

## اثر " اتریفل صغیر"، ترکیب سه گیاه دارویی در درمان چاقی

سید حمید کمالی<sup>۱\*</sup>، علیرضا خلیج<sup>۲</sup>، شیرین حسنی رنجبر<sup>۳\*</sup>، محمد مهدی اصفهانی<sup>۴</sup>، محمد کمالی نژاد<sup>۵</sup>، سهیل امید ملایری<sup>۶</sup>، سید علی کمالی<sup>۶</sup>، سیده جیهان حسنی خبیر<sup>۶</sup>، بهاره یارجو<sup>۷</sup>

انگلیسی این مقاله در سال ۲۰۱۲ در مجله بین المللی داروشناسی به چاپ رسیده است:

*DARU Journal of Pharmaceutical Sciences; 2012, 20:33*

### چکیده

**مقدمه:** ترکیب گیاهی اتریفل صغیر (تری پالا) در طب سنتی، کاربردهای وسیعی دارد و اثرات ضد چاقی آن به اثبات رسیده است. به علاوه اثرات مفید دیگری نیز بر سلامت بدن دارد که شامل اثر آنتی اکسیدانی و پاکسازی رادیکال‌های آزاد هیدروکسیل و نیتریک اکساید می‌باشد.

**روش‌ها:** هدف از این مطالعه بررسی اثر ترکیب گیاهی اتریفل صغیر، در کاهش وزن و نمایه توده بدنی (BMI) در افراد چاق در مقایسه با دارونما می‌باشد. در مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسو کور حاضر که به مدت ۱۲ هفته به طول انجامید، بیماران چاق در محدوده سنی ۱۶ تا ۶۰ سال انتخاب شدند. بیماران به طور تصادفی به دو گروه دریافت کننده ۵ گرم از ترکیب اتریفل صغیر (n=۳۱) و یا پلاسبو (n=۳۱)، دو بار در روز، برای مدت ۱۲ هفته، تقسیم شدند. وزن بدن، BMI، دور کمر و دور باسن، در مرحله ورود به مطالعه و هر ۴ هفته یکبار در طول مدت ۱۲ هفته، اندازه‌گیری شد. ایمنی دارو به واسطه بررسی عملکرد کبد و کلیه، ارزیابی شد.

**یافته‌ها:** در مقایسه با گروه دارونما، در گروه مداخله اختلاف معنی‌داری در کاهش وزن موثر، ۴/۸۲ کیلو گرم (درجه اطمینان ۹۵٪، ۳/۵۲-۶/۱۱، P<۰/۰۰۱) کاهش معنی‌داری در دور کمر، ۴/۰۱ سانتی‌متر (درجه اطمینان ۹۵٪، ۲/۱۳-۵/۹۰، P<۰/۰۰۱) و کاهش معنی‌داری در دور باسن، ۳/۲۱ سانتی‌متر (درجه اطمینان ۹۵٪، ۱/۹۶-۴/۴۵، P<۰/۰۰۱) مشاهده شد. هیچ عوارض جانبی و تغییرات قابل ملاحظه‌ای در تست‌های عملکردی کبد و کلیه، در دو گروه پلاسبو و مداخله، مشاهده نشد. **نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد اتریفل صغیر اثرات مثبتی در کاهش وزن افراد چاق دارد.

**واژگان کلیدی:** چاقی، اتریفل صغیر، طب سنتی ایران، کارآزمایی بالینی، هلیله بلبله، آمله، تری پالا

۱- دانشکده طب سنتی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، تهران، ایران

۲- گروه جراحی، بیمارستان مصطفی خمینی (ره)، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۳- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴- متخصص طب سنتی ایران، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۵- گروه فارماکونوزی، دانشکده دارو سازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۶- بیمارستان خاتم الانبیا(ص)، تهران، ایران

۷- مرکز تحقیقات چاقی و عادات غذایی، پژوهشکده علوم سلولی - مولکولی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

\* **نشانی:** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، کد پستی: ۱۴۱۱۴۱۳۱۳۷، تلفن: ۸-۸۸۲۲۰۰۳۷، نمابر:

۸۸۲۲۰۰۵۲، پست الکترونیک: sh\_hasani@sina.tums.ac.ir

## مقدمه

چاقی به عنوان یک اختلال متابولیکی مهم یکی از دغدغه‌های بهداشت عمومی شناخته می‌شود که افراد بسیاری را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد. بر اساس گزارش‌های سازمان بهداشت جهانی (WHO)، چاقی در فهرست ده بیماری قابل پیش‌گیری بالینی و بهداشتی قرار دارد [۱]. چاقی با مجموعه‌ای از اختلالات بهداشتی، در بزرگسالان و کودکان، شامل سندرم متابولیک [۵-۲]، فشار خون بالا، دیابت [۲] و بیماری‌های کبد [۸-۵]، مرتبط می‌باشد. در انسان، بافت چربی یک ارگان فعال اندوکروینی است که به وسیله آزادسازی تعداد بسیار زیادی از واسطه‌های فعال زیستی، نقش مهمی را در تنظیم هموستاز، فشار خون، متابولیسم چربی و گلوکز، و التهاب، ایفا می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند که کاهش وزن خفیف حتی به میزان اندک ۱۰ درصد، خطر ابتلا به گروهی از بیماری‌های مزمن را کاهش می‌دهد [۹، ۱۰، ۳]. در افراد چاق به علت تجمع رادیکال‌های آزاد، سطوح بالای استرس اکسیداتیو وجود دارد [۵] و چاقی یکی از شرایطی است که ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بدن را کاهش می‌دهد [۱۱، ۱۲]. تصور بر این است که چاقی، با کاهش میزان آنزیم‌های دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی در خون، مانند کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز و گلوتاتیون ردوکتاز، دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن را کاهش می‌دهد [۱۲]. تعدادی از مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که آنتی‌اکسیدان‌ها ممکن است به عنوان تنظیم کننده چاقی، نقش داشته باشند [۱۴، ۱۳]. اخیراً درمان‌های مکمل، به طور فزاینده‌ای در سراسر جهان در حال استفاده هستند. وقتی طب رایج نتواند بیماری‌های مزمن را به طور مؤثر و بدون عوارض جانبی درمان کند، تعداد بسیاری از مردم به دنبال درمان‌های غیر متعارف از جمله گیاه درمانی می‌روند [۱۵]. بسیاری از داروهای گیاهی، چندین دهه و حتی صدها سال است که مورد استفاده قرار می‌گیرند. یکی از این محصولات سنتی، اطریفیل صغیر یا تریفلا است [۱۶] که ترکیبی است گیاهی و در بازارهای ایران، چندین سال است که خرید و فروش می‌شود. اطریفیل ترکیبی متشکل از سه میوه دارویی، آمله با نام علمی *Phyllanthusemblica L.* یا *Gaertn. Emblicaoffinialis* (از

خانواده Euphorbiaceae)، هلیله با نام علمی *Terminaliachebula Rets.* (از خانواده Combretaceae) و بلبله با نام علمی *Terminaliabelerica Rets.* (از خانواده Combretaceae) است که برای درمان و کنترل چاقی ترکیب شده‌اند. مطالعات حاکی از این است که اطریفیل صغیر اثرات مفیدی بر سلامت بدن دارد و به عملکرد بهتر دستگاه گوارش کمک می‌کند [۱۷، ۱۸]. در کتاب "القانون فی طب" شیخ الرئیس ابوعلی سینا، اطریفیل صغیر جهت تقویت معده و هضم بهتر غذا [۱۷، ۱۸] و همچنین رفع چاقی تجویز شده است [۱۷، ۱۹، ۲۰]. اجزاء اطریفیل صغیر دارای خواص آنتی‌اکسیدانی و پاک‌سازی رادیکال‌های هیدروکسیل و رادیکال‌های نیتریک اکساید، ضد التهابی و ضد هایپرکلسترولمیکی می‌باشند [۲۰]. تا به امروز فقط دو مطالعه روی مدل‌های حیوانی اثر اطریفیل صغیر در کاهش وزن بدن را بررسی کرده‌اند [۲۱، ۲۲]. بنابراین کمبود کارآزمایی‌های بالینی بر روی انسان‌ها، احساس می‌شود. در این راستا هدف مطالعه پیش رو انجام یک مطالعه کارآزمایی بالینی جهت بررسی اثرات و ایمنی (safety) اطریفیل صغیر (با دوز معمول ۱۰ گرم در روز) در کاهش وزن بدن، به مدت سه ماه، در افراد بالغ و سالم با رژیم غذایی معمول ایرانی می‌باشد.

## روش‌ها

## طراحی مطالعه

در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسو کور آینده‌نگر، ۶۲ بیمار به طور تصادفی به دو گروه شاهد ( $n=31$ ) و گروه مداخله ( $n=31$ ) تقسیم شدند. بیماران روزانه ۱۰ گرم از داروی اطریفیل صغیر و یا پلاسبو را برای مدت ۳ ماه دریافت کردند و در هفته‌های ۱، ۴، ۸ و ۱۲ برای بررسی اثربخشی بالینی دارو، پی‌گیری شدند. مشاور آماری که در مطالعه شرکت نداشت، کدهای تصادفی جداگانه‌ای را با رعایت تعادل برای دو گروه از لحاظ جنس، سن و شدت چاقی، تعریف کرد. کپی کدهای محرمانه، برای شناسایی افراد در موارد اورژانسی در اختیار محققان قرار گرفت. افرادی که پیش از اولین ویزیت به منظور طبقه‌بندی تصادفی مطالعه را ترک کردند، توسط افرادی که شرایط اخذ درمان مشابه را در

همیشگی خود را حفظ کنند. همه افراد آزاد بودند تا در صورت تمایل، در هر مرحله از مطالعه خارج شوند.

#### مداخله

میوه هلیله با نام علمی *Terminalia chebula* Retz. (از خانواده *combretaceae*)، [ ۶۲۴ - PMP ، ۶۲۳ - PMP ، ۶۲۲ - Popular Market Plant (PMP) ] میوه بلیله با نام علمی *Terminalia bellerica* Roxb (از خانواده *combretaceae*) (PMP-۶۲۵) و میوه آمله با نام علمی *Phyllanthus emblica* L. (از خانواده *euphorbiaceae*) (PMP-۶۲۶)، از بازار محلی تهیه شدند و مورد تایید دانشگاه داروسازی گروه داروهای سنتی (گیاهان دارویی) دانشگاه علوم پزشکی تهران قرار گرفتند.

نمونه‌ای از voucher در آزمایشگاه برای ارجاعات در آینده، نگهداری شد. دانه میوه‌ها جدا شدند و پوست (پالپ) خشک شده میوه‌ها با آسیابی به صورت پودر درآمد. ترکیب اتریفل صغیر، به وسیله ترکیب این سه پودر با نسبت‌های مساوی (۱:۱:۱)، بر اساس فرمول موجود در کتاب القانون فی طب [۱۹] و دیگر کتاب‌های طب سنتی (مانند اکسیر اعظم و طب اکبری) [۱۸] تهیه شد. پودر به دست آمده، وزن شده و با روغن بادام مخلوط و با کمی عسل به صورت ترکیب درآمد و سپس در ظروف بسته برای استفاده‌های بعدی، نگهداری و در جعبه‌هایی بسته‌بندی شد.

از افراد در گروه مداخله خواسته شد تا مقدار ۵ گرم (یک قاشق چای‌خوری) از ترکیب را دو بار در روز (یک بار قبل از صبحانه و یک بار بعد از شام) به مدت سه ماه مصرف کنند. گروه شاهد نیز یک ترکیب گیاهی مشابه (از لحاظ ظاهری) با ترکیب اتریفل صغیر [ACRPOL (Carbomer 934P) 934P] که حاوی هیچ جزء فعالی نبود و بی خطر بودن آن برای مصرف انسان تایید شده بود، را دریافت نمودند [۲۳، ۲۴]. پلاسبو از شرکت اکبری (agent of corelpharma chem) تهیه شد. برای اطمینان از مصرف دارو توسط بیماران، از آنها خواسته شد تا در هر مراجعه، جعبه داده شده را همراه خود داشته باشند. سپس آن جعبه وزن شده و مقدار مصرف دارو مشخص می‌شد. بیماران که بیش

مطالعه امضاء کرده بودند، جایگزین شدند. کدها تا پایان مطالعه به صورت محرمانه باقی ماندند. تجزیه و تحلیل‌ها توسط فردی که نسبت به ماهیت مطالعه بی‌اطلاع بود، انجام شد.

#### جمعیت مورد مطالعه

شرکت‌کنندگان از بین بیمارانی که به کلینیک چاقی بیمارستان مصطفی خمینی تهران ارجاع داده می‌شدند، انتخاب شدند. اطلاع‌رسانی به افراد شرکت‌کننده در مطالعه، توسط آگهی‌های فراخوان که در محلی نزدیک بیمارستان قرار داده شده بود، صورت گرفت. معیارهای ورود افراد بر طبق اساس شاخص‌های تعریف شده، عبارت بود از: سن ۱۶ تا ۶۰ سال، نمایه توده بدنی (BMI) بین ۳۰ تا ۵۰  $\text{kg/m}^2$ ، الکتروکاردیوگرافی نرمال برای افراد با رده سنی ۵۰ تا ۶۰ سال. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: سیگار کشیدن (بیشتر از بیست نخ سیگار در روز)، مصرف الکل، حاملگی، سابقه عمل جراحی اخیر، بیماران با سابقه بیماری‌های قلبی-عروقی، بیماران دیابتی، بیماران دارای تشخیص بدخیمی ثابت شده آسم، سرفه مزمن، بیماری‌های التهابی و مشکلات روانی، سابقه بیماری‌های مزمن کلیوی و کبدی، چاقی بازمینه اندوکروینی (هایپوتیروئیدیسم یا بیماری‌های کنترل نشده غده تیروئید)، سندرم ژنتیکی چاقی. در واقع بیمارانی که در شش ماه گذشته تحت درمان با داروهای لاغری و رژیم‌های لاغر کننده بوده‌اند و آنهایی که کورتن یا داروی ایمنو ساپرسیو دریافت نموده‌اند، از مطالعه خارج شدند.

این مطالعه دارای تاییدیه از کمیته اخلاق دانشگاه شاهد با شماره مرجع ۱۱۲۲۵۱/۴ می‌باشد و بر اساس معاهده هلسینکی نسخه ۱۹۸۳ با شماره ثبت IRCT201104206237N1:IRCT افراد قبل از امضای رضایت‌نامه، به صورت کتبی و شفاهی از نحوه انجام مطالعه، مطلع شدند. همه شرکت‌کنندگان، فرم رضایت‌نامه کتبی را قبل از ورود به مطالعه، امضاء کردند. افراد مورد مطالعه اجازه دریافت روش‌های دیگر کنترل چاقی را نداشته و از آنها خواسته شد تا در طول مطالعه رژیم غذایی و شیوه زندگی

از ۲۰٪ مقدار دوز تجویز شده را مصرف نکرده بودند، به علت عدم رعایت نحوه مصرف دارو، از مطالعه حذف می شدند.

### اندازه گیری ها

همه شرکت کنندگان در مرحله ورود و جلسات پی گیری، مورد معاینه بالینی و بررسی های آنتروپومتریک قرار می گرفتند. به وسیله پرسشنامه هایی، اطلاعات دموگرافیک و سابقه پزشکی شرکت کنندگان جمع آوری شد. در هر ویزیت، بیماران در رابطه با تغییرات دارو و عوارض جانبی مورد پرسش قرار می گرفتند. قد به وسیله قدسنج دیواری stadiometere و وزن افراد با لباس های سبک و بدون کفش توسط ترازوی کالیبره شده beam با خطای  $\pm 0.1 \text{ kg}$  (Gmbh & co.kg. Germany.Ser. ) (no.5769/5902207.Model 769/32/994) و BMI بر طبق فرمول، وزن بدن بر حسب کیلوگرم تقسیم بر مجذور قد بر حسب متر، محاسبه شد. دور کمر در پایان یک تنفس عادی و در نقطه میانی بین لبه پایین ترین دنده قابل لمس و بالای خار ایلیاک (استخوان لگن -هیپ)، اندازه گیری شد. دور باسن، در بیشترین محیط بالای باسن به وسیله متر نواری هموار و غیر قابل ارتجاع و پلاستیکی اندازه گیری شد. فشار خون (دست راست)، دوبار (با فاصله ۵ دقیقه) به وسیله یک فشار سنج استاندارد و کالیبره شده جیوه ای، پس از ۱۵ دقیقه نشستن، اندازه گیری شد. متوسط این دوفشار به عنوان فشار خون فرد ثبت گردید. همچنین تعداد ضربان قلب و دمای بدن فرد نیز ثبت می شد. ثبات فرد در رعایت رژیم غذایی معمولش با استفاده از یادآمد ۲۴ ساعته در ابتدای ورود به مطالعه و هنگام پایان مطالعه مورد تایید قرار گرفت. جمع آوری اطلاعات سرولوژیکی، فقط در ویزیت اول و ویزیت آخر (هفته ۱۲) انجام گرفت. نمونه خون محیطی فرد، بعد از ۶ ساعت ناشتایی در طول شب گرفته می شد. تمام اندازه گیری ها پروفایل خونی در آزمایشگاه پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گرفت.

اطلاعات سرولوژیکی شامل کلسترول تام، HDL، LDL، تری گلیسرید، میزان انسولین خون و مقدار گلوکز خون در حالت ناشتا (FBS)، هموگلوبین گلیکوزیله شده (HbA1c)، تست زمان پروترومبین (PT)، تست های بررسی عملکرد کلیه مانند کراتینین، تست های بررسی عملکرد کبد مانند تست های اسپاراتات ترانس آمیناز (AST) و آلانین ترانس آمیناز (ALT) و آلکالین فسفاتاز (ALP) و دیگر تست ها مانند اسید اوریک بود. تمام اندازه گیری ها بر طبق روش استاندارد مقرر شده، انجام گرفت. عوارض جانبی مرتبط، بر اساس گزارش علائم توسط خود فرد و همچنین پاسخ دهی به سؤالات و انجام معاینات بالینی در هر ویزیت، بررسی شد. پرسشنامه ها توسط پزشک آموزش دیده ای که از طبقه بندی دو گروه ناآگاه بود انجام گرفت.

### آنالیز آماری

برای آنالیز آماری از نرم افزار SPSS استفاده شد [۲۵]. نتایج به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش شد. نرمال بودن متغیرهای پیوسته به وسیله تست Kolmogorov-Smirnov آزموده شد. تست Chi-square برای مقایسه فراوانی متغیرها بین دو گروه مورد استفاده قرار گرفت. Student T-test و مدل خطی مثل تست multivariate univariate test of sphericity mauchly's و pairwise برای مقایسه متغیرهای کمی استفاده و Pvalue کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

### یافته ها

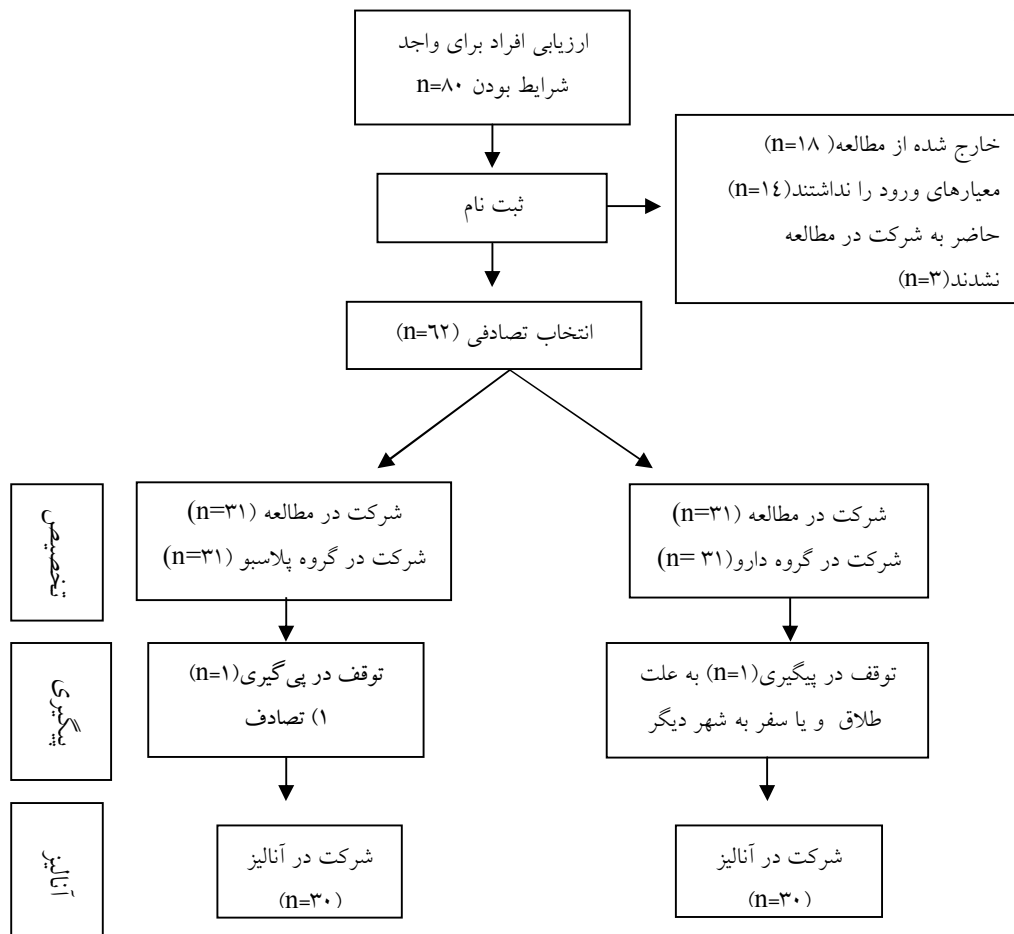
مجموع ۶۲ نفر بیمار، به طور تصادفی به دو گروه دریافت کننده دارو و شاهد، تقسیم شدند (۳۱ بیمار در هر گروه). بیماران دارای محدوده سنی ۶۰-۱۶ سال بودند. هیچ تفاوت معنی داری از نظر سن، جنس، سطح تحصیلات، وضعیت تاهل و دور کمر در بین دو گروه مشاهده نشد (جدول ۱). در واقع میزان ریزش نمونه (شکل ۱) در هر دو گروه یکسان بود. بعد از ۳ ماه پی گیری میزان مشارکت هر دو گروه در مطالعه (با تغییر ۹۲٪ و ۹۹٪)، مشابه بود.

جدول شماره ۱- ویژگی‌های افراد مورد مطالعه به تفکیک گروه مورد و شاهد

متغیر	گروه مداخله عدد(%)	گروه دارونما عدد(%)	p-value
میزان تحصیلات			۰/۸۰
زیر دیپلم	۱۵ (۵۰٪)	۱۴ (۴۶/۶۶٪)	
بالای دیپلم	۱۵ (۵۰٪)	۱۶ (۵۳/۳۳٪)	
جنسیت			۰/۵۴
مرد	۶ (۲۰٪)	۸ (۲۶/۶۶٪)	
زن	۲۴ (۸۰٪)	۲۲ (۷۳/۳۳٪)	
وضعیت تاهل			۰/۷۸
مجرد	۹ (۳۰٪)	۱۰ (۳۳/۳۳٪)	
متاهل	۲۱ (۷۰٪)	۲۰ (۶۶/۶۶٪)	
سن (سال)*	۳۹/۱۶ ± ۹/۵۹	۳۶/۳۶ ± ۹/۹	۰/۲۷
قد (cm)*	۱۶۱/۱۸ ± ۶/۶۳	۱۶۳/۱۵ ± ۷/۲۰	۰/۲۷
وزن (kg)*	۹۶/۸۹ ± ۱۴/۰۷	۹۶/۵۶ ± ۱۳/۳۹	۰/۹۲
BMI (kg/m <sup>2</sup> )*	۳۷/۱۴ ± ۵/۴۰	۳۶/۲۹ ± ۴/۶۶	۰/۵۲
دور کمر (cm)*	۱۱۵/۹۶ ± ۱۳/۶۸	۱۱۳/۸۶ ± ۱۰/۶۰	۰/۵۰
دور باسن (cm)*	۱۲۲/۴۰ ± ۱۰/۵۶	۱۱۹/۴۰ ± ۸/۸۷	۰/۲۳

\* میانگین و انحراف معیار

دیاگرام مطالعه



تخصیص

پیگیری

آنالیز

تفاوت معنی‌دار در کاهش وزن مؤثر، ۴/۸۲ کیلوگرم (درجه اطمینان ۹۵٪، ۳/۵۲-۶/۱۱،  $P < ۰/۰۰۱$ )، تفاوت معنی‌دار در کاهش دور کمر مؤثر، ۴/۰۱ سانتی‌متر (درجه اطمینان ۹۵٪، ۲/۱۳-۵/۹۰،  $P < ۰/۰۰۱$ ) و کاهش معنی‌دار دور باسن ۳/۲۰ سانتی‌متر (درجه اطمینان ۹۵٪، ۱/۹۶-۴/۴۵،  $P < ۰/۰۰۱$ )، در گروه مداخله وجود داشت. در گروه پلاسبو هیچ تغییر قابل ملاحظه‌ای در این متغیرها مورد توجه قرار نگرفت.

ترکیب اطریرفل صغیر در گروه تحت درمان به خوبی تحمل شد و هیچ عارضه جانبی قابل ملاحظه‌ای، گزارش نگردید. میزان گزارش عوارض جانبی جزئی در هر دو گروه یکسان بود.

تفاوت معنی‌داری در چهار معیار وزن، دور کمر و دور باسن و BMI ( $P < ۰/۰۰۱$ ) بعد از ۱۲ هفته، در گروه مداخله دیده شد. هیچ تغییر قابل ملاحظه‌ای در این متغیرها در گروه گیرنده پلاسبو مشاهده نگردید (جدول ۲). علاوه بر این،

جدول ۲- تأثیر ترکیب اطریرفل صغیر بر پارامترهای آنترپومتریک و فشار خون

P-Value**	گروه دارو نما		گروه مداخله		متغیرها
	انحراف معیار ± میانگین		انحراف معیار ± میانگین		
	پایان درمان	شروع درمان	پایان درمان	شروع درمان	
>۰/۰۰۱	۹۷/۰۱ ± ۱۳/۴۹	۹۶/۵۶ ± ۱۳/۳۹	۹۲/۵۲ ± ۱۴/۴۴	۹۶/۸۹ ± ۱۴/۰۷	وزن (kg)*
>۰/۰۰۱	۳۶/۴۷ ± ۴/۷۴	۳۶/۲۹ ± ۴/۶۶	۳۵/۶۷ ± ۵/۴۸	۳۷/۱۴ ± ۵/۴۰	BMI (kg/m <sup>2</sup> )*
>۰/۰۰۱	۱۱۴/۳۶ ± ۱۱/۱۹	۱۱۳/۸۶ ± ۱۰/۶۰	۱۱۲/۴۳ ± ۱۳/۹۹	۱۱۵/۹۶ ۱۳/۶۸	دور کمر (cm)*
>۰/۰۰۱	۱۱۹/۸۳ ± ۸/۹۱	۱۱۹/۴۰ ± ۸/۸۷	۱۱۹/۵۰ ± ۱۰/۳۲	۱۲۲/۴۰ ± ۱۰/۵۶	دور باسن (cm)*

\* میانگین و انحراف معیار

\*\* تفاوت اختلاف میانگین‌ها

میانگین مقدار ALT در گروه تحت درمان با اطریرفل صغیر، از ۹/۱۸ ± ۲۴/۱۰ به ۱۸/۹۰ ± ۸/۰۷ کاهش یافت که از لحاظ آماری در مقایسه با گروه شاهد، قابل ملاحظه بود ( $p=۰/۰۰۳$ ). و میانگین اسید اوریک در گروه تحت درمان با اطریرفل صغیر، از ۶/۰۹ ± ۱/۰۷ به ۵/۷۸ ± ۱/۱۷ کاهش یافت که از لحاظ آماری در مقایسه با گروه شاهد، معنی‌دار بود ( $p=۰/۰۰۵$ ). سایر مشخصات سرولوژیکی در جدول ۳ نشان داده شده است.

بعد از ۱۲ هفته، میانگین گلوکز ناشتای خون در گروه پلاسبو از ۹۴/۷۲ ± ۸/۹۶ به ۱۰/۵۵ ± ۹۹/۲۰، افزایش یافت اما در گروه تحت درمان با اطریرفل صغیر از ۱۲/۱۶ ± ۹۶/۸۶ به ۹۴/۲۰ ± ۹/۷۸ کاهش یافت ( $p=۰/۰۰۶$ ). میانگین انسولین ناشتای سرم بعد از ۱۲ هفته، در گروه تحت درمان با اطریرفل صغیر از ۱۰/۹۱ ± ۱۸/۶۶ به ۸/۰۰ ± ۱۴/۷۶، کاهش یافت و در گروه پلاسبو از ۷/۲۱ ± ۱۸/۲۴ به ۸/۵۵ ± ۱۹/۹۱ افزایش یافت ( $p=۰/۰۰۱$ ).

جدول ۳- تأثیر ترکیب اتریفیل صغیر بر تست های آزمایشگاهی

P-Value**	گروه دارو نما		گروه مداخله		متغیرها
	انحراف معیار ± میانگین		انحراف معیار ± میانگین		
	پایان درمان	شروع درمان	پایان درمان	شروع درمان	
۰/۰۰۶	۹۹/۲۰ ± ۱۰/۵۵	۹۴/۷۲ ± ۸/۹۶	۹۴/۲۰ ± ۹/۷۸	۹۶/۸۶ ± ۱۲/۱۶	(mg/dl) FBS
۰/۰۰۹	۱۲۱/۹۲ ± ۳۵/۷۰	۱۱۳/۲۸ ± ۳۳/۷۹	۱۱۱/۲۰ ± ۳۲/۰۸۲	۱۱۳/۶۶ ± ۳۱/۵۸	(mg/dl) (min120) GTT
۰/۰۰۱	۴/۶۳ ± ۰/۹۵	۴/۵۷ ± ۰/۹۴	۵/۲۶ ± ۰/۷۰	۴/۴۰ ± ۰/۷۱	%HbA1c
۰/۱۵	۰/۹۴ ± ۰/۱۷	۰/۹۱ ± ۰/۱۶	۱/۰ ± ۰/۱۵	۰/۹۲ ± ۰/۱۲	(mg/dl) CREATININE
۰/۰۵	۶/۴۷ ± ۱/۳۲	۶/۳۶ ± ۱/۵۳	۵/۷۸ ± ۱/۱۷	۶/۰۹ ± ۱/۰۷	(mg/dl) URIC ACID
۰/۴۱	۱۸۱/۱۷ ± ۱۶۰/۹۳	۱۸۱/۴۱ ± ۱۵۹/۵۷	۱۱۴/۰۰ ± ۴۷/۶۸	۱۱۸/۷۶ ± ۵۷/۷۲	(mg/dl) TRIGLYCERIDES
۰/۲۶	۲۰۱/۲۰ ± ۳۷/۳۲	۲۰۶/۳۱ ± ۳۰/۹۳	۱۷۸/۸۶ ± ۳۲/۶۶	۱۸۶/۸۰ ± ۳۸/۴۰	(mg/dl) CHOLESTROL
۰/۵۴	۵۰/۴۴ ± ۱۰/۸۵	۵۲/۷۹ ± ۸/۷۸	۵۳/۳۳ ± ۹/۲۷	۵۹/۵۰ ± ۱۰/۴۷	(mg/dl)HDL
۰/۰۴	۱۰۳/۶۰ ± ۳۶/۵۳	۱۱۰/۳۹ ± ۳۴/۱۰۵	۱۰۲/۵۰ ± ۲۵/۶۶	۱۰۱/۴۶ ± ۲۷/۱۹	(mg/dl)LDL
۰/۱۸	۲۱/۱۰ ± ۸/۲۴	۲۰/۸۶ ± ۸/۱۹	۱۸/۵۰ ± ۵/۸۸	۱۹/۳۷ ± ۴/۹۰	(u/l) AST
۰/۰۰۳	۲۹/۴۴ ± ۱۶/۹۸	۲۹/۰۶ ± ۱۵/۶۹	۱۸/۹۰ ± ۸/۰۷	۲۴/۱۰ ± ۹/۱۸	(u/l) ALT
۰/۷۷	۱۸۴/۲۷ ± ۴۱/۵۰	۱۸۲/۷۵ ± ۳۷/۱۳	۱۹۹/۴۰ ± ۴۸/۸۶	۱۹۷/۹۳ ± ۵۰/۴۹	(u/l)ALP
۰/۴۲	۶/۴۷ ± ۱/۲۱	۶/۳۸ ± ۱/۰۷	۶/۳۲ ± ۱/۸۹	۶/۵۲ ± ۱/۶۷	(1000/μl)WBC
۰/۹۹	۴/۸۷ ± ۰/۵۰	۴/۸۸ ± ۰/۵۰	۴/۸۲ ± ۰/۳۹	۴/۸۲ ± ۰/۳۲	(mil/μl) RBC
۰/۲۸	۱۳/۹۵ ± ۱/۴۹	۱۳/۷۶ ± ۱/۵۱	۱۳/۸۷ ± ۱/۵۴	۱۳/۴۵ ± ۱/۲۳	(g/dl) HEMOGLOBIN
۰/۷۵	۴۲/۲۸۷ ± ۳/۹۳	۴۱/۶۶ ± ۳/۳۹	۴۲/۱۶ ± ۳/۸۹	۴۱/۲۹ ± ۲/۹۹	(%) HEMATOCRIT
۰/۳۹	۸۶/۹۵ ± ۴/۰۰	۸۵/۶۲ ± ۴/۵۲	۸۷/۴۸ ± ۵/۰۶	۸۵/۶۰ ± ۴/۲۲	(fl) MCV
۰/۸۵	۲۸/۷۱ ± ۱/۹۵	۲۸/۲۵ ± ۱/۸۷	۲۸/۷۸ ± ۲/۵۰	۲۸/۹۱ ± ۶/۲۶	(pg) MCH
۰/۶۰	۳۳/۰۱ ± ۲/۲۵	۳۳/۰۵ ± ۲/۵۱	۳۲/۸۶ ± ۱/۴۳	۳۲/۵۶ ± ۱/۳۹	(%) MCHC
۰/۵۷	۲۵۴/۶۸ ± ۴۲/۴۸	۲۵۰/۰۳ ± ۴۴/۶۰	۲۶۴/۲۶ ± ۶۶/۴۴	۲۶۵/۶۰ ± ۵۷/۵۰	(μl/1000) PLATELETS
۰/۱۴	۱۲/۹ ± ۰/۴۹	۱۲/۸۰ ± ۰/۴۹	۱۲/۷۴ ± ۰/۵۳	۱۲/۸۷ ± ۰/۵۲	PT
۰/۴۰	۱/۰۴ ± ۰/۰۶	۱/۰۵ ± ۰/۰۷	۱/۰۳ ± ۰/۰۶	۱/۰۵ ± ۰/۰۶	INR
۰/۰۱	۱۹/۹۱ ± ۸/۵۵	۱۸/۲۴ ± ۷/۲۱	۱۴/۷۶ ± ۸/۰۰	۱۸/۴۶ ± ۱۰/۹۱	(mIU/ml) Fasting serum insulin

\*\*تفاوت اختلاف میانگین ها

اختصارات:

LDL: low density lipoprotein cholesterol; HDL: high-density lipoprotein cholesterol; FBS: fasting insulin and glucose; GTT: glucose tolerance test;HbA1c: glycosylated hemoglobin;PT: Prothrombin time;AST: aspartate transaminase;ALT: alanine transaminase; ALP: alkaline phosphatase;WBC: white blood cells;RBC: red blood cells;INR: International Normalized Ratio;MCV: Mean corpuscular volume; MCH: mean corpuscular hemoglobin ;MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration;NS: Not statistically significant

باید با روغن بادام چرب شده و با عسل به صورت ترکیب درآیند و در ظروف بسته برای استفاده، نگهداری شوند [۱۷]. در این مطالعه، اتریفل صغیر به صورت مکمل در دوز ۱۰ گرم در روز در مدت ۱۲ هفته تجویز شد. دوز استفاده شده اتریفل صغیر در این مطالعه با دوزهای پیشنهاد شده آن در کتاب القانون فی طب که مؤثرترین [۱۸] اثر را در رفع چاقی داشتند، منطبق بود [۱۷، ۱۹]. بر اساس اطلاعات به دست آمده هنوز هیچ مطالعه‌ای برای بررسی اثرات این ترکیب گیاهی بر وزن بدن و BMI انجام نگرفته است. با این حال در مطالعات حیوانی، کاهش وزن بدن به وسیله Mekkawey و همکاران، Somasundram و همکاران، گزارش شده است [۲۱، ۲۲]. سازوکارهای پیشنهادی در مورد اثرات ضد چاقی این ترکیب، از سه روش با معضل چربی اضافی بدن مبارزه می‌کنند. این ترکیب متابولیسم بدن را افزایش می‌دهد، اشتها را مهار کرده و بر روی سروتونین تأثیر می‌گذارد و یا می‌تواند مانع هضم چربی شود [۲۶].

استرس اکسیداتیو نقش بسیار مهمی را در پاتوژنز انواع بیماری‌ها بازی می‌کند [۲۷]. مطالعات نشان می‌دهند که چاقی ممکن است استرس اکسیداتیو سیستمیک را القاء کند و افزایش استرس اکسیداتیو در سلول‌های انباشته شده چربی، از علل بی‌نظمی در آدیپوسیتوکلین‌ها باشد. علاوه بر این، چاقی می‌تواند ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بدن را کاهش دهد [۲۸، ۱۴]. ترکیب اتریفل صغیر دارای مقادیر فراوان آنتی‌اکسیدان می‌باشد که شاید بتوان بر این اساس چگونگی اثر مفید این ترکیب را در درمان شرایطی با استرس اکسیداتیو بالا مانند چاقی، توضیح داد [۲۸]. انواع فرمول‌های ترکیب اتریفل صغیر دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی به طور بالقوه هستند که این مسئله در مطالعات متعددی ارزیابی شده است [۲۰]. گزارش‌ها حاکی از آن است که اتریفل صغیر در پاک‌سازی رادیکال‌های آزاد و کاهش استرس اکسیداتیو [۲۸] و کاهش التهاب [۲۹]، مؤثر است. در مطالعه کارآزمایی بالینی دیگر نشان داده شد که نسبت کلسترول LDL به HDL به -طور معنی‌داری کاهش یافت؛ میزان قند خون ناشتا و قند خون بعد از غذا به خوبی میزان پراکسیدهای چربی و diene conjugates (شاخص‌های استرس اکسیداتیو) در گروه

تفاوت بین شروع و پایان سطح فشار خون سیستولی در گروه مداخله و زمان ورود به مطالعه از  $17/80 \text{ mmHg}$  و  $119/66 \pm 18/03 \text{ mmHg}$  (با فاصله زمانی ۵ دقیقه)، به  $20/08 \text{ mmHg} \pm 120/22$  و  $119/77 \pm 18/61$  در هفته ۱۲ و میانگین سطح فشار خون دیاستولی از  $10/05 \text{ mmHg} \pm 78/83$  و  $10/56 \text{ mmHg} \pm 78/83$  در زمان ورود به مطالعه، به  $12/14 \text{ mmHg} \pm 80/00$  و  $10/74 \text{ mmHg} \pm 79/77$  در هفته ۱۲ در همان گروه و متوسط سطح فشارخون سیستولی از  $16/22 \text{ mmHg}$  و  $122/00 \pm 121/16 \pm 14/66 \text{ mmHg}$  (با فاصله ۵ دقیقه) در گروه پلاسبو و زمان ورود به مطالعه به  $20/52 \text{ mmHg} \pm 121/15$  و  $23/05 \text{ mmHg} \pm 122/30$  در هفته ۱۲ و میانگین سطح فشار خون دیاستولی از  $9/31 \text{ mmHg} \pm 81/66$  و  $9/49 \text{ mmHg} \pm 81/66$  در همان گروه و زمان ورود به مطالعه به  $10/31 \text{ mmHg} \pm 78/07$  و  $11/98 \text{ mmHg} \pm 80/38$  در هفته ۱۲ در همان گروه، مستقل از نمونه‌های t-test نشان دادند که تغییرات در هر دو گروه از لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

### تحمل‌پذیری

در دو گروه مورد مطالعه، در عملکرد کلیه و یا سطح آنزیم‌های کبدی، تغییرات قابل ملاحظه‌ای مشاهده نگردید. داروی اتریفل صغیر، بدون تفاوت آماری معنی‌دار بین دو گروه در میزان عوارض جانبی، عموماً به خوبی تحمل شد.

### بحث

در این مطالعه اثر کاهش وزن یک ترکیب گیاهی مشتعل از سه داروی گیاهی که در طب سنتی به علت داشتن همین خصوصیت شناخته شده‌اند، مورد ارزیابی قرار گرفت. در طب سنتی، داشتن اضافه وزن خفیف به طور کلی پذیرفته شده است در حالی که چاقی شدید وضعیتی است که می‌شود با استفاده از گیاهان دارویی خاص، تمرینات بدنی و کنترل مصرف مواد غذایی، مورد درمان قرار گیرد. ترکیب اتریفل صغیر ترکیبی متشکل از سه میوه هلیله، بلبله و آمله، بدون هسته‌های آنها با نسبت‌های مساوی است. این مواد

در مطالعات انسانی به طور معمول محدودیت‌هایی وجود دارند. اولاً طب سنتی دارای دو متغیر اصلی است: یکی مزاج فرد (temperament) و نژاد/ملیت، جنس، سن، محل سکونت، فصل و شغل فرد و دیگری داروهای گیاهی است که در طبیعت می‌رویند و ترکیب شیمیایی آنها به عوامل مختلفی مانند منطقه جغرافیایی که گیاه در آنجا می‌روید و آب و هوای محل رویش و زمان برداشت گیاه و غیره بستگی دارد. در نتیجه این متغیرها باعث زیست‌فراهمی متفاوت در انسان می‌شوند. در واقع در این مطالعه افراد فقط برای ۱۲ هفته مورد بررسی قرار گرفتند، بنابراین ما اطلاعاتی در مورد اثرات طولانی مدت این ترکیب در دست نداریم. به علاوه ما در این مطالعه هیچ رژیم غذایی خاصی را پیشنهاد نمی‌کنیم.

### نتیجه‌گیری

در طول مطالعه مصرف ترکیب اتریفل صغیر نسبت به دارونما، موجب کاهش وزن قابل ملاحظه‌ای در افراد چاق مورد مطالعه شد. این مسئله با بهبود قابل توجه در دور کمر و دور باسن آنها همراه بود. ترکیب اتریفل صغیر دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی و پاک‌سازی رادیکال‌های آزاد و آنتی‌هایپرلیپیدمی است و همچنین پایین‌آورنده سایر متغیرهای فیزیولوژیک در حالت ناشتا می‌باشد که تغییر آنها در اختلالات متابولیکی و فیزیولوژیکی، خود باعث افزایش استرس اکسیداتیو می‌شود (که این دارو در درمان اختلالات متابولیکی و فیزیولوژیکی کاربرد دارد که این اختلالات همراه با استرس اکسیداتیو می‌باشد).

یافته‌های جدید متضمن دانش بیشتر برای شناسایی ترکیبات فعال این دارو و پتانسیل آن در جهت استفاده در موارد کاهش وزن می‌باشد.

با این وجود مطالعات بیشتر برای ارزیابی سازوکار عمل آن پیشنهاد می‌شود.

تحت درمان با تریفلا به طور قابل توجه‌ای کاهش یافت [۳۰].

آنالیز کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالا (High-performance liquid chromatography) نشان داد که اتریفل صغیر حاوی اسید گالیک به عنوان یک جزء اصلی می‌باشد. اسید گالیک (۳،۴،۵-تری هیدروکسی بنزوئیک اسید; GA) یک ترکیب پلی‌فنلیک است که در طبیعت فراوان یافت می‌شود [۳۲]. گزارش شده که این ماده دارای عملکرد آنتی‌اکسیدانی است و انتظار می‌رود که با دریافت روزانه آن، نه تنها خطر ابتلا به بیماری‌ها کاهش یابد بلکه دارای اثرات سودمندی بر سلامت بدن نیز می‌باشد [۳۳].

در مجموع همه این مشاهدات به اثر آنتی‌اکسیدانی و افزایش متابولیسم بدن، مهار اشتها، تغییر سروتونین و ممانعت از هضم چربی، کاهش قند خون ناشتا و کاهش قند خون بعد از غذا و کاهش نسبت کلسترول LDL به HDL و اثر پاک‌سازی رادیکال‌های آزاد و کاهش استرس اکسیداتیو، اشاره داشته و یک فرض محتمل این است که اثرات مفید مشاهده شده دارو در این مطالعه روی کاهش وزن، از طریق این ویژگی‌ها اعمال شود. بنابراین به مطالعات بیشتری برای بررسی سازوکارهای دخیل در این فرایند نیاز است. اتریفل صغیر به فرم ترکیب خود موثرتر از زمانی است که ترکیبات به صورت جداگانه تجویز شود [۳۴، ۱۸].

ایمنی (safety) مصرف اتریفل صغیر در مطالعات پری‌کلینیکال با استفاده از سنجش LD50, MTT, LDH مورد ارزیابی قرار گرفته است [۳۵]. این مطالعات اثرات سمی از این دارو تا دوز ۲۴۰ mg/kg، نشان ندادند. مقادیر ایمن دوز LD50 این دارو به صورت درون صفاقی، ۲۸۰ mg/kg محاسبه شد [۳۶]. مطالعه دیگر نشان داد، تجویز کوتاه مدت خوراکی عصاره آبی و الکلی این دارو تا دوز ۱۷۵۰ بر طبق دستورالعمل‌های سازمان Economic Cooperation and Development ایمن می‌باشد [۳۷]. در واقع هیچ مرگ و میر ناشی از مصرف این دارو گزارش نشده است [۳۶].

برخی از محدودیت‌ها که در این مطالعه با آنها مواجه بودیم، به شرح زیر می‌باشند:

## سپاسگزاری

نویسندگان این مقاله از آقایان، دکتر مصطفی قربانی و دکتر رامین حشمت که در روند تقسیم تصادفی نمونه‌ها شرکت

داشتند و همچنین خانم دکتر مانیا رادفرو خانم دکتر سودابه اعلا تاب، کمال تشکر و قدردانی را دارند. این مطالعه با حمایت مالی دانشگاه شاهد انجام شد.

## ماخذ

- 1- Wilborn C, Beckham J, Campbell B, Harvey T, Galbreath M, La B, Nassar E, Wismann J, Kreider R: Obesity. prevalence, theories, medicaconsequences, management, and research directions. *J Int Soc Sports Nutr* 2005; 2: 4–31.
- 2- Montague CT, O'Rahilly S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 2000; 49(6): 883–888.
- 3- Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* 2001; 104(4): 531–543.
- 4- Kahn BB, Flier JS: Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106(4). 473–481.
- 5- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Maki-shima M, Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114(12): 1752–1761.
- 6- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287(3):356–359.
- 7- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen M, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24(4): 683–689.
- 8- Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith S, Lefant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute. American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109:433–438.
- 9- Patrick K, Raab F, Adams MA, Dillon L, Zabin-ski M, Rock CL, Griswold WG, Norman GJ. A Text Message–Based Intervention for Weight Loss: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res* 2009; 11(1): e1.
- 10- Toril OM, Wang Y, Yang Q, Hravnak M, Sereika SM, Ewing LJ, Burke LE. Randomized Clinical Trials of Weight-Loss Maintenance: A Review. *J Cardiovasc Nurs*, 2009; 24(1): 58–80. doi:10.1097/01.JCN.0000317471.58048.32.
- 11- Asayama K, Nakane T, Dobashi K, Kodera K, Hayashibe H, Uchida N, Nakazawa S. Effect of obesity and troglitazone on expression of two glutathione peroxidases: cellular and extracellular types in serum, kidney and adipose tissue. *Free Radic Res* 2001; 34:337–347.
- 12- Carmiel-Haggai M, Cederbaum AI, Nieto N. A high-fat diet leads to the progression of non-alcoholic fatty liver disease in obese rats. *FASEB J* 2005; 19(1): 136–8.
- 13- Han LH, Sumiyoshi M, Zhang J, Liu MX, Zhang XF, Zheng YN, Okuda H, Kimura Y. Anti-obesity action of *Salix matsudana* leaves (Part 1). Anti-obesity action by polyphenols of *Salix matsudana* in high fat-diet treated rodent animals. *Phytother Res* 2003; 17: 1188–1194.
- 14- Kuda T, Iwai A, Yano T. Effect of red pepper *Capsicum annuum* var. conoides and garlic *Allium sativum* on plasma lipid levels and cecal microflora in mice fed beef tallow. *Food Chem Toxicol* 2004; 42: 1695–1700.
- 15- Hasani-Ranjbar S, Nayebi N, Moradi L, Mehri A, Larijani B, Abdollahi M. The efficacy and safety of herbal medicine used in the treatment of hyperlipidemia; a systematic review. *Current pharmaceutical design* 2010; 16(26): 2935–47.
- 16- Mahdihassan S. Triphala and its Arabic and Chinese synonyms. *Indian J Hist Sci* 1978; 13(1): 50–55.
- 17- Ibn-e-sina (Avicenna Husain): *Al-Qanun fit-tib* [The Canon of Medicine] (research of ebrahim shamsedine). Beirut, Lebanon: Alaalami Beirut library Press; 2005:363–420. in arabic.
- 18- Kamali SH, Khalaj AR, Hasani-Ranjbar S, Esfeh-hani MM, Kamalinejad M, Teymournejad A, Karimiyan-varaoun S. The uses and properties of Itrifel Sagir and obesity. *Quarterly Journal of Medical History* 2012, in press.
- 19- Ibn-e-sina (Avicenna Husain): *Al-Qanun fit-tib* [The Canon of Medicine] (research of ebrahim shamsedine). Beirut, Lebanon: Alaalami Beirut library Press; 2005. Vol 1: p 261 in arabic.
- 20- Kamali SH, Khalaj AR, Hasani-Ranjbar S, Esfeh-hani MM, Kamalinejad M, Larijani B. A systematic Review of the Efficacy and Safety of Herbal Formulation Triphala, a Traditional Medicinal Plant; from antioxidant to anti-diabetic and anti-obesity effects. *J Med Plants Res* 2012; in press.
- 21- El-Mekkawey M, Merelhy M. Inhibitory effects of Egyptian folk medicines on human immunodeficiency virus (HIV) reverse transcriptase. *Chem Pharm Bull* 1995, 45:641–648.
- 22- Somasundram S, Sadique J, Subramaniam. In vitro absorption of 14C leucine during inflammation and the effect of anti-inflammatory drugs in the jejunum of rats. *Biochem Med* 1983, 29:259–264.
- 23- Libraw Pharma: Carbomer 934. www.librawpharma.com/carbomer-934-974.html, [time accessed: 04/01/2012].

- 24- U.S. Food and Drug Administration: Code of federation regulation], CITE:21CFR701.3], Carbomer 934P. Last Updated: 04/01/2011], <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/>
- 25- SPSS for Windows: Rel. 11.0.1. Chicago: SPSS Inc; 2001.
- 26- Hasani-Ranjbar S, Nayebi N, Larijani B, Abdollahi M. A systematic review of the efficacy and safety of herbal medicines used in the treatment of obesity. *World J Gastroenterol* 2009; 15(25):3073–3085.
- 27- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001, 414(6865): 813–820.
- 28- Baliga MS. Triphala, ayurvedic formulation for treating and preventing cancer: a review. *J Altern Complement Med* 2010; 16(12):1301–1308.
- 29- Rasool M, Sabina EP. Antiinflammatory effect of the Indian ayurvedic herbal formulation triphala on adjuvant-induced arthritis in mice. *Phytother Res* 2000; 21(9):889–894.
- 30- Singh RB, Niaz MA, Rastogi V, Singh N, Postiglione A, Rastogi SS: Hypolipidemic and antioxidant effects of fenugreek seeds and triphala as adjuncts to dietary therapy in patients with mild to moderate hypercholesterolemia. *Perfusion* 1998, 11(3):124.
- 31- Kaur S, Michael H, Arora S, Harkonen PL, Kumar S. The in vitro cytotoxic and apoptotic activity of Triphala - an Indian herbal drug. *J Ethnopharmacol* 2005; 97(1):15–20.
- 32- Yeh CT, Yen GC: Effect of vegetables on human phenolsulfotransferases in relation to their antioxidant activity and total phenolics. *Free Radic Res* 39(8):893-904.
- 33- Galati G, O'Brien PJ: Potential toxicity of flavonoids and other dietary phenolics: significance for their chemopreventive and anticancer properties. *Free Radic Biol Med* 2004, 37:287–303.
- 34- Naik GH, Priyadarsini KI, Bhagirathi RG, Mishra B, Mishra KP, Banavalikar MM, Mohan H: In vitro antioxidant studies and free radical reactions of triphala, an ayurvedic formulation and its constituents. *Phytother Res* 2005; 19(7):582-6.
- 35- Dhanalakshmi S, Srikumar R, Manikandan S, Parthasarathy NJ, Devi RS. Antioxidant property of triphala on cold stress induced oxidative stress in experimental rats. *J Health Sci* 2006; 52(6):843–847.
- 36- Jagetia GC, Baliga MS, Malagi KJ, Kamath MS. The evaluation of the radioprotective effect of Triphala (an ayurvedic rejuvenating drug) in the mice exposed to gamma-radiation. *Phytomed* 2002; 9(2):99–108.
- 37- Biradar YS, Singh R, Sharma K, Dhalwal K, Bodhankar SL, Khandelwal KR. Evaluation of anti-diarrhoeal property and acute toxicity of Triphala Mashi, an Ayurvedic formulation. *J Herbal Pharmacother* 2008, 7(3-4):203-12.