داشته باشد. از آنجا که سودمندی و ایمنی درمان دارویی کبد چرب غیرالکلی تا کنون نامعلوم باقی مانده است (۱۴-۱۶)، لازم است که برای کاهش NAFLD و جلوگیری از پیشرفت آن داروهای جدیدی مورد مطالعه قرار گیرند. اخیراً استفاده از داروهای گیاهی به‌دلیل سهولت دسترسی و عوارض جانبی کمتر برای کنترل یا درمان بیماری‌ها رو به افزایش است. در مطالعات مختلف، داروهای گیاهی متنوعی در درمان کبد چرب

ساخته و از شرکت‌کنندگان خواسته شد تا بر اساس دستورالعمل یکسان، سه بار در روز و نیم ساعت بعد از غذا با یک فنجان آب گرم و به مدت ۸ هفته مصرف کنند. بیماران هر سه هفته جهت کنترل مصرف صحیح دارو و ارزیابی عوارض احتمالی (علائم گوارشی، پوستی، ...) ویزیت می‌شدند. برای تمامی شرکت‌کنندگان در ابتدا و انتهای مطالعه، شاخص‌های آنتروپومتریک شامل وزن، قد، دور کمر و دور باسن اندازه‌گیری و نمایه توده بدنی (BMI) و نسبت دور کمر به دور باسن (WHR) محاسبه و ثبت شد. به منظور کاهش خطای اندازه‌گیری، کلیه اندازه‌گیری‌ها توسط یک محقق صورت پذیرفت. ابتدا به سوءهاضمه عملکردی با پرسش‌نامه ROME III در تمام بیماران و شدت سوءهاضمه با پرسش‌نامه LEEDS در بیماران مبتلا به سوءهاضمه تکمیل شد. همچنین در تمام بیماران آزمایش‌های قند خون ناشتا، آنزیم‌های کبدی (AST، ALT، ALKP)، پروفایل چربی (HDL، LDL، CHOL، TG) در ابتدا و انتهای مطالعه ارزیابی شد. در نهایت سونوگرافی کبد پس از ۸ هفته درمان به منظور بررسی تغییرات احتمالی توسط سونوگرافیست اولیه انجام شد. لازم به ذکر است که سونوگرافی کبد در هر دو نوبت توسط دستگاه سونوگرافی Alpinion E-CUBE 15 EX ساخت کشور کره انجام شد. همچنین از بیماران درخواست شد در صورت مشاهده هر نوع عارضه جانبی از داروها آن را یادداشت و به محققان اطلاع دهند. پرسش‌نامه ROME III که در این تحقیق برای بررسی وجود یا عدم وجود سوءهاضمه به کار رفته است پرسش‌نامه‌ای است که توسط بورد موسسه ROME به منظور تشخیص اختلالات عملکردی گوارشی ارائه شده است. آخرین نسخه آن در سال ۱۹۹۹ توسط گروهی از صاحب‌نظران در حیطه اختلالات گوارشی انتشار یافته و در تحقیقات مختلف مورد ارزیابی و تأیید قرار گرفته است. (۲۹، ۳۰). پرسش‌نامه leeds نیز به منظور بررسی شدت سوءهاضمه استفاده شد که در آن امتیازهای ۱ تا ۱۲ سوءهاضمه خفیف، ۱۳ تا ۲۴ متوسط، ۲۵ تا ۳۶ شدید، ۳۷ تا ۴۸ خیلی شدید را نشان می‌دهد. روایی و پایایی این پرسش‌نامه در مطالعات قبلی تأیید شده است (۳۱). این مطالعه در تاریخ ۹۶/۱۰/۱۸ و با کد

بیماران مراجعه‌کننده به یک مرکز درمانی که بر اساس سونوگرافی مبتلا به کبد چرب غیرالکلی درجه ۱ تا ۳ بودند انجام پذیرفت. شرایط ورود به مطالعه عبارت از: تمایل به شرکت در مطالعه، سن بالای ۱۸ سال، ابتلا به کبد چرب غیرالکلی بر اساس سونوگرافی کبد، عدم ابتلا به بیماری‌های دیابت، سیروز، اختلال روانی آشکار، نارسایی قلبی، نارسایی کبدی، نارسایی کلیوی، بیماری انسدادی مزمن ریه، نئوپلاسم‌ها و عدم سابقه مصرف داروهای مؤثر بر آنزیم‌های کبدی در ۶ ماه اخیر، عدم مصرف مواد مخدر و الکل و عدم بارداری و شیردهی بودند. همچنین عدم تمایل بیمار به ادامه شرکت در طرح، حاملگی در زمان مطالعه، بروز هر گونه عدم تحمل به دارو، نیاز بیمار به مداخلات دیگر و همچنین جراحی و یا بستری طولانی مدت به عنوان شرایط خروج از مطالعه در نظر گرفته شد. در این مطالعه از بیمارانی که پس از سونوگرافی کبد توسط سونوگرافیست مرکز درمانی مورد پژوهش، مبتلا به کبد چرب غیرالکلی شناخته می‌شدند دعوت شد تا در پژوهش شرکت کنند. ابتدا توضیحات کامل در ارتباط با اهداف، فواید و عوارض جانبی احتمالی پژوهش، به تمامی شرکت‌کنندگان ارائه و از شرکت‌کنندگانی که دارای معیارهای ورود به مطالعه بوده و تمایل به همکاری داشتند فرم رضایت آگاهانه اخذ شد. از بین ۷۳ نفر بیماری که در این طرح ثبت‌نام کردند ۶۰ نفر حائز معیارهای ورود شده و در نهایت با خروج ۳ نفر از گروه مداخله و ۲ نفر از گروه کنترل، ۵۵ نفر وارد آنالیز نهایی شدند. پس از انتخاب بیماران، آن‌ها به صورت تصادفی (تخصیص بلوک تصادفی) در دو گروه ۳۰ نفره شامل گروه آزمودنی و گروه کنترل قرار داده شدند. به گروه آزمودنی عصاره آبی بذر زنیان در کپسول‌های ۵۰۰ میلی‌گرمی و به گروه کنترل، دارونما به صورت آرد نشاسته ذرت در کپسول‌هایی با همان شکل و رنگ و با دوز معادل دوز دارو تجویز شد همچنین به هر دو گروه جهت تغییر سبک زندگی (Life style)، توصیه‌های غذایی عام و مربوط به سلامت کبد از نظر طب ایرانی و انجام ورزش به صورت پیاده‌روی به مدت نیم ساعت در روز و پنج روز در هفته داده شد. داروهای مورد نظر به صورت کبدی‌شده بدون ذکر نام دارو و هم‌شکل توسط داروساز

IR.Shahed.REC.1396.82 در کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه شاهد به تصویب رسید و در تاریخ ۹۶/۱۲/۲۰ و با کد IRCT20171102037178N2 در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران تأیید و ثبت شد.

### نحوه آماده‌سازی دارو و دارونما

در این مطالعه زنیان به صورت بذر گیاه از مرکز عمده‌فروشی گیاهان دارویی خریداری و پس از شناسایی و تأیید نام علمی با کد هرباریومی (۱۶۲۸) در هرباریوم دانشکده داروسازی دانشگاه تهران به ثبت رسید. دارو به صورت عصاره آبی از بذر زنیان و دارونما به صورت آرد نشاسته ذرت توسط داروساز در آزمایشگاه دانشکده داروسازی دانشگاه تهران تهیه و در فرم کپسول‌های ۵۰۰ میلی‌گرمی هم‌شکل و هم‌رنگ ساخته شد. به طوری که کپسول‌های دارو حاوی ۱۷۰ میلی‌گرم عصاره آبی زنیان بوده و بر اساس میزان توتال فنل استاندارد شد. محتوی فنلی هر کپسول بر مبنای گالیک اسید برابر ۲۸/۵۹ میلی‌گرم در هر گرم پودر داخل کپسول گزارش شد.

### آنالیز آماری و حجم نمونه

در این مطالعه از آمار توصیفی (میانگین، انحراف معیار، همبستگی، فراوانی و نسبت) و آمار استنباطی (آزمون کای اسکور، تی تست مستقل، آزمون من‌ویتنی، ANOVA تکراری و آزمون فریدمن) متناسب با نرمال بودن و یا نبودن متغیر پاسخ با استفاده از آزمون K-S انجام شد. در این مطالعه نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ و سطح معنی‌دار ۵ درصد به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. همچنین به منظور تخمین حجم نمونه با در نظر گرفتن،  $\alpha = 0.05$ ،  $\beta = 0.1$  و  $d = 0.93$  با استفاده از فرمول  $n = 2 \left( Z_{\frac{\alpha}{2}} + Z_{\beta} \right)^2 / d^2$  تعداد ۲۵ نمونه محاسبه شد. با احتساب ۲۰ درصد ریزش نمونه، تعداد ۵ نمونه به این تعداد اضافه شد. در نهایت در این مطالعه در هر گروه ۳۰ نمونه در نظر گرفته شد.

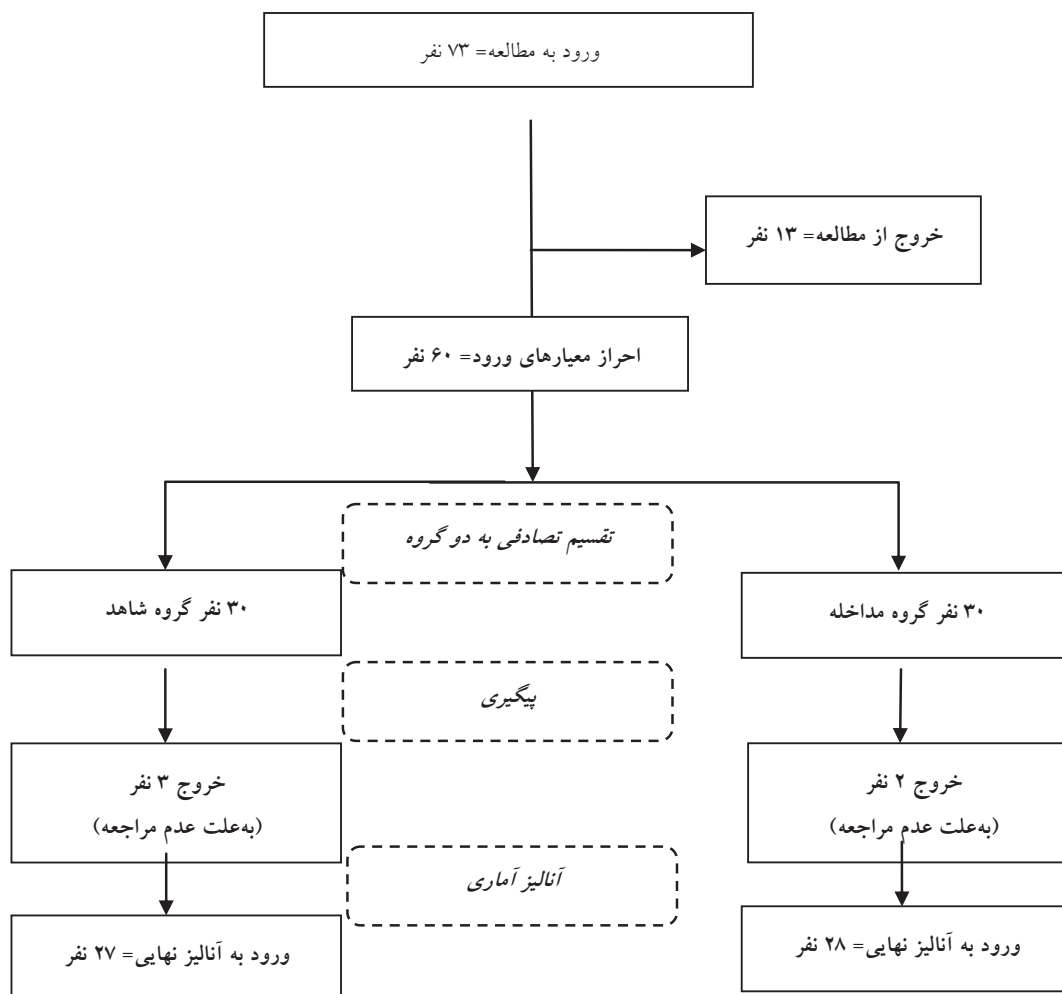
### یافته‌ها:

در این مطالعه ۷۳ نفر وارد مطالعه شدند که از این تعداد ۶۰ نفر شرایط ورود به مطالعه را کسب کردند، که ۳۰ نفر کپسول حاوی زنیان (گروه آزمودنی) و ۳۰ نفر کپسول حاوی

دارونما (گروه شاهد) دریافت کردند و در نهایت ۵۵ نفر (شامل ۲۷ نفر گروه دارو و ۲۸ نفر گروه دارونما) تا انتهای مطالعه باقی ماندند (شکل ۱). هیچ تفاوت معنی‌داری بین شاخص‌های دموگرافیک، وزن، BMI، دور کمر، WHR، شدت سوءهاضمه، آنزیم‌های کبدی، تری‌گلیسرید و قند ناشتای خون و شدت استئاتوز کبد، بین دو گروه در شروع مطالعه دیده نشد. در این مطالعه میانگین سنی بیماران ۴۰/۲ سال است که در بیشتر مطالعه‌های قبلی نیز در همین حدود بوده است (۳۲). بر پایه اطلاعات جدول ۱، در گروه دارو (مداخله)، ۲۱ نفر (۷۷/۸ درصد) مرد و ۶ نفر (۲۲/۲ درصد) زن و در گروه دارونما (شاهد) ۱۸ نفر (۶۴/۳ درصد) مرد و ۱۰ نفر (۳۵/۷ درصد) زن حضور داشتند. همچنین اطلاعات سنی بیماران در پنج گروه طبقه‌بندی شد که بیشتر بیماران (۷۲/۷ درصد) در گروه سنی ۳۰ تا ۵۰ سال قرار داشتند. در جدول ۲ میانگین و انحراف معیار شاخص‌های آنترپومتریک شامل وزن، دور کمر، شاخص توده بدنی (BMI) و نسبت دور کمر به دور باسن (WHR) و نمره شدت سوءهاضمه در قبل از مطالعه و انتهای مطالعه نمایش داده شده است.

بر اساس نتایج این جدول می‌توان مشاهده کرد که مقدار وزن و BMI در انتهای مطالعه در هر دو گروه، دارو ( $p=0.016$ ) و دارونما ( $p=0.007$ ) کاهش معنی‌دار یافت اما WHR (نسبت دور کمر به باسن) فقط در گروه دارو کاهش معنی‌داری پیدا کرد ( $p=0.011$ ) ولی در گروه دارونما تغییری نداشت. همچنین نمره لیدز در انتهای مطالعه مشخص می‌کند که شدت سوءهاضمه در هر دو گروه کاهش معنی‌داری داشته ( $p=0.001$ ) که این کاهش در گروه دارو به طور معنی‌داری بیشتر بوده است ( $p=0.025$ ).

طبق داده‌های جدول ۳، AST و ALKP در انتهای مطالعه، در هر دو گروه دارو و دارونما کاهش معنی‌داری داشت ( $p=0.002$ ) که البته این تغییر در بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $p=0.098$ ) ولی آنزیم کبدی ALT تنها در گروه مداخله دارای کاهش معنی‌دار بود ( $p=0.001$ ).



شکل ۱. فلوجارت پژوهش و نحوه تخصیص نمونه‌ها به دو گروه مداخله و شاهد

جدول ۱: توزیع فراوانی جنس و سن در دو گروه دارو و دارونما

p-value	گروه دارونما (۲۸ نفر)		گروه دارو (۲۷ نفر)			
	درصد	تعداد	درصد	تعداد		
۰/۵۰۲	۶۴/۳	۱۸	۷۷/۸	۲۱	مرد	جنس
	۳۵/۷	۱۰	۲۲/۲	۶	زن	
۰/۵۱۷	۳/۶	۱	۳/۷	۱	<۲۰	سن (سال)
	۰	۰	۱۴/۸	۴	۲۰-۲۹	
	۴۶/۴	۱۳	۳۳/۳	۹	۳۰-۳۹	
	۳۲/۱	۹	۳۳/۳	۹	۴۰-۴۹	
	۱۷/۹	۵	۱۴/۸	۴	>۵۰	

مقدار  $p$  با استفاده از آزمون مجذور کای محاسبه شد.

جدول ۲: بررسی شاخص‌های دموگرافیک و آنتروپومتریک در دو گروه در ابتدا و انتهای مطالعه

p-value2	p-value1	Diff	بعد از مداخله		قبل از مداخله		گروه	متغیرها
			انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین		
***	***	***	***	***	۴/۲۸	۳۹/۲۷	دارو	سن
***	***	***	***	***	۰/۷۰	۴۱/۶۰	دارونما	
***	***	***	***	***	۰/۵۱۷	<b>p-value</b>		
***	***	***	***	***	۱۲/۰۲	۱۷۲/۱۴	دارو	قد
***	***	***	***	***	۵/۶۵	۱۶۸/۹۲	دارونما	
***	***	***	***	***		<b>p-value</b>		
۰/۰۰۸	۰/۰۰۱	-۱/۶۵	۱۵/۱۱	۸۹/۲۷	۱۵/۷۶	۹۰/۹۲	دارو	وزن
	۰/۰۰۱	-۱/۳۶	۱۲/۴۰	۸۳/۳۹	۱۲/۲۰	۸۴/۷۵	دارونما	
			۰/۰۶۲	<b>p-value</b>	۰/۰۹۲	<b>p-value</b>		
۰/۰۴۷	۰/۰۱۶	-۰/۵۵	۳/۹۷	۳۰/۰۴	۴/۱۶	۳۰/۵۹	دارو	شاخص توده بدن BMI
	۰/۰۰۷	-۰/۳۷	۳/۸۸	۲۹/۴۰	۳/۹۸	۲۹/۷۷	دارونما	
			۰/۵۳۹	<b>p-value</b>	۰/۸۰۴	<b>p-value</b>		
۰/۰۰۱>	۰/۰۱۱	-۰/۰۲	۰/۰۴	۰/۹۴	۰/۰۵	۰/۹۶	دارو	دور کمر / دور باسن WHR
	۰/۵۹۰	۰/۰۰	۰/۰۴	۰/۹۳	۰/۰۵	۰/۹۳	دارونما	
			۰/۰۴۶	<b>p-value</b>	۰/۵۲۸	<b>p-value</b>		
۰/۶۹۹	۰/۰۰۱	-۲/۶۳	۸/۰۲	۱۰۳/۰۷	۸/۵۰	۱۰۵/۷۰	دارو	دور کمر
	۰/۱۳۴	-۰/۳۹	۱۰/۰۴	۱۰۰/۸۹	۱۰/۱۱	۱۰۱/۲۸	دارونما	
			۰/۲۷۰	<b>p-value</b>	۰/۲۲۵	<b>p-value</b>		
۰/۰۲۵	۰/۰۰۱	-۱۳/۶۱	۱۱/۵۴	۹/۶۸	۱۱/۴۳	۲۳/۳۰	دارو	شدت سوءهاضمه (لیدز)
	۰/۰۰۱	-۸/۶۷	۹/۷۸	۱۰/۸۹	۸/۹۶	۱۹/۵۶	دارونما	
			۰/۰۹۲	<b>p-value</b>	۰/۶۰۲	<b>p-value</b>		

SD: انحراف معیار p-value1 بر اساس آزمون تی زوجی یا ویلکاکسون و p-value2 بر اساس آزمون تی مستقل یا من ویتنی است.

در گروه دارو نسبت به گروه دارونما است. به طوری که در پایان مداخله، کاهش در شدت استئاتوز کبدی در گروه دارو بیش از دو برابر (۴۴ درصد در مقابل ۱۷/۹ درصد) نسبت به گروه دارونما بود.

در مورد سایر آزمایش‌ها (قند ناشتا، فایل چربی و ...) تغییرات معنی‌دار نبودند. نتایج بیشتر (جدول ۴) نشان‌دهنده بهبود نتایج سونوگرافی (RR=2.49, p-value=0.033) و همچنین بهتر شدن سوءهاضمه (RR=2.19, p-value=0.044)

جدول ۳: میانگین میزان آنزیم‌های کبدی، تری‌گلیسرید و قند ناشتا در دو گروه در ابتدا و انتهای مطالعه

p-value2	p-value1	Diff	بعد از مداخله		قبل از مداخله		گروه	متغیرها
			انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین		
۰/۰۹۸	۰/۰۰۲	-۷/۷۷	۱۴/۵۲	۳۰/۹۵	۲۳/۹۹	۳۸/۷۲	دارو	AST
	۰/۰۰۲	-۴/۵۵	۷/۱۱	۳۲/۷۶	۱۰/۳۱	۳۷/۳۱	دارونما	
			۰/۲۰۳	<b>p-value</b>	۰/۴۵۶	<b>p-value</b>		
۰/۰۰۱<	۰/۰۰۱	-۱۵/۰۲	۲۹/۷۰	۴۷/۴۰	۴۵/۸۴	۶۲/۴۳	دارو	ALT
	۰/۲۳۱	-۴/۶۰	۱۶/۹۳	۵۷/۸۵	۲۳/۰۲	۶۲/۴۵	دارونما	
			۰/۰۱۶	<b>p-value</b>	۰/۳۵۹	<b>p-value</b>		
۰/۸۵۸	۰/۰۲۱	۲۵/۰۰	۵۶/۱۴	۲۴۷/۹۸	۶۴/۴۲	۲۲۲/۹۸	دارو	ALKP
	۰/۰۰۱	۲۷/۷۹	۴۵/۹۴	۲۴۹/۲۵	۴۸/۱۰	۲۲۱/۴۶	دارونما	
			۰/۹۴۵	<b>p-value</b>	۰/۹۳۱	<b>p-value</b>		
۰/۰۰۶	۰/۱۶۰	۳/۰۴	۹/۹۹	۹۵/۳۷	۱۱/۵۰	۹۲/۲۳	دارو	FBS
	۰/۰۴۴	-۲/۵۸	۹/۵۵	۹۴/۲۳	۹/۲۳	۹۶/۸۱	دارونما	
			۰/۶۶۷	<b>p-value</b>	۰/۱۱۶	<b>p-value</b>		
۰/۱۲۱	۰/۷۵۱	-۲/۳۱	۸۸/۸۶	۱۶۷/۴۴	۷۹/۵۷	۱۶۹/۷۵	دارو	TG
	۰/۲۴۱	۶/۲۲	۵۳/۰۱	۱۷۷/۱۵	۵۷/۸۹	۱۷۰/۹۳	دارونما	
			۰/۶۲۳	<b>p-value</b>	۰/۹۵۰	<b>p-value</b>		

SD: انحراف معیار. p-value1 بر اساس آزمون تی زوجی یا ویلکاکسون و p-value2 بر اساس آزمون تی مستقل یا من‌ویتنی است.

جدول ۴: تغییرات میزان استئاتوز کبدی و سوءهاضمه در ابتدا و انتهای مطالعه

RR 95% CI	p-value	بدون تغییر		کاهش		گروه	متغیرها
		درصد	تعداد	درصد	تعداد		
۲/۴۹ ۱/۰۱), (۶/۱۱)	۰/۰۳۳	درصد	تعداد	درصد	تعداد	دارو	میزان استئاتوز کبد
		۵۵/۶	۱۵	۴۴/۴	۱۲	دارونما	در سونوگرافی
۲/۱۹ ۱/۰۶), (۴/۵۲)	۰/۰۴۴	درصد	تعداد	درصد	تعداد	دارو	پرسشنامه سوءهاضمه (ROME III)
		۵۲/۶۴	۱۰	۴۷/۳۶	۹	دارونما	

## بحث:

با توجه به اطلاعات جستجو شده، پژوهش حاضر نخستین مطالعه‌ای است که اثرات مصرف عصاره آبی بذر زنیان، به‌عنوان یک محصول طب سنتی ایران را بر آنزیم‌های کبدی و میزان استئاتوز کبد در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی با رویکرد به سوءهاضمه مورد بررسی قرار داده است. این بررسی نشان داد که مصرف زنیان خوراکی به مدت ۲ ماه می‌تواند موجب کاهش معنی‌داری در متغیرهای WHR، BMI، ALT، AST میزان استئاتوز کبد در سونوگرافی و سوءهاضمه و شدت آن شود.

طبق نظر دانشمندان طب سنتی ایران همچون ابن‌سینا، وجود اختلال در عملکرد (سوءمزاج) کبد می‌تواند ناشی از بیماری در عضو کبد و یا اعضاء مجاور آن مثل معده باشد (بیماری مشارکتی) و سوءمزاج معده (به‌طور عمده سوءمزاج سرد) با اختلال در هضم معدی می‌تواند موجب ضعف و نقص عملکرد در کبد شده (۳۳، ۳۴) که یکی از موارد بروز و نمود آن کبد چرب است. با این استدلال این امکان وجود دارد که با درمان سوءمزاج معده و سوءهضم بتوان در بهبود بیماران کبد چرب غیرالکلی اقدام مؤثری انجام داد. امتیازی و همکاران در مطالعه‌ای با استفاده از منابع معتبر طب سنتی ایران و نیز استفاده از شواهد بالینی، نشان دادند که ضعف هضم معده ناشی از سوءمزاج‌های مختلف می‌تواند نقش مهمی در ایجاد اختلال‌های بیوشیمیایی خون از جمله هیپرکلسترولمی داشته و ارگان هدف در درمان این بیماران معده است (۳۵). همچنین در یک مطالعه مقطعی توسط فروتن و همکاران که با هدف بررسی فراوانی و عوامل مرتبط با سنگ کیسه صفرا در افراد دارای سوءهاضمه عملکردی انجام شده، ۱۹۵ بیمار مبتلا به سوءهاضمه عملکردی توسط سونوگرافی شکم مورد ارزیابی قرار گرفتند، که یکی از نتایج این پژوهش وجود کبد چرب غیرالکلی در ۶۷ درصد از آن‌ها بوده است (۳۶). لازم به ذکر است که در مطالعه حاضر از ۵۵ نفر مراجعه‌کننده مبتلا به کبد چرب ۷۸/۱۸ درصد (۴۳ نفر) سوءهاضمه داشتند.

همچنین بذر زنیان بیش از هزار سال قبل، توسط مردم کشورهای مختلف مانند هند، مصر و ایران به‌عنوان افزودنی و طعم‌دهنده در نان و غذاها، مصرف و توسط پزشکان طب سنتی ایران به‌عنوان دارو در درمان بیماری‌های گوارشی و موارد دیگر تجویز می‌شده است (۲۵، ۳۷). بوعلی سینا در کتاب *القانون فی الطب* زنیان را جهت تسکین تهوع و درمان معده رطوبی و کبد و معده سرد مفید دانسته (۳۸) و حکیم هروی در قدیمی‌ترین کتاب طب فارسی به نام *الابنیه عن الحقائق الادویه* از آن به‌عنوان پاک‌کننده اندام‌های باطنی و تسکین‌دهنده دل‌درد یاد کرده است (۳۹). همچنین در منابع طب سنتی ایران زنیان، به‌عنوان محلل ریح، بازکننده انسدادها، مقوی کبد و معده، ضدنفخ و آروغ، ضداستفراغ، پادزهر سموم و هضم‌کننده غذا معرفی شده است (۲۶، ۲۷).

اکنون نیز ثابت شده است که زنیان می‌تواند با افزایش ترشح اسید معده و اسیدهای صفراوی و فعالیت آنزیم‌های گوارشی، تقویت ترشح آنزیم لیپاز و آمیلاز از لوزالمعده و همچنین کاهش زمان عبور غذا از سیستم گوارش باعث تقویت هضم غذا در معده و روده و رفع سوءهاضمه شود (Digestive stimulant activity) (۲۵، ۴۰). همچنین در مطالعه‌های بالینی متعدد بر روی مدل انسانی و حیوانی خواص آنتی‌اکسیدانی (Antioxidant)، ضدالتهابی (Anti-inflammatory) (۴۱)، ضد میکروبی (Anti-microbial) (۴۲)، ضد هیستامینی (Anti-histaminic)، ضدقارچی (Antifungal) (۴۳)، ضد اسپاسم (Antispasmodic) (۴۴)، ضدنفخ و بادشکن (Carminative)، ضد اسهال (Anti-diarrhea) (۴۵، ۴۶)، محافظ کبد (Hepatoprotective) (۴۷) و ضدسرطانی (۲۴) برای آن بر شمرده‌اند. در مطالعه یزدیان و همکاران، ۳۷ بیمار مبتلا به نفخ شکم در دو گروه به مدت یک ماه روزانه ۱/۵ گرم بذر زنیان و یا دارونما را به شکل کپسول‌های ۵۰۰ میلی‌گرمی دریافت کردند. نتیجه این تحقیق نشان داد که تخم زنیان اثر تسکین‌بخشی بر علائم ناشی از نفخ شکمی در بیماران مبتلا به این عارضه دارد (۴۸). در مطالعه عظیمی و همکاران تأثیر



مطالعه‌های فوق توجهی به اثر معده‌ای داروهای فوق نشده است اما احتمال اینکه یکی از علل تأثیر مثبت بعضی از آن‌ها، بهبود هضم معده بوده هم وجود دارد که پیشنهاد می‌شود در مطالعه‌های بعدی مدنظر محققان قرار گیرد. در پایان از نقاط قوت این مطالعه می‌توان به دوسوکور بودن، تخصیص تصادفی، حجم نمونه مناسب اشاره کرد.

### نتیجه‌گیری:

با توجه به اینکه مصرف کپسول زنیان به مدت ۸ هفته باعث تأثیر مطلوب بر سوءهاضمه عملکردی و همچنین بهبود نسبی بیماری کبد چرب غیرالکلی به صورت کاهش سطوح سرمی آنزیم‌های کبدی و شدت استئاتوز در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی شده می‌توان مصرف کپسول زنیان را برای بهبود بیماران مبتلا توصیه کرد.

### تشکر و قدردانی:

در نهایت از آقای دکتر علیرضا صادق مظاهری که زحمت انجام سونوگرافی بیماران را بر عهده گرفتند و همچنین مسئولان و کارکنان محترم درمانگاه صاحب‌الزمان اصفهان به علت همکاری در انجام این پژوهش، تشکر و قدردانی می‌شود.

داروی سنتی ایرانی مرکب از کرفس و بذر زنیان بر شدت و فراوانی علائم در ۱۵۰ بیمار مبتلا به سوءهاضمه عملکردی در سه گروه بررسی شد که بهبود علائم به‌طور معنی‌داری در گروه داروی مرکب بیشتر بود (۴۹).

همچنین علاوه بر دخالت عوامل زمینه‌ای مختلف در بروز کبد چرب مانند افزایش وزن بدن و چاقی، اختلال‌های متابولیکی و اختلال در متابولیسم چربی‌ها، تغذیه نامناسب و بی‌تحرکی (۵۰)، عواملی مثل عفونت با هلیکوباکتریلوری (۵۱-۵۴)، و میکروبیوزیس روده‌ای (۵۵، ۵۶) را نیز در ایجاد کبد چرب غیرالکلی مؤثر دانسته‌اند. که با توجه به اثر آنتی‌باکتریال زنیان (۴۲، ۵۷) و تأثیر مثبت آن در تعدیل میکروب‌های روده‌ای (۵۸) می‌تواند در درمان کبد چرب مؤثر باشد. همچنین زنیان با خاصیت هپاتوپروتکتیو (۴۷، ۵۹) و اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی (۴۱، ۶۰) خود می‌تواند در جلوگیری از پیشرفت بیماری مؤثر باشد (۶۱).

با وجود اینکه مطالعه مشابهی در مورد اثر زنیان بر کبد چرب در مطالعه‌های قبلی موجود نیست اما چندین پژوهش بالینی در مورد بررسی اثر داروهای گیاهی مانند شیرین‌بیان، زیره، زرشک، دارچین، جلبک سبز، چای سبز، خارمریم، زنجبیل، عصاره گیاه کاسنی و کورکومین (۱۷-۲۰) در درمان کبد چرب طراحی و انجام شده که البته علی‌رغم اینکه در

## References:

1. Jamali R, Khonsari M, Merat S, Khoshnia M, Jafari E, Kalhori AB, Abolghasemi H, Amini S, Maghsoudlu M, Deyhim MR, Rezvan H. Persistent alanine aminotransferase elevation among the general Iranian population: prevalence and causes. *World Journal of Gastroenterology*. 2008;14(18):2867-71.
2. Sohrabpour AA, Rezvan H, Amini-Kafiabad S, Dayhim MR, Merat S, Pourshams A. Prevalence of nonalcoholic steatohepatitis in Iran: A population based study. *Middle East Journal of Digestive Diseases*. 2010;2(1):14-9.
3. Lankarani KB, Ghaffarpasand F, Mahmoodi M, Lotfi N, Zamiri N, Heydari ST, Fallahzadeh MK, Maharlouei N, Babaeinejad M, Mehravar S, Geramizadeh B. Nonalcoholic fatty liver disease in southern Iran: A population based study. *Hepatitis Monthly*. 2013;13(5).
4. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, Durmaz O, Lacaille F, McLin V, Nobili V. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: Position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012;54(5):700-13.
5. Festi D, Colecchia A, Sacco T, Bondi M, Roda E, Marchesini G. Hepatic steatosis in obese patients: Clinical aspects and prognostic significance. *Obesity Reviews*. 2004;5(1):27-42.
6. Mensink RP, Plat J, Schrauwen P. Diet and nonalcoholic fatty liver disease. *Current Opinion in Lipidology*. 2008;19(1):25-9.
7. Baumeister SE, Völzke H, Marschall P, John U, Schmidt CO, Flessa S, Alte D. Impact of fatty liver disease on health care utilization and costs in a general population: A 5-year observation. *Gastroenterology*. 2008;134(1):85-94.
8. Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007;86(2):285-300.
9. Savadkouhi F, Hosseini TS, Shahabi NS. The frequency of fatty liver in sonography of patients without liver diseases background and its correlation with blood cholesterol and triglyceride. 2003:177-183.
10. Lomonaco R, Sunny NE, Bril F, Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease: Current issues and novel treatment approaches. *Drugs*. 2013;73(1):1-14.
11. Cheng DD, He C, Ai HH, Huang Y, Lu NH. The possible role of *Helicobacter pylori* infection in non-alcoholic fatty liver disease. *Frontiers in Microbiology*. 2017 May 10;8:743.
12. Ma J, Zhou Q, Li H. Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease: Insights on mechanisms and therapy. *Nutrients*. 2017;9(10):1124.
13. Avicenna. *Al-Qanun fi al-Tibb* (The Canon of Medicine). Beirut: Dar al-Ehya al-Turath al-Arabi; 2005. 1:33-40. [In Arabic].
14. Duvnjak M, Gomerčić M, Tomašić V, Duvnjak LS, Baršić N, Lerotić I. Therapy of nonalcoholic fatty liver disease: current status. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2009;60(S7):57.
15. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, Fava JL, Wing RR. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51(1):121-9.
16. Zelber-Sagi S, Ratzu V, Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: An overview of the epidemiological evidence. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2011;17(29):3377.
17. Nikkhajoei M, Choopani R, Tansaz M, Heydarirad G, Hashem-Dabaghian F, Sahranavard S. Herbal medicines used in treatment of nonalcoholic fatty liver disease: A mini-review. *Galen Medical Journal*. 2016;5(3):107-13.
18. Rahimlou M, Yari Z, Hekmatdoost A, Alavian Z, Keshavarz A. Effect of ginger supplementation on liver enzymes, hepatic fibrosis and steatosis in nonalcoholic fatty liver disease: A double blind randomized-controlled clinical trial. *Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology*. 2016;11(2):1-8.

19. Hasani A, Ansari R, Mazani A. Effect of 8 weeks of aerobic training and using chicory extractive supplementation on serum levels of ALT and AST enzymes in women with fatty liver. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*. 2016;19(10):1-8.
20. Moradi KB, Azarbajehani MA, Peeri M, Matinhomae H. Effect of curcumin supplementation and resistance training in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Medicinal Plants*. 2016;15(60):161-72.
21. Salomone F, Godos J, Zelber-Sagi S. Natural antioxidants for non-alcoholic fatty liver disease: molecular targets and clinical perspectives. *Liver International*. 2016;36(1):5-20.
22. Cacciapuoti F, Scognamiglio A, Palumbo R, Forte R, Cacciapuoti F. Silymarin in non alcoholic fatty liver disease. *World journal of hepatology*. 2013; 5(3), 109.
23. Bairwa R, Sodha RS, Rajawat BS. *Trachyspermum ammi*. *Pharmacognosy Reviews*. 2012;6(11):56-60
24. Zahin M, Ahmad I, Aqil F. Antioxidant and antimutagenic activity of *Carum copticum* fruit extracts. *Toxicology in Vitro*. 2010;24(4):1243-9.
25. Boskabady MH, Alitaneh S, Alavinezhad A. *Carum copticum* L.: A herbal medicine with various pharmacological effects. *Biomed Research International*. 2014;2014:1-11.
26. Aghili Alavi Shirazi MH. *Makhzan al-Advieh*. Tehran: Intisharat va Amoozesh Enghelab-e Islami Press; 1992. P:765. [In Persian].
27. Tonekaboni HM. *Tohfah al-Momenin* (A Gift for the Faithful). 1<sup>st</sup> ed. Qom: Intisharat Noor Vahy; 2011. P:811. [In Persian].
28. Zarshenas MM, Samani SM, Petramfar P, Moein M. Analysis of the essential oil components from different *Carum copticum* L. samples from Iran. *Pharmacognosy Research*. 2014;6(1):62.
29. Esmailzadeh A, Keshteli AH, Feizi A, Zaribaf F, Feinle Bisset C, Adibi P. Patterns of diet related practices and prevalence of gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterology & Motility*. 2013; 25 (10):831-e638.
30. Sorouri M, Pourhoseingholi MA, Vahedi M, Safaee A, Moghimi-Dehkordi B, Pourhoseingholi A, Habibi M, Zali MR. Functional bowel disorders in Iranian population using Rome III criteria. *Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2010;16(3):154.
31. Moayyedi P, Duffett S, Braunholtz D, Mason S, Richards ID, Dowell AC, Axon AT. The leeds dyspepsia questionnaire: a valid tool for measuring the presence and severity of dyspepsia. *Aliment Pharmacol*. 1998;12 (1):1257-62.
32. Moghaddasifar I, Lankarani KB, Moosazadeh M, Afshari M, Ghaemi A. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its related factors in Iran. *The International Journal of Organ Transplantation Medicine*. 2016;7(3):149-60.
33. Avicenna. *Al-Qanun fi al-Tibb* (The Canon of Medicine). Beirut: Dar al-Ehya al-Turath al-Arabi; 2005. Vol.3, P:164-70. [In Arabic].
34. Al-Qarashi A (Ibn al-Nafis). *Al-Moalejate Nafisi*. Tehran University of Medical Science: Institute for Islamic and Complementary Medicine; 2004. [In Arabic].
35. Emtiazy M, Nazem E, Keshavarz M, Kamalinejad M, Gooshehgir SA, Hashem DF. Avicenna medicine and hyperlipidemia. *Journal of Islamic and Iranian Traditional Medicine*. 2011;2(2):155-60.
36. Froutan Y, Alizadeh A, Mansour-Ghanaei F, Joukar F, Froutan H, Bagheri FB, Naghipour MR, Chavoshi SA. Gallstone disease founded by ultrasonography in functional dyspepsia: Prevalence and associated factors. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015 Jul 15;8(7):11283-8.
37. Fazeli-nasab B, Fooladvand Z. A review on Iranian *Carum copticum* (L.): Composition and biological activities. *European Journal of Medicinal Plants*. 2016;12(1):1-8.
38. Avicenna. *Al-Qanun fi al-Tibb* (The Canon of Medicine). Beirut: Dar al Ehya al Turath al Arabi; 2005. Vol.2, P:33. [In Arabic].
39. Heravi A. *Al-Abnieh an Haghayegh al-advieh*, Tehran: Tehran University; 1968. 30. [In Persian].

40. Zarshenas M, Moein M, Samani SM, Petramfar P. An overview on Ajwain (*Trachyspermum ammi*) pharmacological effects; modern and traditional. *Journal of Natural Remedies*. 2013;14(1):98-105.
41. Alavinezhad A, Boskabady MH. Antiinflammatory, antioxidant, and immunological effects of *Carum copticum* L. and some of its constituents. *Phytotherapy Reserch*. 2014;28 (12): 1739–48.
42. Goudarzi GR, Saharkhiz MJ, Sattari M, Zomorodian K. Antibacterial activity and chemical composition of Ajowan (*Carum copticum* Benth. & Hook) essential oil. 2011.
43. Kumar A, Singh M, Pandey A, et al. *Trachyspermum ammi*- the traditional medicinal plants and its bioefficacy against the human pathogenic fungi. *Science and Technology Journal*. 2014;2(1):29-35.
44. Hejazian SH, Bagheri SM, Safari F. Spasmolytic and anti-spasmodic action of *Trachyspermum ammi* essence on rat's ileum contraction. *North American Journal of Medical Sciences*. 2014;6(12):643.
45. Ramchander PJ, Middha A. Recent advances on ajowan and its essential constituents. *Journal of Medicinal Plants*. 2017;5(3):16-22.
46. Khadse PM, Deshmukh VR. Qualitative phytochemical analysis, pharmacological studies and traditional benefits of *Trachyspermum ammi* (L.) Spraug. *International Journal of Applied Research*. 2017;3:49-51.
47. Gilani AH, Jabeen Q, Ghayur MN, Janbaz KH, Akhtar MS. Studies on the antihypertensive, antispasmodic, bronchodilator and hepatoprotective activities of the *Carum copticum* seed extract. *Journal of Ethnopharmacology*. 2005;98(1-2):127-135.
48. Yazdian M, Agah S, Minaii B, Ansari R, Hosseini H, Vazifekhah S, Kamalinejad M. Evaluation of efficacy of *Carum copticum* seeds on gaseous symptoms in patients with abdominal bloating, a randomized clinical trial. *International Journal of Biosciences*. 2014;5(9):372-8.
49. Azimi M, Zahedi MJ, Mehrabani M, Tajadini H, Zolala F, Baneshi MR, Chooapani R, et al. Effect of *Apium graveolens* and *Trachyspermum copticom* on clinical symptoms of patients with functional dyspepsia. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 2017;7(6):554-64.
50. Ahmed M. Non-alcoholic fatty liver disease in 2015. *World Journal of Hepatology*. 2015;7(11):1450-9
51. Tang DM, Kumar S. The association between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease. *Current Gastroenterology Reports*. 2017;19(2):5.
52. Abdel-Razik A, Mousa N, Shabana W, Refaey M, Elhelaly R, Elzehery R, Abdelsalam M, Elgamal A, et al. *Helicobacter pylori* and non-alcoholic fatty liver disease: A new enigma?. *Helicobacter*. 2018;23(6):e12537.
53. Okushin K, Tsutsumi T, Ikeuchi K, Kado A, Enooku K, Fujinaga H, Moriya K, Yotsuyanagi H, Koike K. *Helicobacter pylori* infection and liver diseases: Epidemiology and insights into pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*. 2018;24(32):3617-25.
54. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Panjawatanan P, Manatsathit W, Jaruvongvanich V, Ungprasert P. *Helicobacter pylori* and risk of nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2018;52(5):386-391.
55. Lambert JE, Parnell JA, Eksteen B, Raman M, Bomhof MR, Rioux KP, Reimer RA. Gut microbiota manipulation with prebiotics in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial protocol. *BMC Gastroenterology*. 2015;15(1):169.
56. Doulberis M, Kotronis G, Gialamprinou D, Kountouras J, Katsinelos P. Non-alcoholic fatty liver disease: An update with special focus on the role of gut microbiota. *Metabolism*. 2017;71:182-197.
57. Esmaeili A, Ghobadianpour S. Antibacterial activity of *Carum copticum* extract loaded MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles coated with PEGylated chitosan. *Industrial Crops and Products*. 2016;91:44-8.
58. Falaki M, Shams Shargh M, Dastar B, Hashemi SR, Sadeghi Mahoonak AR. Growth performance, carcass characteristics and intestinal microflora of broiler chickens fed diets containing *Carum copticum* essential oil. *Poultry Science Journal*. 2016;4(1):37-46.
59. Narendra K, Paul Khurana SM. Phytochemicals and bioactive potential of *Trachyspermum ammi* L. *Der Pharmacia Lettre*. 2018;10(8):48-56.

60. Haghroalsadat BF, Vahidi AR, Azimzadeh M, Kalantar SM, Bernard F, Hokm EF. Chemical assessment of active ingredients and anti-oxidant effect of *Trachyspermum copticum's* Seeds. Harvested in Yazd Province. 2012;197-206.
61. Khan S, Shameem I, Sahibole S, Siddiqui A. *Trachyspermum ammi*: Ancient Unanian medicine for modern cure, a review of potential therapeutic applications. World Journal of Pharmaceutical Research. 2016;5(12):160-78.

