



دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهر
فصلنامه‌ی کاربرد شیمی در محیط زیست

سال سیزدهم شماره‌ی ۵۱
پاییز ۱۴۰۱، صفحات ۳۲-۲۳

بررسی ترکیبات شیمیایی تشکیل دهنده و اثرات فارماکولوژیکی گیاه دارویی بابونه گاوی (*Tanacetum parthenium*)

مهدی احمدی سابق

گروه شیمی آلی، واحد اهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران

حجت اقبال*

گروه فیتوشیمی، واحد اهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران

Email: hojat.eg@gmail.com

ارسال: ۱۴۰۱/۰۷/۲۴ بازنگری: ۱۴۰۱/۰۸/۲۶ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۹/۱۰

چکیده

گیاهان به‌عنوان موجودات زنده، متابولیت‌های ثانویه را به‌عنوان ابزار سازگاری به شرایط و پدیده‌های مختلف اکولوژیکی پیرامون خود جهت حفظ خود و نسل‌های آینده تولید می‌نمایند. بابونه گاوی گیاهی چند ساله و معطر از خانواده *compositae* می‌باشد که ارتفاع آن حدوداً به ۱۵-۶۰ سانتی‌متر می‌رسد. با برگ‌های سبز مایل به زرد رنگ و گل‌های زرد رنگ که برگ‌های خشک شده یا قسمت‌های هوایی آن از قدیم در درمان سردرد، بی‌نظمی‌های قاعدگی، گزیدگی حشرات، التهابات و زخم‌ها و تب مورد استفاده قرار می‌گرفت، نام عمومی این گیاه در واقع از واژه لاتینی تغییر یافته febrifugia مشتق شده و با وجود آن که دوزهای درمانی متفاوت گیاه بابونه گاوی اثرات سودمندی در درمان گروه‌های مجزای بیماران داشته است، سودمندی اثرات بالینی آن مورد اتفاق نظر نمی‌باشد. بابونه گاوی به صورت برگ تازه، برگ‌های پودر و خشک شده، کپسول‌ها و قرص‌ها، عصاره مایع، عصاره خشک استاندارد شده، کریستال‌ها و قطره‌های خوراکی موجود می‌باشد. تنوع پیش‌بینی‌های احتیاطی همراه طراحی مطالعه، یا غلظت مناسب ماده یا مدت زمان ارزیابی از مطالعات بالینی قبلی، دستیابی به مجموعه اثرات سودمند این گیاه را دشوار می‌کند. علی‌رغم گزارش‌های متفاوت از سودمندی این گیاه را در بیمارانی که به دنبال جایگزین مناسب برای پیشگیری از میگرن هستند، مطرح می‌سازد.

کلیدواژه: *Tanacetum parthenium*، میگرن، پارتنولید، زخم دهانی، لاکتون‌های سزکویی‌ترین.

مقدمه

amidsommer daisy, febrifuge plant, featherfoil, wild chamomile, Santa Maria, nosebleed, manzanilla, flirtwort, amargosa, [۱] quinine, [۴] varadika, mutterkraut.

- فرآورده‌های موجود

بابونه گاوی به صورت برگ تازه، برگ‌های پودر و خشک شده، کپسول‌ها و قرص‌ها، عصاره مایع، عصاره خشک استاندارد شده، کریستال‌ها و قطره‌های خوراکی موجود می‌باشد [۴]. اسامی تجارتي شامل Migracare® (۶۰۰ میکروگرم پارتنولید در هر کپسول)، Migracin® (عصاره بابونه گاوی ۴:۱ پوست درخت بید سفید)، MigraSpray®, Lomigran, MygraFew®, Migrelief®-۱۲۵ mg (قرص‌های به رنگ سبز روشن محتوی ۶۰۰ میکروگرم پارتنولید)، Partenelle, Phytofeverfew, و Tanacet®-۱۲۵ mg بیش-تر از ۲/۲ درصد پارتنولید). بابونه گاوی شامل فلاونوئیدهای گلیکوزیدی و لاکتون‌های سزکوئی ترپن است.

پارتنولید می‌تواند در بابونه گاوی که در اروپا می‌روید، تا ۸۵ درصد لاکتون‌های سزکوئی ترپن را تشکیل دهد [۴-۱]، اما این مقدار در بابونه گاوی آمریکای شمالی به میزان کم‌تر و یا اصلاً وجود ندارد [۴]. پارتنولید در گل‌ها و برگ‌ها برخلاف ساقه‌ها و ریشه‌ها تغلیظ می‌گردد و میزان پارتنولید در برگ‌ها ممکن است در جریان ذخیره شدن کاهش یابد [۴-۵].

همچنین دوره رویش محتوای پارتنولید را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۴]. با این وجود، تصور می‌شود که پارتنولید می‌تواند جزء فعال در بابونه گاوی باشد و فرآورده‌ها اغلب براساس میزان پارتنولید استاندارد می‌گردند [۶]، ممکن است که سایر ترکیبات فعال از جمله فلاونول لیپوفیل تانتین، سایر متیل مونوترپن اترها و کریسانتیل استات، مونوترپن وجود داشته باشند [۴]. اغلب فرمولاسیون‌های قرص و کپسول شامل ۳۰۰ میلی‌گرم بابونه گاوی است و دوز توصیه شده معمولاً ۲-۶ قرص و کپسول در روز است.

بابونه گاوی یک بوته کوتاه پایا بوده که در کنار میادین و جاده‌ها می‌روید. ارتفاع آن به ۱۵-۶۰ سانتی‌متر می‌رسد. با برگ‌های زرد-سبز رنگ و گل‌های زرد رنگ، امکان اشتباه آن با بابونه (Matricariachamomilla) وجود دارد. زمان شکوفه دهی گل‌ها از ماه تیر تا مهر می‌باشد [۱]. چون از زمان دیاسقوریدوس در قرن اول میلادی، این گیاه در درمان سردرد، بی‌نظمی‌های قاعدگی و تب مورد استفاده قرار می‌گرفت، نام عمومی این گیاه در واقع از واژه لاتینی تغییر یافته febrifugia مشتق شده باشد [۲].

سایر مصارف سنتی شامل درمان دردهای قاعدگی، آسم، آرتريت [۱]، پسوریازیس، تهدید به سقط، درد دندان، سوء مصرف مواد مخدر، سرگیجه، ضدعفونی کننده و آنتی باکتریال [۳]، وزوز گوش، آنمی، سرماخوردگی و اختلالات دستگاه گوارش است [۴]. همچنین، در کمک به خروج جفت و جنین مرده [۳] و مشکل در زایمان مورد استفاده قرار می‌گرفت [۴].

بابونه اروپایی در اطراف منازل کاشته شده است و به عنوان دافع حشرات عمل می‌کند، علاوه بر این به عنوان درمان موضعی برای درمان گزش حشرات استفاده می‌گردد [۱].

مواد و روش‌ها

- کاربردهای توصیه شده رایج

در دهه ۱۹۷۰، کسب شهرت بابونه اروپایی به عنوان یک جایگزین در طب سنتی برای تسکین آرتريت و سردرد میگرنی، آغاز گشت [۲]. پیشگیری از سردرد میگرنی و تهوع و استفراغ همراه با سردرد میگرنی، مهم‌ترین مورد مصرف این گیاه است.

- منابع و ترکیب شیمیایی

Tanacetum parthenium Schulz-Bip در گذشته و Gren, Chrysanthemum parthenium (L.) Bernh و Gordon, Pyrethumparthenium نامیده می‌شد. همچنین به عنوان گونه‌ای از جنس Matricaria نیز شرح داده شده است [۴-۱]؛ bachelors button, altamisa, featherfew.

سیکلواکسیژناز، این گیاه فسفولیپاز A₂ را مهار می‌کند، بنابراین مهار آزاد شدن آراشیدونیک اسید از غشاء سلولی فسفولیپیدی دولایه پدید می‌آید [۱۱-۱۲].

داروهایی که به عنوان آنتاگونیست سروتونین مطرح هستند در کنترل میگرن مورد استفاده قرار می‌گیرند (نظیر متی سرژید) [۹]. در میگرن، سروتونین از پلاکت‌ها آزاد می‌گردد [۹] و در مطالعات برون تنی استفاده از روش بیواسی بر پلاکت گاوی، نشان داده که پارتنولید نظیر سایر لاکتون‌های سزکوئی ترین از آزاد شدن سروتونین توسط سایر پلاکت‌ها جلوگیری می‌کند [۱۳].

هم پارتنولید و هم عصاره کلروفرمی خشک شده از پودر برگ‌ها همچنین قادر به مهار آزاد شدن سروتونین و تجمع پلاکتی در یک مطالعه برون تنی، که از پلاکت‌های انسانی و یک مجموعه‌ای از عوامل فعال کننده پلاکتی استفاده شده بود، گردیدند [۱۴]. تأثیر این مواد بر تجمع پلاکتی ایجاد شده توسط یک تعداد از مواد شیمیایی مورد بررسی قرار گرفت و این اثرات مشابه بود، به استثنای مهار تجمع پلاکتی ناشی از کلسیم آیونوفور A23187 توسط عصاره کلروفرمی که در یک غلظت نسبتاً پایین بوجود آمد و به صورت ناقص متوقف گشت، پارتنولید تجمع پلاکتی را به صورت وابسته به دوز مهار کرد. مکانیسم‌های متفاوتی برای اثرات آن تصور می‌گردد.

به طور مشابه، نتایج متفاوتی در یک مطالعه مربوط به مقایسه عصاره‌های کلروفرمی تازه و خشک شده از بابونه گاوی و پارتنولید گزارش شده است [۱۵]. در این مطالعه برون تنی، هم عصاره تازه و هم پارتنولید سبب مهار برگشت ناپذیر انقباض وابسته به دوز در حلقه آئورت خرگوش و عضله آنوکوکسیژنال، عضله‌ای در انتهای رکتوم در رت شده‌اند. برعکس، عصاره پودر برگ‌های خشک شده بابونه گاوی منقبض کننده بوده و یک انقباض آرام، نگهدارنده و برگشت پذیر ایجاد کرد. تفاوت‌ها در اثر فارماکولوژیکی به وجود ترکیبات متفاوت در عصاره‌ها نسبت داده شده است،

به نظر می‌آید که دوز ۲۵۰ میکروگرم از پارتنولید یک دوز مناسب روزانه بوده و پارتنولید ۰/۲ درصد حداقل غلظت قابل قبول پارتنولید است، بنابراین دوز توصیه شده توسط کارخانه آن احتمالاً بیش از مقدار درمانی در نظر گرفته شده است [۶]. در پیشگیری از سردرد میگرنی، دوزهای مورد استفاده در مطالعات ۱۰۰-۵۰ میلی گرم از برگ‌های خشک شده بابونه گاوی به صورت روزانه بوده است [۷-۹] (۶۰ میلی گرم از برگ‌های خشک شده بابونه گاوی معادل ۲/۵ برگ است) [۴].

با این وجود، مقدار پارتنولید موجود در محصولات بابونه گاوی متعلق به گیاه آمریکای شمالی پایین است [۶] و مقدار پارتنولید موجود در محصولات بابونه گاوی به طور وسیعی متفاوت است [۵]، و ممکن است که حتی از مقادیر اشاره شده در برجسب آن هم کم تر باشد [۱۰] یا حتی در بعضی فرآورده‌ها وجود نداشته باشد [۵-۱۰].

برای مثال در دو سوم محصولات بابونه گاوی خریداری شده در فروشگاه‌های غذایی سالم Louisiana نمی‌توان پارتنولید را شناسایی کرد [۶]. میزان پارتنولید موجود در برگ‌های پودر شده بابونه گاوی در طول ذخیره شدن کاهش می‌یابد [۵]. اطلاعات در زمینه اجزاء تشکیل دهنده بابونه گاوی به طور قطعی شناخته شده است، اما تعیین محدوده دوز درمانی و سمی دشوار است (به سرفصل ۱-۵ در قسمت مبحث مربوط به میزان ملاتونین در محصولات بابونه گاوی مراجعه نمایید).

اثرات داروشناسی/اسم شناسی

- اثرات عصبی

مکانیسم اثر بابونه گاوی در پیشگیری از سردردهای میگرنی نامشخص است. چنین تصور می‌گردد که بابونه گاوی بر فعالیت پلاکت تأثیر گذاشته یا انقباض عضله صاف عروقی را مهار می‌کند که احتمالاً ناشی از مهار شدن پروستاگلاندین‌ها است [۴]. از نتایج مطالعات برون تنی چنین بر می‌آید که ترجیحاً به جای عمل کردن به عنوان مهارکننده

بیمار مبتلا به میگرن عمومی یا کلاسیک، که برگ‌های خام (متوسط ۲/۴۴ برگ، ۶۰ میلی گرم) را روزانه برای حداقل مدت ۳ ماه خود درمانی کرده بودند؛ مطالعه‌ای انجام داد [۷]. بیماران به طور تصادفی ۵۰ میلی گرم پودر منجمد-خشک شده بابونه گاوی و یا دارونما را به مدت ۶ ماه دریافت داشتند. یک بیمار در هر گروه استروژن کونژوگه اسبی (Premarin®) و یک بیمار در گروه بابونه گاوی (Orlest®21، داروی ضد بارداری خوراکی، را مورد استفاده قرار می‌دادند. اثر بخشی درمان با مراجعه به دفتر یادداشت بیماران که مدت و شدت درد ناشی از سردرد، شدت و مدت تهوع و استفراغ و استفاده از داروی ضد درد براساس مقیاس متداول مورد استفاده قرار داده بودند، تحت بررسی قرار گرفت. وقوع میگرن، تهوع و استفراغ به صورت معنی داری در گروه بابونه گاوی کم تر بود ($p < 0.02$)، البته میزان مصرف داروی ضد درد مشابه بود. دو بیمار دریافت کننده دارونما از مطالعه حذف گردیدند، زیرا حملات شدید میگرن در آنها عود نمود. بیماران دریافت کننده بابونه گاوی تعداد مشابهی از حملات میگرن را در جریان انجام مطالعه در مقایسه با قبل از مطالعه در شرایطی که خود درمانی با بابونه گاوی می-پرداختند، گزارش نمودند.

برعکس، بیماران دریافت کننده دارونما موارد بیش تری از سردرد را در مقایسه با زمانی که به خود درمانی می‌پرداختند، گزارش نمودند و این وضعیت مشابه تعداد سردردهایی بود که قبل از شروع خود درمانی با بابونه گاوی وجود داشت. در پایان مطالعه بیماران از نظر اثر بخشی درمان مورد ارزیابی قرار گرفتند. بابونه گاوی اثرات مطلوب تری را در مقایسه با دارونما نشان داد ($p < 0.01$).

زیرا گزارشات کم تر از میزان واقعی در مورد سردرد گروه دارونما وجود داشت، تفاوت میان گروه دریافت کننده بابونه گاوی و دارونما ممکن بود که حتی بیش تر از این مقدار باشد. عوارض جانبی در گروه بابونه گاوی گزارش نشد، اما بیماران از طعم فرآورده آن شکایت داشتند. یک مشکل بالقوه در انجام این مطالعه ناآگاهانه بودن آن بود، به طوری که اغلب

برخلاف عصاره برگ‌های تازه، عصاره پودر برگ‌های خشک شده محتوی پارتنولید یا سایر لاکتون‌های سزکوئی ترین نبودند. گروه متیلنی موجود بر پارتنولید و لاکتون‌های سزکوئی ترین به عنوان گروه اختصاصی مسئول مهار انقباض عضله شناخته شده است [۱۶]. این فرضیه وجود داشته است که مهار برگشت ناپذیر تجمع پلاکتی و مهار انقباض عضله صاف توسط پیوند کووالان پارتنولید و سایر لاکتون‌ها به گروه‌های سولفیدریل (SH-) موجود بر پروتئین‌ها ایجاد می-گردد [۱۵].

مطالعه دیگر بر عصاره کلروفومی از برگ‌های بابونه گاوی تازه نشان داد که عصاره سبب مهار برگشت پذیر کانال‌های پتاسیمی باز وابسته به ولتاژ گردید، اما کانال‌های پتاسیمی وابسته به کلسیم در سلول‌های عضله صاف در مطالعات برون تنی را مهار نکرد [۱۷].

از مهار کانال‌های پتاسیمی، افزایش تحریک پذیری سلول‌های عضله صاف، تشدید اثرات دپولاریزان ناشی از تحریک و کانال‌های کلسیمی باز وابسته به ولتاژ انتظار می‌رود، بنابراین منجر به انقباض عضله می‌گردد. در مطالعه‌ای که در قسمت بالا شرح داده شد [۱۷]، پودر عصاره خشک شده بابونه گاوی دارای اثرات بسیاری بود که می‌توانست با مهار کانال پتاسیم توضیح داده شود، با این وجود، عصاره تازه دارای اثرات متضادی بود (نظیر مهار برگشت ناپذیر انقباض). علاوه بر این، به نظر نمی‌رسد که پارتنولید موجود در عصاره تازه (نه در عصاره خشک)، سبب مهار کانال‌های پتاسیمی گردد. مواد موجود در بابونه گاوی که سبب مهار کانال پتاسیمی و انقباض عضله می‌گردد، شناخته نشده است؛ به دلیل شباهت موجود میان کانال‌های پتاسیمی و انقباض عضله می‌گردد، شناخته نشده است؛ به دلیل شباهت موجود در سلول‌های عضلات با کانال‌های موجود در نورون‌ها، این احتمال وجود دارد که بابونه گاوی از ایجاد پاسخ‌های نورولوژیک در میگرن ممانعت به عمل می‌آورد [۱۷].

یکی از اولین مطالعاتی که تلاش کرد به بررسی مشاهده‌ای اثر بخشی بابونه گاوی در پیشگیری از میگرن پردازد، بر ۱۷

بیماران در کنترل میگرن با استفاده از مقیاس خط کش چشمی ۱۰ سانتی متری به دست آمد. تنها پس از ماه ۴، میان گروه دارونما و بابونه گاوی در تعداد حملات فقط یک اختلاف معنی دار پدید آمد ($p < 0/05$)، اما از نظر اثرات کلی در مجموع، یک اختلاف معنی دار میان دو گروه پس از ۴ ماه ($p < 0/05$) و ۶ ماه ($p < 0/01$) پدید آمد که با کمک مقیاس خط کش چشمی تعیین شد. بابونه گاوی تعداد حملات میگرن کلاسیک را تا ۳۲٪ (95% CI) فاصله اطمینان (CI) ۵۳-۱۱٪، کاهش داد، اما تأثیر بر تعداد حملات عمومی میگرن به صورت معنی داری کاهش نیافت ($p = 0/06$).

در ارزیابی پاسخ بیماران مصرف کننده بابونه گاوی که قبل از انجام مطالعه هیچ گاه آن را مصرف نکرده بودند (۴۲ مورد از جمعیت ۵۹ نفره)، تعداد حملات تا ۲۳٪ (95% CI) ۳۳-۱۰٪، کاهش یافت. عدم وجود اختلاف معنی دار در نتایج این باور را به وجود می آورد که مربوط به یک سو گرایی انتخابی در مطالعه توسط جانسون و همکارانش است. در مجموع نظر کلی هم بیماران مبتلا به میگرن عمومی و هم کلاسیک براساس مقیاس خط کش چشمی مطلوب بود ($p = 0/01$).

تهوع همراه حملات همچنین با مصرف بابونه گاوی کاهش یافت و یک روند رو به کاهش در شدت میگرن وجود داشت. مدت زمان حملات تغییر نیافت. شیوع عوارض جانبی از جمله زخم دهانی، اختلال در هضم، سوزش سردل، گیجی، احساس سبکی در سر، بثورات و اسهال پایین بوده و قابل مقایسه با دارونما بود.

در مطالعه تصادفی، دو سویه ناآگاه متقاطع اثر بخشی مصرف روزانه ۱۰۰ میلی گرم بابونه گاوی (۲٪ پارتنولید) در مقایسه با دارونما در ۵۷ بیمار مورد مقایسه قرار گرفت [۸]. اثر بخشی با استفاده از یک پرسشنامه بررسی شد. اثر بابونه گاوی در کاهش شدت درد میگرنی و سایر علائم، در مقایسه با دارونما، قدرتمند تر بود. متأسفانه، هیچ نتایجی در مورد تعداد

بیماران بر این باور بودند که درمان صحیحی را دریافت کرده اند. ایراد دیگر وارده بر این مطالعه این است که چون شرکت کنندگان در مطالعه از جمعیتی انتخاب شده بودند که قبل از شروع مطالعه، بابونه گاوی را مصرف کرده. احتمالاً این احساس را داشتند که استفاده از بابونه گاوی منافی را به همراه دارد، پژوهشگران با اثر انتخابی شناخته شده پاسخ دهندگان به بابونه گاوی در مطالعه خویش مواجه بودند. انتخاب چنین روندی میزان پیشگویی نتایج چنین مطالعه‌ای در میان یک جمعیت کلی را محدود می‌سازد.

در مطالعه بعدی دیگر، اثر بخشی بابونه گاوی در پیشگیری از میگرن به صورت مطالعه دو سویه ناآگاه، تصادفی و متقاطع به میزان بیش تری مورد ارزیابی قرار گرفت [۹]. یک کپسول از برگ‌های خشک شده بابونه گاوی (۷۰-۱۱۴ میلی گرم، متوسط ۸۲ میلی گرم) در مقایسه با گروه دارونما در ۷۲ داوطلب بالغ مبتلا به میگرن کلاسیک یا عمومی مورد ارزیابی قرار گرفت.

تمام افراد دست کم به مدت ۲ سال از میگرن رنج می‌برند و دارای حداقل یک حمله در ماه بودند. بیماران تحت درمان برای سایر بیماری‌ها از مطالعه خارج شدند، اما زنان دریافت کننده داروهای ضد بارداری برای مطالعه در نظر گرفته شدند به شرطی که در مدت ۳ ماه بارداری ضد بارداری یکسانی را مصرف کرده باشند. زنان در سن باروری از مطالعه خارج شدند مگر آنکه بارداری ضد بارداری کافی را مورد استفاده قرار می‌دادند. مصرف تمام داروهای مربوط به میگرن در شروع کار آزمایی متوقف گردید به طوری که تجویز دارونما به مدت یک ماه به صورت یک سویه ناآگاه آغاز گشت. سپس بیماران به صورت تصادفی به دو گروه دارونما یا بابونه گاوی برای مدت ۴ ماه تقسیم گردیدند.

اثر بخشی، براساس یادداشت بیماران که به صورت ثبت تعداد، شدت و مدت زمان حملات میگرن و علاوه بر این ثبت وجود یا عدم وجود تهوع و استفراغ براساس مقیاس ۳-۰ انجام پذیرفت. علاوه بر این، هر دو ماده مجموع نظرات

تر نشان داد که MIG-99 تنها در تعداد کمی و یک زیر مجموعه از پیش تعریف شده بیماران دریافت کننده دوز ۶/۲۵ میلی گرم مؤثر بوده است. این بیماران در شروع مطالعه، در مجموع از نظر وجود ۴ حمله مورد توجه قرار گرفته بودند. از نظر سمیت و بی خطری، وقوع عوارض جانبی میان تمام گروه های تحت درمان در مقایسه با گروه دارونما مشابه بوده است و گزارش وقوع دست کم یک عارضه گزارش شده در بیماران دریافت کننده دوز بالاتر، کم تر بوده است. علاوه بر این، هیچ یافته آزمایشگاهی منفی یا تغییرات در علائم حیاتی در جریان رژیم درمانی در هر یک از گروه بیماران، وجود نداشت. یک مطالعه کارآزمایی دوسویه ناآگاه دارونما-کنترل اثرات یک ترکیب را شامل ریبوفلاوین (۴۰۰۰ میلی گرم روزانه)، منیزیم (۳۰۰ میلی گرم روزانه) و بابونه گاوی (۱۰۰ میلی گرم استاندارد شده محتوی ۰/۷ میلی گرم پارتنولید) بود را نسبت به دارونما (۲۵ میلی گرم ریبوفلاوین) مورد مقایسه قرار داد.

اثر دارونما قابل مقایسه با مجموعه ترکیب یاد شده فوق بود [۲۱]. در این مطالعه خاص، اثر دارونما بیش از سایر دارونماها در کارآزمایی های پیشگیری از میگرن گزارش گردید. این مطالعه برای بررسی پاسخ بیمار به یک فرآورده طبیعی چند ترکیبی محتوی اجزایی که در گذشته اثر بخشی آنها، حداقل در یک کارآزمایی روسویه ناآگاه دارونما کنترل مشخص گردیده است، انجام پذیرفت.

با این وجود هیچ تفاوت معنی داری میان گروه ها در طول ۳ ماه کارآزمایی مشاهده نگردید، هر دو گروه از نظر کاهش تعداد میگرن ها، روزهای میگرن و شاخص میگرن در مقایسه با حالت پایه بالاتر بودند، البته این نتیجه نسبت به نتایج گزارش های مثبت قبلی مربوط به هر یک از این مواد بالاتر نبوده است.

دلایل احتمالی برای پاسخ بالای دارونما (۴۴٪) شامل اثرات درمانی بالقوه دوز کوچک از ریبوفلاوین در گروه کنترل، عوارض جانبی میان این سه ماده در فرآورده ترکیبی و مدت زمان کوتاه مطالعه (۳ ماه) بود. در یک مطالعه طراحی شده

حملات حاد در طول یک مطالعه گزارش نشد. عصاره الکلی بابونه گاوی که روزانه میزان ۰/۵ میلی گرم پارتنولید را به مدت ۴ ماه فراهم می کرد، نتوانست اثر قدرتمندی را در کاهش حملات میگرن در مقایسه با دارونما در یک مطالعه تصادفی، در سویه ناآگاه متقاطع در ۴۴ بیمار تحت بررسی نشان دهد [۱۸]. به طور شگفت انگیزی، ملاتونین، یک هورمون غده صنوبری انسانی، در برگ های سبز تازه بابونه گاوی در غلظت ۲/۴۵ $\mu\text{g/g}$ و در یک قرص تجاری بابونه گاوی (Biologicals, Inc, Tanacet, Ashbury, تورنتو، کانادا) در غلظت ۰/۱۴۳ $\mu\text{g/g}$ شناسایی شده است. هر قرص Tanacet محتوی ۸۰-۷۰ نانوگرم ملاتونین است و دوز توصیه شده ۱-۲ قرص به صورت روزانه است. برگ های سبز خشک-منجمد شده محتوی ۲/۱۹ $\mu\text{g/g}$ ملاتونین، برگ های طلایی تازه از بابونه گاوی محتوی ۱/۹۲ $\mu\text{g/g}$ ، برگ های سبز خشک-تنوری محتوی ۱/۶۹ $\mu\text{g/g}$ ، برگ های طلایی منجمد شده محتوی ۱/۶۱ $\mu\text{g/g}$ و برگ های طلایی خشک-تنوری محتوی ۱/۳۷ $\mu\text{g/g}$ ملاتونین است.

چون سردردهای مزمن میگرنی همراه با سطوح پایین ملاتونین است، این احتمال وجود دارد که ملاتونین در اثر بخشی ادعا شده بابونه گاوی در پیشگیری از میگرن دخالت داشته باشد. این یافته تأکید بر ضرورت شناسایی کامل اجزاء تشکیل دهنده گیاهان و فرآورده های دارویی تهیه شده از آن ها می نماید [۱۹].

عصاره دی اکسید کربنی تغلیظ شده از بابونه گاوی T. parthenium تحت عنوان MIG-99 مشخص گردید و به مدت ۱۲ هفته و به صورت دو سویه ناآگاه، چند مرکزی، تصادفی، دارونما-کنترل از نوع دوز-پاسخ بر ۱۴۷ بیمار انجام شد [۲۰]. اثر بخشی بالینی سه سطح دوز روزانه تجویز شده از MIG-99 (۲/۰۸، ۶/۲۵ و ۱۸/۷۵ میلی گرم) مورد مطالعه قرار گرفت. در مجموع، ترکیب فوق نتوانست اثر پیشگیری کننده معنی داری را در گروه تحت درمان ایجاد نماید. MIG-99 تنها بیشترین شدت میگرن، شدت و تعداد حملات همراه با محدودیت در بستر رفتن را کاهش داد. بررسی دقیق

اثر ضد التهابی پودر برگ‌های خشک شده بابونه گاوی در مقایسه با دارونما در درمان آرتریت روماتوئید مورد ارزیابی قرار گرفت [۲۵]. این مطالعه دو سویه ناآگاه تصادفی ۷۰-۸۶ میلی گرم (متوسط ۷۶ میلی گرم) از پودرهای خشک شده بابونه گاوی، معادل ۲-۳ (مول از پارتولید) را مورد استفاده قرار داد. در مجموع ۴۱ بیمار زن از یک درمانگاه روماتولوژی در مطالعه شرکت کردند. به بیماران اجازه داده شده که مصرف دوزهای معمول از داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و سایر داروهای ضد درد را ادامه دهند. چنانچه اوضاع بیماری در طول مطالعه بدتر می‌شد، تنها مصرف یک دوز ۲۰ میلی گرمی از تریامسینولون هگزاستونید به صورت داخل مفصلی در هفته سوم اجازه داده می‌شد. اثر بخشی توسط ارزیابی‌های کلینیکی در هفته سوم و ششم، به صورت اندازه گیری مدت زمان سختی صبحگاهی به دقیقه، سختی غیرفعال (وجود/عدم وجود)، درد (مقیاس خط کش چشمی ۱۰ سانتی متری)، قدرت گرفتن و ضریب مفصلی Richie را در بر می‌گرفت. بیماران همچنین از نظر عوارض جانبی مورد پرسش قرار گرفتند. در هفته ۰ و ششم، هموگلوبین، شمارش سلول‌های سفید خون، شمارش پلاکتی، اوره، کراتینین، سرعت سدیمانتاسیون اریتروسیت‌ها، پروتئین واکنشی C، ایمونوگلوبین G(IgG)، M(IgM)، A(IgA)، آزمون فیکساسیون لاتکس، تیترا Rose-Waaler، محصولات حاصل از تجزیه C₃ و ظرفیت عملکردی Steinbrocker تعیین گردید. در هفته ۶ یک نظرسنجی کلی هم از بیماران و هم از پزشکان به صورت خوب، یکسان و بد ثبت گردید. یک بیمار در گروه دارونما پس از روز سوم از مطالعه به دلیل احساس ایجاد سبکی در سر حذف گردید، اما نتایج کاملی از بقیه ۴۰ بیمار به دست آمد. یک بیمار دریافت کننده بابونه گاوی زخم کوچک و درد در زبان را گزارش نمود. در نقطه شروع، سطوح هموگلوبین و کراتینین در گروه دارونما کمتر از گروه بابونه گاوی بود. تا هفته سوم، سطوح اوره به طور

برای بررسی فارماکوکینتیک و سمیت پارتولید، ماده مؤثره بابونه گاوی، دوزهای ۱-۴ میلی گرم به روش افزایش دوز مورد مطالعه قرار گرفت [۲۲].

تجویز بابونه گاوی به روش افزایش دوز تا ۴ میلی گرم هیچ نوع سمیتی را نشان نداد و به بیشترین دوز قابل تحمل نرسید. علی‌رغم پارتولید شناسایی شده به میزان ۰/۵ ng/mL، هیچ غلظت‌های قابل اندازه گیری از این ماده در سطوح تجویزی از روزهای قابل اندازه گیری نبود. مطالعات بیشتری نیاز است تا بتوان به طور قطعی اثر بخشی بابونه گاوی در پیشگیری از میگرن و تعیین ترکیب یا مسئول برای اثرات فارماکولوژی آن را، تعیین کرد. با وجود این که به نظر می‌رسد پارتولید ماده فعال بابونه گاوی است، فارماکوکینتیک این ماده شناخته نشده است و چالش بر سر شناسایی این ماده از راه تجزیه برای پذیرفتن بررسی سرنوشت متابولیکی آن باقی می‌ماند.

- اثرات ضد التهاب

پودر عصاره‌های آلی و آبی برگ‌های گیاه بابونه گاوی اینترلوکین-۱ (IL-1) که منجر به آزاد سازی پروستاگلاندین E₂ از سلول‌های سینیال می‌شود، اینترلوکین-۲ (IL-2) که سبب برداشت تیمیدین توسط لنفوبلاست‌ها می‌گردد و میتوز را که سبب برداشت تیمیدین توسط سلول‌های تک هسته ای محیطی (PBMCs) می‌گردد، مهار می‌کند (۲۳). پارتولید همچنین برداشت تیمیدین را توسط PBMCs مهار می‌کند. هم پارتولید و هم عصاره‌ها برای سلول‌های PBMCs و سینیال سمی هستند. بنابراین اثرات ضد التهابی بابونه گاوی ممکن است به صورت ثانویه در اثر ایجاد سمیت سلولی باشد. این نتایج منعکس کننده نتایجی است که پژوهشگران قبلی دریافتند که پارتولید و سایر لاکتون‌های سزکویی ترین بر فیبروبلاست‌های انسانی، سلول‌های سرطانی نای انسانی و سلول‌های تغییر یافته با ویروس سیمیان ۴۰ (simin virus 40) در محیط‌های کشت سلولی هستند [۲۴].

سطح ایمنی مصرف در بارداری: مصرف همراه با احتیاط و در مواقعی از مصرف آن پرهیز نمایند.

سطح ایمنی مصرف در شیر دهی: شناخته نشده.

- مصرف در کودکان

گیاه در کودکان زیر دو سال نباید مصرف گردد.

- موارد منع مصرف

حساسیت به گیاهان خانواده کاسنی.

- احتیاطات عمومی

احتمال حساسیت پوستی با دارو زیاد است.

- عوارض جانبی و سمیت

گزارشات موردی از سمیت ایجاد شده توسط فرآورده‌های تجاری موجود:

عوارض جانبی همراه با مصرف بابونه گاوی شامل گیجی، احساس سبکی در سر، تهوع، سوزش سر دل، اختلال در هضم، نفخ، گاز، یبوست، اسهال، التهاب و ایجاد زخم در موکوس دهان، افزایش وزن، تپش قلب و خونریزی شدید در دوران قاعدگی، درماتیت تماسی و بثورات پوستی است [۴].

بابونه گاوی متعلق به خانواده کومپوزیته [۱] بوده و اشخاصی که به سایر اعضاء این خانواده نظیر بابونه، پیربهار (ragweed)، ستاره‌ای (asters)، داودی (chrysanthemums) [۲۷] و اکیناسه آلرژمی دارند، می‌توانند به این گیاه هم حساس باشند. در میان ۳۰۰ مصرف کننده بابونه گاوی از ۱۸ درصد آنان در مورد عوارض جانبی پرسش شد و در ۱۱/۳ آنان درصد زخم دهانی گزارش گردید [۷].

بابونه گاوی سبب ایجاد زخم دهانی می‌گردد که این تظاهرات ناشی از درماتیت تماسی نیست؛ یک واکنش سیستمیک است. برعکس، التهاب زبان و موکوس دهان همراه با التهاب لب و از دست دادن طعم دهان احتمالاً ناشی از تماس مستقیم با بابونه گاوی است و نه به دلیل مصرف قرص و کپسول‌های گیاه [۲۸].

معنی داری در گروه بابونه گاوی افزایش یافت ($p=0/04$)، اما در هفته ششم این وضعیت وجود نداشت.

در هفته ششم قدرت گرفتن و IgG در گروه بابونه گاوی در مقایسه با نقطه شروع مطالعه افزایش یافت (p به ترتیب ۰/۴۷ و ۰/۲۵). به طور کلی، نتایج مطالعه از اثر بخشی ۷۵ میلی گرم پودر برگ‌های خشک شده بابونه گاوی در درمان آرتريت روماتوئید حمایت نمی‌کند.

- جهش زایی / سرطان زایی / تراژون زایی

در ۳۰ بیمار مبتلا به میگرن که برگ‌ها، قرص‌ها یا کپسول بابونه گاوی را برای حداقل ۱۱ ماه مصرف داشته‌اند، هیچگونه افزایشی در بی‌نظمی کروموزومی یا جابجایی کروماتید همسان در مقایسه با بیماران مبتلا به میگرن که بابونه گاوی را مورد استفاده قرار نداده و از نظر سنی و جنسی مطابقت شده بود، به وجود نیامد. تست جهش زایی Ames مربوط به سالمونلا همچنین بر نمونه‌های ادرار از ۱۰ بیمار که بابونه گاوی را مورد مصرف قرار داده بودند انجام شد و مورد تطبیق با افراد غیر مصرف کننده قرار گرفت، هیچ علامتی از جهش زایی دیده نشد [۲۶].

هیچ مشکلی در فرزندان زنان حامله‌ای که بابونه گاوی استفاده کرده‌اند گزارش نشده است اما ادعا شده است که مصرف بابونه گاوی با سقط‌های خودبخودی در گاو و انقباض‌های رحمی در زمان حاملگی انسان همراه بوده است [۴].

- نحوه و مقدار مصرف

دوز مصرف خوراکی به منظور پیشگیری از بروز سردردهای میگرنی در بزرگسالان:

روزانه ۵۰ میلی گرم برگ خشک، همراه یا بعد غذا.

روزانه ۲۰۰-۵۰ میلی گرم اندام هوایی خشک گیاه، معادل ۰/۶-۰/۲ میلی گرم پارتنولید در روز.

دم کرده: ۲ قاشق مربا خوری گیاه را در یک فنجان آب به مدت ۱۵ دقیقه به حال خود گذاشته و سپس مصرف شود. دوز مصرفی ۳ فنجان در روز.

- مصرف در بارداری و شیر دهی

نشده است. هیأت مشورتی مربوط به فارماکوپه آمریکا با وجود سابقه طولانی مصرف بابونه گاوی و فقدان عوارض جانبی مستند، استفاده از آن به دلیل کمبود شواهد مربوط به بی خطری و اثر بخشی، توصیه نمی نماید. این هیأت انجام مطالعات بیش تر از جمله حداقل طراحی یک کارآزمایی بالینی مناسب را تشویق می نماید [۴]. در کانادا، بخش مربوط به حفظ سلامت، فروش قرص ها و کپسول های ساخته شده از عصاره برگ های خام خشک شده بابونه گاوی را برای کاهش تعداد و شدت حملات سردردهای میگرنی تصویب کرده است. فرآورده ها نباید از استاندارد کم تر از ۰/۲ درصد پارتولید داشته باشد. در فرانسه، بابونه گاوی به عنوان طب سنتی در درمان خونریزی های شدید قاعدگی و پیشگیری از حملات سردرد میگرنی مورد استفاده قرار می گیرد [۴].

نتیجه گیری

با توجه به بررسی های علمی و دقیق می توان گفت که اندام های هوایی گیاه دارویی بابونه گاوی به دلیل داشتن ترکیبات دارویی بسیار موثر، از قدیم در درمان سردرد، بی نظمی های قاعدگی، گزیدگی حشرات، التهابات و زخم ها و تب مورد استفاده قرار می گرفت، بابونه گاوی به صورت برگ تازه، برگ های پودر و خشک شده، کپسول ها و قرص ها، عصاره مایع، عصاره خشک استاندارد شده، کریستال ها و قطره های خوراکی موجود می باشد.

تنوع پیش بینی های احتیاطی همراه طراحی مطالعه، یا غلظت مناسب ماده یا مدت زمان ارزیابی از مطالعات بالینی قبلی، دستیابی به مجموعه اثرات سودمند این گیاه را دشوار می کند. لذا پیشگیری از سردرد میگرنی و تهوع و استفراغ همراه با سردرد میگرنی، مهم ترین مورد مصرف این گیاه است.

منابع

- [1] Anonymous, ed., 1994, Feverfew. In: The Lawrence Review of Natural Products. St. Louis: Facts and Comparisons.
- [2] Tyler, VE., 1993, ed. The Honest Herbal, 3rd edition. Binghamton: Pharmaceutical Products Press.
- [3] Knight, DW., 1995, Feverfew: chemistry and biological activity. Nat Prod Rep; 12:271-276.

در مطالعه ای که توسط جانسون و همکارانش انجام شد، در ۱۰ بیمار که برگ های تازه بابونه گاوی را مورد مصرف قرار داده بودند و به مصرف دارونما روی آوردند، بیماران مجدداً وقوع میگرن، سردردهای تنشی، سختی و درد مفصلی، عصبانیت، بی خوابی و به هم خوردن خواب و خستگی را تجربه کردند. پژوهشگران بر این مسئله تردید داشتند که این علائم ناشی از سندرم قطع مصرف گیاه است. دکتر جانسون در مطالعه قبلی خود هنگامی که حدود ۱۰ درصد از ۱۶۴ بیمار به دنبال قطع مصرف بابونه گاوی اضطراب، خواب کم، دردهای عضله و مفصل، دردها و سفتی را گزارش کردند، این سندرم را مستند ساخته است [۷].

- تداخلات دارویی

از مطالعات برون تنی چنین بر می آید که بابونه گاوی ممکن است سبب مهار تجمع پلاکتی گردد، این مسئله سبب شده که به بیماران توصیه شود از مصرف توأم این گیاه با ضد انعقادها و داروهای با اثر ضد پلاکتی اجتناب کنند [۴]. پلاکت های ۱۰ بیمار مصرف کننده بابونه گاوی دست کم به مدت ۳/۵ سال، پاسخ آن ها به تجمع پلاکتی ناشی از آدنوزین دی فسفات و ترومین در مقایسه با بیماران کنترل که مصرف بابونه گاوی را تقریباً ۶ ماه قبل قطع کرده اند، طبیعی بوده است. در بیمارانی که بابونه گاوی را حداقل به مدت ۴ سال مصرف کرده اند، طبیعی بوده است.

در بیمارانی که بابونه گاوی را حداقل به مدت ۴ سال مصرف کرده اند آستانه تجمع پلاکتی در پاسخ به $9\alpha, 11\alpha$ -اپوکسی متانو پروستاگلاندین $(U46619)H_2$ و سروتونین افزایش یافته است [۲۹]. اینکه آیا از این نتایج نقش بالقوه در ایجاد تداخل دارویی و خونریزی پیشگویی می گردد، نیاز به مستند شدن دارد.

- وضعیت قانونی

در ایالات متحده آمریکا، بابونه گاوی ممکن است که به عنوان مکمل غذایی به فروش برسد، اما به عنوان دارو پذیرفته

- [24] Lee, K., Huang, E., Piantadosi, C., Pagano, JS., Geissman, TA., 1971, Cytotoxicity of sesquiterpene lactones. *Cancer Res*; 31:1649-1654.
- [25] Patrick, M., Heptinstall, S., Doherty, M., 1989, Feverfew in rheumatoid arthritis: a double blind, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis*; 48:547-549.
- [26] Anderson, D., Jenkinson, PC., Dewdney, RS., Blowere, SD., Johnson, ES., Kadam, NP., 1988, Chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in lymphocytes and urine mutagenicity of migraine patients: a comparison of chronic feverfew users and age matched nonusers. *Hum Toxicol*; 7:145-152.
- [27] Benner, MH., Lee, HJ., 1973, Anaphylactic reaction to chamomile tea. *J Allergy Clin Immunol*; 52:307-308.
- [28] Awang, DVC., 1993, Feverfew fever. A headache for the consumer. *HerbalGram*; 29:34-36,66.
- [29] Biggs, MJ., Johnson, ES., Persaud, NP., Ratcliffe, DM., 1982, Platelet aggregation in patients using feverfew for migraine. *Lancet*; 2:776.
- [4] United States Pharmacopeial Convention (USP). *Feverfew*. Botanical Monograph Series. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 1998.
- [5] Heptinstall, S., Awang, DVC., Dawson, BA., Kindack, D., Knight, DW., May, J., 1992, Parthenolide content and bioactivity of feverfew (*Tanacetum parthenium* [L.] Schultz-Bip.). Estimation of commercial and authenticated feverfew products. *J Pharm Pharmacol*; 44:391-395.
- [6] Tyler, VE., 1994, ed. *Herbs of Choice: the Therapeutic Use of Phytomedicinals*. Binghamton: Pharmaceuticals Products Press.
- [7] Johnson, ES., Kadam, NP., Hylands, DM., Hylands, PJ., 1985, Efficacy of feverfew as prophylactic treatment of migraine. *Br Med J*; 291:569-573.
- [8] Palevitch, D., Earon, G., Carasso, R., 1997, Feverfew (*Tanacetum parthenium*) as a prophylactic treatment for migraine: a double-blind placebo-controlled study. *Phytother Res*; 11:508-511.
- [9] Murphy, JJ., Heptinstall, S., Mitchell, JRA., 1988, Randomized, Double-blind placebo-controlled trial of feverfew in migraine prevention. *Lancet*; 2: 189-192.
- [10] Groenewegen, WA., Heptinstall, S., 1986, Amounts of feverfew in commercial preparations of the herb. *Lancet* 1986;1:44-45.
- [11] Collier, HOJ., Butt, NM., McDonald-Gibson, WJ., Saeed, SA., 1980, Extract of feverfew inhibits prostaglandin biosynthesis. *Lancet*; 2:922-923.
- [12] Makheja, AN., Baily, JM., 1982, A platelet phospholipase inhibitor from the medicinal herb feverfew (*Tanacetum parthenium*). *Prostaglandins Leukot Med*; 8:653-660.
- [13] Marles, RJ., Kaminski, J., Arnason, JT., 1992, A bioassay for the inhibition of serotonin release from bovine platelets. *J Nat Prod*; 55:1044-1056.
- [14] Groenewegen, WA., Heptinstall, S., 1990, A comparison of the effects of an extract of feverfew and parthenolide, a component of feverfew, on human platelet activity in vitro. *J Pharm Pharmacol*; 42:553-557.
- [15] Barsby, RWJ., Salan, U., Knight, DW., Hoult, JRS., 1993, Feverfew and vascular smooth muscle: extract from fresh and dried plants show opposing pharmacological profiles, dependent upon sesquiterpene lactone content. *Planta Med*; 59:20-25.
- [16] Hay, AJB., Hamburger, M., Hostettmann, K., Hoult, JRS., 1994, Toxic inhibition of smooth muscle contractility by plant-derived sesquiterpenes caused by their chemically reactive α -methylenebutyrolactone functions. *Br J Pharmacol*; 112:9-12.
- [17] Barsby, RWJ., Knight, DW., McFadzean, I., 1993, A chloroform extract of the herb feverfew blocks voltage-dependent potassium currents recorded from single smooth muscle cells. *J Pharm Pharmacol*; 45:641-645.
- [18] DeWeerd, CJ., Bootsma, HPR., Hendriks, H., 1996, Herbal medicine in migraine prevention: randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of a feverfew preparation. *Phytomedicine*; 3:225-230.
- [19] Murch, SJ., Simmons, CB., Saxena, PK., 1997, Melatonin in feverfew and other medicinal plants. *Lancet*; 350:1598-1599.
- [20] Pfaffenrath, V., Diener, HC., Fischeer, M., Friede, M., 2002, Henneicke-von Zepelin HH. The efficacy and safety of *Tanacetum parthenium* (feverfew) in migraine prophylaxis: a double-blind, multicenter, randomized placebo-controlled dose-response study. *Cephalalgia*; 22(7):523-532.
- [21] Maizels, M., Blumenfeld, A., Burchette, MS., 2004, A combination of riboflavin, magnesium, and feverfew for migraine prophylaxis: a randomized trial. *Headache*; 44(9):885-890.
- [22] Curry, EA III., Murray, DJ., Yoder, C., Fife, K., Armstrong, V., 2004, Phase I dose escalation trial of feverfew with standardized doses of parthenolide in patients with cancer. *Invest New Drugs*; 22(3):299-305.
- [23] O'Neill, LAJ., Barrett, ML., Lewis, GP., 1987, Extracts of feverfew inhibit mitogen-induced human peripheral blood mononuclear cell proliferation and cytokine mediated responses: a cytotoxic effect. *Br J Clin Pharmacol*; 23:81-83.