

بررسی اثر زنجبیل در کنترل تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی

چکیده

سید میثم ابراهیمی^۱

زهره پارسا یکتا^{۲*}

علیرضا نیکبخت نصرآبادی^۲

سید مصطفی حسینی^۳

صنمیر صدیقی^۴

محمد حسین صالحی سورمقی^۵

۱- گروه هوشبری، دانشکده پیراپزشکی،

دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران.

۲- گروه داخلی- جراحی دانشکده پرستاری و

مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران،

ایران.

۳- گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی دانشکده

بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران،

ایران. ۴- انستیتو کانسر، دانشگاه علوم پزشکی

تهران، تهران، ایران.

۵- گروه فارماکوکینوزی دانشکده داروسازی،

دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، میدان توحید، خیابان نصرت

شرقی، دانشکده پرستاری و مامایی

تلفن: ۰۲۱-۶۶۹۲۷۱۷۱

E-mail: zparsa@tums.ac.ir

مقدمه

تهوع شایع‌ترین و آزاردهنده‌ترین عارضه ناشی از شیمی درمانی در بیماران سرطانی است که موفقیت این شیوه را تا حد بسیار زیادی مورد انتقاد قرار داده است.^۱ سرطان پستان هم شایع‌ترین نوع سرطان زنان در کشورهای پیشرفته و نیز در حال توسعه می‌باشد.^۲ تهوع ناشی از شیمی درمانی (Chemotherapy Induced Nausea) مشکلات

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۰۲/۰۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۰۲/۲۸

زمینه و هدف: شایع‌ترین عارضه شیمی درمانی در بیماران سرطانی، تهوع فاز پیش‌بینی شده و حاد است. هدف این پژوهش بررسی تاثیر کپسول‌های زنجبیل بر میزان تخفیف عارضه تهوع بود.

روش بررسی: این کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی شده، شاهددار، دوسوکور بین مرداد- آذر سال ۱۳۸۸ در بیمارستان امام خمینی (ره) شهر تهران روی ۸۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان که تحت شیمی درمانی یک‌روزه بوده و از تهوع ناشی از آن رنج می‌بردند انجام شد. پس از کسب رضایت‌نامه، نمونه‌ها به‌صورت تصادفی در دو گروه کنترل و مداخله قرار گرفتند. گروه مداخله کپسول‌های ۲۵۰mg زنجبیل را از سه روز قبل شیمی درمانی تا سه روز پس از آن، چهار بار در روز به‌فاصله هر شش ساعت و به صورت مشابه نمونه‌های گروه کنترل کپسول‌های دارونما را مصرف کردند. برای سنجش اثر کپسول‌ها از یک پرسش‌نامه سه قسمتی استفاده گردید. از نرم‌افزار Stata ویراست ۸، برای آنالیز استفاده گردید.

یافته‌ها: میانگین \pm انحراف معیار سن نمونه‌ها در گروه‌های مداخله و دارونما به‌ترتیب $۴۱/۸ \pm ۸/۴$ و $۴۵/۱ \pm ۱۰$ سال بود. شدت و تعداد موارد تهوع در فاز پیش‌بینی شده به‌طور معناداری در گروه زنجبیل در مقایسه با دارونما کم‌تر بود ($P=۰/۰۰۰۸$ ، $P=۰/۰۰۰۷$ ، به‌ترتیب). هم‌چنین شدت ($P=۰/۰۰۰۱$) و تعداد موارد ($P=۰/۰۰۰۱$) تهوع در فاز حاد به‌طور معناداری در گروه زنجبیل کم‌تر از دارونما بود. مصرف کپسول‌های زنجبیل در مقایسه با دارونما عارضه خاصی نداشت.

نتیجه‌گیری: مصرف کپسول‌های پودر ریشه زنجبیل (یک گرم/ روز) از سه روز قبل شیمی درمانی تا سه روز پس از آن، در کنار رژیم ضدتهوع استاندارد می‌تواند به کاهش تهوع در فازهای پیش‌بینی شده و حاد کمک نماید.

کلمات کلیدی: زنجبیل، تهوع مرحله پیش‌بینی شده و حاد، سرطان، شیمی درمانی، طب مکمل.

فراوانی را برای بیماران ایجاد نموده و گاهی این مشکلات به حدی شدید است که موجب انصراف آنان از ادامه روند درمان می‌گردد.^۵ زیرا اثرات منفی بسیار زیادی بر روی کیفیت زندگی و عملکرد روزمره آن‌ها دارد.^{۳،۴} اگر تهوع پیش از شروع شیمی درمانی رخ دهد (در بیماران دارای سابقه شیمی درمانی) نوع پیش‌بینی شده، و اگر در طی ۲۴ ساعت اول پس از شروع شیمی درمانی رخ دهد تهوع نوع حاد نامیده می‌شود.^{۵،۶} تحقیقات نشان می‌دهند که ۳۰-۲۰٪ بیماران از

مکانیسم‌های متعددی نظیر تسریع تخلیه معده و عملکرد آنتاگونیستی گیرنده‌های سروتونین و عملکرد آنتی‌اکسیدانی می‌توانند در درمان تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی موثر باشند.^۴

کارآزمایی‌های بالینی انجام شده قبلی نتایج ضد و نقیضی در مورد اثرات زنجبیل بر تهوع ناشی از شیمی درمانی ارائه کرده‌اند که قضاوت در مورد اثربخشی آنرا مشکل می‌سازد. به‌طوری‌که Sontakke نشان داد که اثرات ضدتهوع این گیاه در حد داروی متوکلوپرامید است^۱ و Ryan نیز موید اثرات مثبت ضدتهوع آن بود.^{۲۱} اما در مقابل، Zick و Manusirivithaya اثرات آنرا رد کردند.^{۴ و ۲۱}

چنین نتایج ضد و نقیضی می‌تواند ناشی از محدودیت‌های ناشی از حجم نمونه اندک این مطالعات و عدم انجام تحقیق بر روی گروه مشخصی از بیماران سرطانی باشد، زیرا پروتکل شیمی درمانی هر نوع سرطانی مشخص بوده و با پروتکل سایر انواع سرطان‌ها تفاوت دارد. این مسئله از این منظر حایز اهمیت است که بیمارانی که یک نوع سرطان دارند داروهای را دریافت می‌کنند که از نظر میزان تهوع‌زایی در یک دامنه یا محدوده قرار دارند. درحالی‌که اگر گروه هدف مطالعه از نظر نوع سرطان مختلط باشد، حتماً داروهای شیمی درمانی نیز از نظر شدت تهوع‌زایی متنوع و متغیر خواهند بود و نتایج دقیقی حاصل نخواهد شد. به همین دلیل این مطالعه تنها بر روی بیماران خانم مبتلا به سرطان پستان انجام شد.^{۲۲ و ۲۳}

یکی از کاستی‌های دیگری که در سایر مطالعات به چشم می‌خورد، عدم بررسی فاز پیش‌بینی شده تهوع است، درحالی‌که ۳۰-۲۰٪ بیماران تحت شیمی درمانی از آن رنج می‌برند.^۷ لذا در این مطالعه، با بهره‌مندی از یک گروه هدف یکسان، اندازه نمونه کافی و محصول مرغوب، تلاش گردید تا با انجام یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور و شاهددار، تاثیر کپسول‌های زنجبیل بر میزان تهوع فازهای پیش‌بینی شده و حاد ناشی از شیمی درمانی مورد بررسی قرار گیرد.

روش بررسی

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی تصادفی شده، شاهددار و دوسوکور در مرکز شیمی درمانی درمانگاه سانترال ۲ انستیتو کانسر بیمارستان امام‌خمینی (ره) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران و در

تهوع فاز پیش‌بینی شده و اکثریت آن‌ها نیز از تهوع فاز حاد رنج می‌برند.^۷ این در حالی است که حتی با وجود مصرف گسترده داروهای شیمیایی ضدتهوع و استفراغ نظیر آنتاگونیست‌های گیرنده سروتونین (5-HT3) و آنتاگونیست‌های گیرنده نوروکینین (NK-1) هنوز هم این عارضه پابرجاست.^{۴ و ۸} از سوی دیگر، داروهای آنتاگونیست سروتونین بیش‌تر برای درمان استفراغ موثر هستند تا تهوع.^۷ نتایج تحقیقات اخیر حاکی از آن است که حدود ۶۷-۴۸٪ بیماران تحت شیمی درمانی حتی با وجود مصرف وسیع این داروها باز هم تهوع فاز پیش‌بینی شده و حاد را تجربه می‌کنند.^{۹ و ۱۰} متأسفانه این مسئله باعث کاهش رضایت‌مندی از مراقبت‌های ارائه شده،^{۱۱} افزایش مشکلات شغلی^{۱۰} و نزول کیفیت زندگی^۴ در این دسته از بیماران می‌گردد. اگرچه در دهه‌های اخیر بروز عارضه تهوع با مصرف داروهای مختلف تا حدی کاهش پیدا کرده است^۸ اما مصرف گسترده این داروها با عوارض جانبی قابل توجهی مثل خواب آلودگی، عوارض اکستراپیرامیدال، افت فشارخون، سردرد، اسهال و یبوست همراه بوده است و این امر تا حد بسیار زیادی به محدودیت مصرف آن‌ها منجر گردیده است.^۷

با توجه به تاثیر محدود و عوارض خطرناک ناشی از مصرف این داروها، گرایش به سمت درمان‌های غیرشیمیایی و غیرصنعتی نظیر گیاهان دارویی افزایش یافته است. یکی از اقدامات اساسی و کم‌خطر در این زمینه استفاده از طب گیاهی به‌عنوان فعال‌ترین بخش طب مکمل و جایگزین است که در طی یک دهه گذشته توجه بسیار زیادی را به خود جلب نموده است.^{۶ و ۷} چندین عامل سبب افزایش گرایش مردم به استفاده از این روش شده است که عبارتند از: ۱- دخالت داشتن در تصمیم‌گیری نوع درمان، ۲- اجتناب از سمیت‌زایی داروها، ۳- نداشتن بیمه درمانی، ۴- زیاد بودن هزینه داروها و از همه مهم‌تر ۵- علاقه به استفاده از راه‌کارهای پیشگیری‌کننده.^{۶ و ۱۲}

پودر ریزوم گیاه زنجبیل (*Zingiber Officinale* or *Ginger*) از گذشته به‌مدت طولانی برای درمان اختلالات گوارشی نظیر تهوع، استفراغ، سوء هاضمه و اسهال^۴ و اخیراً نیز برای تسکین تهوع ناشی از اختلالاتی نظیر بیماری حرکت،^{۱۳} دریازدگی،^{۱۴} اعمال جراحی مختلف نظیر جراحی سیستم تناسلی و غدد^{۱۵-۱۷} و تهوع دوران بارداری^{۱۸ و ۱۹} استفاده گردیده است. زنجبیل دارای ترکیبات خاصی نظیر جینجرول‌ها (Gingerols) و شاگول‌ها (Shagaols) است که با

دارونما توسط مشاور فارماکولوژیست طرح و در غیاب سایر اعضا انجام پذیرفت به طوری که افراد نمونه گیر، تحلیل گر اطلاعات و نیز کلیه شرکت کنندگان پژوهش از ماهیت اصلی کپسول‌ها بی‌اطلاع بودند.

در این پژوهش چهار هدف اصلی دنبال شد که عبارت بودند از: ۱- مقایسه شدت و تعداد موارد تهوع مرحله پیش‌بینی شده بین دو گروه مداخله و دارونما، ۲- مقایسه شدت و تعداد موارد تهوع مرحله حاد بین دو گروه، ۳- مقایسه شدت و تعداد موارد تهوع بین مراحل پیش‌بینی شده و حاد در هر گروه و بین دو گروه و ۴- بررسی ایمنی مصرف کپسول‌های زنجبیل از طریق کشف، ارزیابی و مقایسه عوارض جانبی ناشی از مصرف این کپسول‌ها.

مداخله به مدت شش روز و با شروع از سه روز قبل از جلسه شیمی درمانی به طول انجامید و در این مدت در کنار رژیم ضدتهوع معمول شامل قرص کیتریل یا گرانسترون هیدروکلراید به مقدار یک میلی‌گرم در روز (۱ mg/d، Kytril or Granisetron Hydrochloride, Aburaihan Pharmaceutical Co., Tehran, Iran) و آمپول دکزامتازون (۸ mg/d، Dexamethasone, Aburaihan Pharmaceutical Co., Tehran, Iran) هشت میلی‌گرم در روز، بیماران هر روز چهار کپسول ۲۵۰ mg به فاصله هر شش ساعت (در مجموع یک گرم) و ترجیحا با معده خالی میل کردند و هر شب قبل از خواب، شدت و تعداد موارد تهوع خود را در ابزارهایی که در اختیارشان قرار داده شده بود، ثبت نمودند. دوزاژ این دارو براساس نتایج گزارش شده توسط Ryan و Sontakke تعیین گشت.^{۲۰،۲۱}

پس از تأمین روایی محتوا، از یک ابزار خود گزارش‌دهی سه قسمتی برای سنجش شدت و تعداد موارد تهوع استفاده گردید. قسمت اول ابزار شامل یک مقیاس دیداری (VAS) ۱۰ سانتی‌متری برای تعیین شدت موارد تهوع و قسمت دوم شامل جدولی برای ثبت تعداد و شدت این موارد بود، به طوری که شرکت‌کنندگان می‌بایستی در هر مرتبه تهوع نقطه‌ای را روی این خط (بین صفر= بدون تهوع، ۱-۳= تهوع خفیف، ۴-۶= تهوع متوسط، ۷-۹= تهوع شدید تا ۱۰= تهوع غیرقابل تحمل) علامت می‌زدند. در قسمت سوم نیز سه سوال مطرح گردیده بود که مربوط به ذکر مواردی نظیر: احتمال استفاده از روش‌های دیگر علاوه بر مصرف کپسول‌های مورد تحقیق و داروهای ضدتهوع معمول، نوبت‌های فراموش شده مصرف کپسول‌ها و

فاصله زمانی تیر- آذرماه سال ۱۳۸۸ و بر روی ۸۰ نفر از زنان مبتلا به سرطان پستان تحت شیمی درمانی انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: سن ۱۸ سال و بالاتر، تشخیص قطعی سرطان پستان توسط پزشک انکولوژیست و پاتولوژیست، دریافت دوره‌های شیمی درمانی یک روزه، سابقه دریافت حداقل یک دوره شیمی درمانی، سابقه تجربه تهوع به دنبال جلسات شیمی درمانی قبلی، طبیعی بودن مقادیر آزمایشگاهی هماتولوژیک و بیوشیمیایی. از سوی دیگر، بیماران ذیل مطالعه وارد نگردیدند: دریافت‌کنندگان رادیوتراپی (توتال یا بالای شکم) هم‌زمان با شیمی درمانی، مصرف‌کنندگان دوزهای درمانی وارفارین، هپارین و آسپرین، داشتن سابقه اختلالات خونی (نظیر ترومبوسیتوپنی شدید)، ابتلا به سرطان سیستم گوارش، سابقه حساسیت به زنجبیل و مصرف آن در طی هفته گذشته، برخورداری از سایر مشکلات ایجادکننده تهوع مثل بیماری‌های پرفشاری خون، نارسایی کبد، کلیه و مشکلات گوارشی. معیارهای خروج از روند مطالعه عبارت بودند از: فراموش کردن مصرف کپسول‌های زنجبیل در سه نوبت متوالی یا بیش‌تر، استفاده از داروها و یا شیوه‌های درمانی دیگر جهت کاستن تهوع (به‌غیر از داروهای ضدتهوع و استفراغ معمول تجویز شده)، ابتلا به مشکلات و عوارض شدید گوارشی طی مطالعه و در نهایت عدم تمایل به ادامه شرکت در مطالعه.

پس از کسب تاییدیه از کمیته اخلاق دانشگاه و ثبت پژوهش در مرکز کارآزمایی‌های بالینی ایران (IRCT) با کد IRCT138811203319N1 این مطالعه آغاز گردید. پس از انتخاب بیماران مبتلا به سرطان پستان از بین کل مراجعین، تعداد ۸۰ بیمار واجد شرایط پس از کسب رضایت‌نامه آگاهانه کتبی وارد مطالعه شدند. در این پژوهش با بهره‌گیری از روش نمونه‌گیری در دسترس و روش تخصیص تصادفی با استفاده از جدول اعداد بلوک‌های تصادفی ۲۰ تایی، تعداد ۴۰ بیمار به‌طور تصادفی در هر یک از گروه‌های مداخله (مصرف زنجبیل) و کنترل (مصرف دارونما) قرار گرفتند. برای گروه مداخله از کپسول‌های قرمز رنگ ۲۵۰mg زنجبیل با نام تجاری زیتوما (Zintoma) ساخت شرکت گل دارو اصفهان- ایران و جهت گروه دارونما هم از کپسول‌های حاوی نشاسته استفاده گردید که از نظر اندازه، شکل، رنگ، مزه و دوزاژ به‌طور کامل مشابه کپسول‌های زیتوما بودند. کدگذاری و کورسازی دو گروه مداخله و

یافته‌ها

تعداد ۸۰ بیمار که دارای همه معیارهای ورود به مطالعه بودند به نسبت ۴۰ به ۴۰ در گروه‌های مداخله و کنترل در این مطالعه شرکت داده شدند. در این پژوهش پنج نفر به علت حال عمومی بد و لغو شدن جلسه شیمی درمانی، شش نفر به خاطر عدم تمایل به ادامه درمان، شش نفر به دلیل عدم پاسخگویی به پی‌گیری‌ها و عدم تکمیل و باز پس فرستادن ابزارها و یک نفر نیز به سبب فوت (در مجموع ۱۸ نفر)، از مطالعه خارج شدند. برای برطرف کردن مشکل افت تعداد نمونه‌ها، با طولانی نمودن زمان نمونه‌گیری این نفرات جایگزین شدند تا هم‌چنان سقف ۸۰ نفر حفظ گردد.

اطلاعات دموگرافیکی و مشخصات بالینی هر دو گروه شامل سن، مدت ابتلا به بیماری، میزان تحصیلات و شدت تهنوع‌زایی داروهای شیمی درمانی مقایسه شدند (جدول ۱). به طوری که دو گروه هیچ اختلاف معناداری از نظر این مشخصات با هم نداشتند. شدت تهنوع در فاز پیش‌بینی شده در هر دو گروه در حد خفیف بوده اما باز هم به‌طور معناداری در گروه دریافت‌کننده زنجبیل کم‌تر از گروه

عوارض جانبی ناشی از مصرف این کپسول‌ها بود. پس از جمع‌آوری داده‌ها، با استفاده از نرم‌افزار Stata ویراست ۸ و کاربرد آمار توصیفی و استنباطی، داده‌ها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. از آمار توصیفی در قالب جداول فراوانی نسبی و مطلق و شاخص‌های مرکزی و پراکندگی استفاده شد. جهت مقایسه دو گروه از نظر مشخصات دموگرافیک نظیر سن (متغیر کمی پیوسته) و میزان تحصیلات (متغیر کیفی رتبه‌ای) از Fisher exact test و Student's t-test و برای بررسی تفاوت گروه‌ها از لحاظ مشخصات بیماری نظیر مدت ابتلا به بیماری (متغیر کمی گسسته) و شدت تهنوع‌زایی داروهای شیمی درمانی مصرفی (متغیر کیفی رتبه‌ای) از Kruskal-Wallis test و χ^2 و برای مقایسه شدت (متغیر کیفی رتبه‌ای) و تعداد موارد (متغیر کمی گسسته) تهنوع در فازهای مختلف بین دو گروه و بین دو فاز در هر گروه و مقایسه اختلاف فازها بین دو گروه به‌ترتیب از Kruskal-Wallis test، χ^2 و Wilcoxon signed-rank test برای داده‌های زوجی استفاده گردید. پس از تجزیه و تحلیل داده‌ها با در دست داشتن نتایج برای آشکارسازی کد گروه‌ها به فارماکولوژیست طرح مراجعه و گروهی مورد مقایسه مشخص شدند.

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک و بالینی گروه‌های مورد مطالعه

مشخصات	گروه زنجبیل (n=۴۰)	گروه دارونما (n=۴۰)	P ^a
سن (سال) ^c	۴۱/۸±۸/۴	۴۵/۱±۱۰	^d P=۰/۱
سطح تحصیلات، n(%)			^e P=۰/۴۶
بی‌سواد	۱(۲/۵)	۰(۰)	
ابتدایی	۵(۱۲/۵)	۹(۲۲/۵)	
راهنمایی	۹(۲۲/۵)	۱۰(۲۵)	
متوسطه	۲۲(۵۵)	۱۶(۴۰)	
دانشگاهی	۳(۷/۵)	۵(۱۲/۵)	
مدت ابتلا به بیماری (ماه) ^c	۲/۴±۴/۲	۴/۵±۲/۶	^f P=۰/۶
شدت تهنوع‌زایی داروهای شیمی درمانی، n(%) ^b			^f P=۰/۱
خفیف (۱۰-۳۰)	۵(۱۲/۵)	۸(۲۰)	
متوسط (۳۰-۹۰)	۲۴(۶۰)	۲۸(۷۰)	
شدید (>۹۰)	۱۱(۲۷/۵)	۴(۱۰)	

a: $P < 0.05$ از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد. b: شدت تهنوع‌زایی داروهای نئوپلاستیک تجویز شده داخل وریدی بر اساس راهنمای انجمن سرطان‌شناسی بالینی آمریکا (American Society of Clinical Oncology) برای داروهای ضد تهنوع و استفراغ در سال ۲۰۰۶. c: میانگین±انحراف معیار گزارش شد. d: برای مقایسه سن از آزمون t-test استفاده شد. e: برای مقایسه سطح تحصیلات از آزمون Generalized Fisher's exact استفاده شد. f: برای مقایسه مدت ابتلا به بیماری و شدت تهنوع‌زایی داروهای شیمی درمانی از آزمون Kruskal-wallis استفاده شد.

جدول ۲: شدت تهوع در فازهای پیش‌بینی‌شده و حاد در گروه‌های مورد مطالعه

P*	تعداد (%)		شدت تهوع ^a فاز
	گروه دارونما	گروه زنجبیل	
e*P=۰/۰۰۰۸			پیش‌بینی شده
			بدون تهوع
	۲۵(۶۲/۵)	۳۷(۹۲/۵)	بدون تهوع
	۷(۱۷/۵)	۳(۷/۵)	خفیف
	۷(۱۷/۵)	۰(۰)	متوسط
	۰(۰)	۰(۰)	شدید
	۱(۲/۵)	۰(۰)	غیر قابل تحمل
		مجموع ^d	
	۴۰(۱۰۰)	۴۰(۱۰۰)	
	۱/۵±۲/۴	۰/۱±۰/۵	
e*P=۰/۰۰۰۱			حاد
			بدون تهوع
	۳(۷/۵)	۱۰(۲۵)	بدون تهوع
	۶(۱۵)	۱۳(۳۲/۵)	خفیف
	۱۰(۲۵)	۱۳(۳۲/۵)	متوسط
	۱۱(۲۷/۵)	۲(۵)	شدید
	۱۰(۲۵)	۲(۵)	غیر قابل تحمل
		مجموع ^d	
	۴۰(۱۰۰)	۴۰(۱۰۰)	
	۶/۱±۳/۳	۲/۹±۲/۷	
e*P=۰/۰۰۲			اختلاف بین فازها ^b
	۴/۶±۳/۸	۲/۸±۲/۷	
			روند تهوع از فاز پیش‌بینی شده به فاز حاد ^c
	*P=۰/۰۰۰۱	*P=۰/۰۰۰۱	P*

a: شدت تهوع بر اساس مقیاس دیداری ۱۰ امتیازی (Visual Analogue Scale) شامل: ۰= بدون تهوع، ۱-۳= خفیف، ۴-۶= متوسط، ۷-۹= شدید و ۱۰= غیر قابل تحمل.

b: اختلاف بین فازهای پیش‌بینی شده و حاد در هر گروه به‌طور جداگانه و بین دو گروه، c: روند شدت تهوع از فاز پیش‌بینی شده به فاز حاد در هر گروه که با آزمون رتبه‌ای ویلکاکسون برای داده‌های زوجی محاسبه شد. * P<۰/۰۵ از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد. d: میانگین±انحراف معیار گزارش شد. x: در تمام موارد از آزمون آماری Kruskal-Wallis استفاده شد.

شدت تهوع در گروه دارونما به‌طور معناداری از حد خفیف در فاز پیش‌بینی شده به سطح شدید در فاز حاد افزایش پیدا کرده است (P=۰/۰۰۰۱). در گروه زنجبیل نیز این افزایش معنادار مشاهده گردید (P=۰/۰۰۰۱)، اما با این وجود باز هم شدت تهوع در هر دو فاز در حد خفیف باقی مانده است. از طرف دیگر افزایش شدت تهوع از فاز پیش‌بینی شده به فاز حاد به‌طور معناداری در گروه زنجبیل کم‌تر از دارونما بوده است (P=۰/۰۰۲) (جدول ۳).

طبق جدول ۳، تعداد موارد تهوع در دو گروه دارونما و زنجبیل به‌طور معناداری از فاز پیش‌بینی شده به فاز حاد افزایش پیدا کرده بود (P=۰/۰۰۱، P=۰/۰۰۱) اما اختلاف این افزایش بین دو گروه معنادار

دارونما بود (P=۰/۰۰۰۸) (جدول ۲). هم‌چنین توزیع شدت تهوع در این مرحله به‌طور معناداری بین دو گروه متفاوت بود (P=۰/۰۰۰۸). تعداد موارد تهوع نیز به‌طور معناداری در گروه زنجبیل کم‌تر از گروه دارونما بود (P=۰/۰۰۰۷) (جدول ۳). در فاز حاد، شدت تهوع در گروه دریافت‌کننده زنجبیل خفیف بوده و به‌طور معناداری از سطح شدید در گروه دارونما کم‌تر بود (P=۰/۰۰۰۱). هم‌چنین توزیع شدت تهوع در این مرحله به‌طور معناداری بین دو گروه متفاوت بود (P=۰/۰۰۰۱). تعداد موارد تهوع نیز به‌طور معناداری در گروه زنجبیل کم‌تر از گروه دارونما بود (P=۰/۰۰۰۱) (جدول ۳).

جدول ۳: شیوع تهوع در فازهای پیش‌بینی شده و حاد در گروه‌های مداخله و دارونما

P*	میانگین ± انحراف معیار		تعداد موارد تهوع
	گروه دارونما	گروه زنجبیل	
			فاز
^c P=۰/۰۰۰۷	۱۳/۴±۶/۶	۰/۱±۰/۶	پیش‌بینی شده
^c P=۰/۰۰۰۱	۶/۹±۸/۸	۳/۵±۵/۰۴	حاد
^c P=۰/۰۵	۱۱/۸±۲/۲	۳/۳±۵/۱	اختلاف بین فازها ^a
			روند شیوع از فاز پیش‌بینی شده به فاز حاد ^b
	[*] P=۰/۰۱	[*] P=۰/۰۰۰۱	P*

^{*}P<۰/۰۵ از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد.

a: اختلاف بین فازهای پیش‌بینی شده و حاد در هر گروه به‌طور جداگانه و بین دو گروه

b: روند تعداد موارد تهوع از فاز پیش‌بینی شده به فاز حاد در هر گروه که با آزمون رتبه‌ای ویلکسون برای داده‌های زوجی محاسبه شد.

c: در تمام موارد از آزمون آماری Kruskal-Wallis استفاده شد.

جدول ۴: شیوع عوارض جانبی در فازهای پیش‌بینی شده و حاد در گروه‌های

مورد مطالعه

P*	تعداد (%)		سوزش سردل ^a
	گروه دارونما	گروه زنجبیل	
			فاز
P=۰/۲	۱(۲/۵)	۴(۱۰)	پیش‌بینی شده
P=۰/۰۶	۰(۰)	۵(۱۲/۵)	حاد

a: تنها عارضه جانبی گزارش شده از سوی بیماران. ^{*}P<۰/۰۵ از نظر آماری معنادار در نظر

گرفته شده است. آزمون آماری: Fisher's exact

نیود (P=۰/۰۵) (جدول ۳). تنها عارضه جانبی مشاهده شده در این پژوهش احساس سوزش سردل بود که به ترتیب در فاز پیش‌بینی شده و حاد اختلاف معناداری بین دو گروه مشاهده نگردید (P=۰/۰۲، (جدول ۴) P=۰/۰۶).

بحث

مطالعات اندکی در مورد تاثیر گیاه زنجبیل بر روی تهوع ناشی از شیمی درمانی انجام و نتایج ضد و نقیضی نیز ارائه شده است. چنین

نتایجی شاید ناشی از حجم اندک جامعه آماری، محدودیت تعداد نمونه‌ها و عدم بهره‌مندی از محصول مرغوب بوده است، زیرا ویژگی‌های مطالعات انجام شده قبلی به گونه‌ای است که می‌تواند نتایج آن‌ها را متاثر سازد. برای مثال هر کدام از تحقیقات صورت گرفته، تاثیر گیاه زنجبیل را روی بیماران مبتلا به طیف گسترده‌ای از سرطان‌ها مورد بررسی قرار داده‌اند و این در حالی است که هر نوع سرطانی پروتکل شیمی درمانی خاص خود را داشته و از نظر شدت تهوع‌زایی با سایر پروتکل‌ها متفاوت است، در نتیجه نمی‌توان به راحتی در مورد میزان اثربخشی زنجبیل روی تهوع ناشی از شیمی درمانی قضاوت نموده و نتایج را به آسودگی به سایر سرطان‌ها تعمیم داد. لذا پژوهش حاضر به دنبال پرداختن به مواردی است که توسط سایر مطالعات کم‌تر مورد توجه بوده است.

در ابتدا تلاش گردید تا برای افزایش دقت و توانایی تعمیم‌دهی نتایج، مداخله تنها بر روی بیماران خانم مبتلا به سرطان پستان صورت گیرد. علت انتخاب این دسته از بیماران این بود که سرطان پستان شایع‌ترین نوع سرطان در میان زنان در ایران و جهان است^{۲۲،۲۳} و از پروتکل شیمی درمانی مشابهی برای درمان این بیماران استفاده می‌گردد. یافته‌های پژوهش حاضر حاکی از آن است که به ترتیب شدت (P=۰/۰۰۰۸) و تعداد (P=۰/۰۰۰۷) موارد تهوع در مرحله پیش‌بینی شده به‌طور معناداری در گروه زنجبیل کم‌تر از گروه دارونما

دو گروه اختلاف معناداری با هم نداشتند ($P=0/5$) که این مسئله می‌تواند ناشی از شدت اثر بالای داروهای شیمی درمانی در طی ۲۴ ساعت اول پس از تجویز باشد. البته اگرچه تعداد موارد تهوع در هر دو گروه با گذر از فاز پیش‌بینی شده به حد افزایش یافته است اما طبق جدول ۳ در هر دو فاز در گروه زنجبیل کم‌تر از دارونما بوده است ($P=0/0007$, $P=0/0001$) که مبین اثرات درمانی زنجبیل است. تحقیقات انجام شده در مورد تاثیر گیاه زنجبیل بر تهوع و استفراغ ناشی از بارداری نیز مشابه پژوهش حاضر است. Ozgoli در پژوهش خود نشان داد که مصرف روزانه یک گرم زنجبیل به‌طور معناداری ($P<0/01$) شدت تهوع ناشی از بارداری را کاهش می‌دهد.^{۱۹} Willetts هم اظهار نمود که مصرف ۱/۵ گرم زنجبیل در مقایسه با دارونما شدت تهوع ناشی از بارداری را می‌کاهد ($P<0/05$) اما بر روی درمان استفراغ تاثیری ندارد.^{۱۸} Hematzadeh نیز بیان نمود که مصرف روزانه یک گرم زنجبیل در مقایسه با دارونما شدت و تعداد موارد تهوع ($P=0/01$) ناشی از بارداری را به‌طور معناداری کاهش می‌دهد.^{۲۵} Lien نتیجه گرفت که مصرف یک تا دو گرم زنجبیل می‌تواند از وقوع تهوع ($P<0/05$) ناشی از حرکت در سفر پیشگیری کند.^{۱۳} Nanthakomon هم اظهار کرد که مصرف یک گرم زنجبیل یک ساعت قبل از عمل جراحی سیستم تناسلی در مقایسه با دارونما شدت تهوع را به‌طور معناداری کاهش می‌دهد.^{۱۵} تنها عارضه جانبی ناشی از مصرف زنجبیل در این پژوهش سوزش سردل (Heartburn) بود که آن‌هم در فازهای مختلف پیش‌بینی شده و فاز حاد اختلاف معناداری بین دو گروه وجود نداشت ($P=0/2$, $P=0/06$ به ترتیب) که با نتایج مطالعات Zick و Manusirivithaya نیز هم‌خوانی دارد.^{۱۴} در نتیجه می‌توان استنباط نمود که مصرف کپسول‌های زنجبیل ایمن و عاری از عوارض خطرناک می‌باشد. این تحقیق بر روی بیماران خانم مبتلا به سرطان پستان و تحت درمان با دوره‌های شیمی درمانی یک روزه صورت پذیرفت. به‌همین دلیل پیشنهاد می‌گردد که در آینده تحقیقات گسترده‌تری بر روی بیماران مبتلا به سایر انواع سرطان‌ها و نیز بیماران سرطانی تحت دوره‌های شیمی درمانی چندروزه انجام گیرد که به‌طور مسلم از وضعیت متفاوت‌تری برخوردار خواهند بود. بر اساس نتایج به‌دست آمده از پژوهش حاضر می‌توان اظهار نمود که مصرف روزانه یک گرم از کپسول‌های حاوی پودر ریشه زنجبیل

بود. تاکنون اطلاعاتی در مورد بررسی تاثیر گیاه زنجبیل بر روی شدت و تعداد موارد تهوع ناشی از شیمی درمانی در فاز پیش‌بینی شده منتشر نگردیده است و تنها Ryan همانند پژوهش حاضر مداخله خود را از سه روز قبل از جلسه شیمی درمانی تا سه روز پس از آن انجام داده و فقط نتایج مربوط به فاز حاد را ارایه نموده بود.^{۲۱} نتایج مطالعه حاضر نشان داد که شدت ($P=0/0001$) و تعداد موارد ($P=0/0001$) تهوع مرحله حاد به‌طور معناداری در گروه زنجبیل کم‌تر از گروه دارونما بود. بنابراین، گیاه زنجبیل تاثیر خوبی در کنترل تهوع داشت. در جهت تایید نتایج پژوهش حاضر، Sontakke اظهار کرد که اثر مصرف یک گرم زنجبیل در روز از نظر کنترل کامل تهوع در ۲۴ ساعت اول پس از شیمی درمانی، با اثر داروی متوکلوپرامید همسان است.^{۲۰} Ryan نیز در مطالعه روی بیماران مبتلا به سرطان‌های مختلف به نتایج مشابهی دست یافت و نشان داد که مصرف زنجبیل (با دوزهای ۰/۵، یک و ۱/۵ گرم در روز) در مقایسه با دارونما شدت تهوع فاز حاد ($P=0/03$) را به‌طور معناداری کاهش می‌دهد.^{۲۱} از سوی مقابل، Zick نشان داد که در بیماران سرطانی تحت شیمی درمانی، مصرف زنجبیل در مقایسه با گروه کنترل نتوانسته شدت و تعداد موارد تهوع را در فاز حاد ($P=0/5$) کاهش دهد^۴ و علت این امر احتمالاً مربوط به استفاده از داروهای شیمی درمانی با اثرات سایتوتوکسیک قوی (نظیر سیسپلاتین) می‌باشد. هم‌چنین Manusirivithaya اظهار نمود که در بیماران مبتلا به سرطان‌های تخمدان و سرویکس تحت درمان با سیسپلاتین، مصرف روزانه یک گرم زنجبیل نمی‌تواند شدت تهوع فاز حاد ($P=0/9$) را کاهش دهد^{۱۴} و علت این امر نیز می‌تواند ناشی از شدت تهوع‌زایی بالای داروی سیسپلاتین باشد.

با توجه به اطلاعات جدول ۲، شدت تهوع در گروه دارونما به‌طور معناداری از حالت خفیف در فاز پیش‌بینی شده به حالت شدید در فاز حاد افزایش یافته است ($P=0/0001$)، اما در بیماران دریافت‌کننده زنجبیل با این‌که شدت تهوع به‌طور معناداری افزایش یافته است ($P=0/0001$) اما باز هم در هر دو فاز در حد خفیف باقی‌مانده است ($P=0/02$) که نشان‌دهنده اثر التیام بخش زنجبیل نسبت به دارونما می‌باشد. هم‌چنین، جدول ۳ حاکی از آن است که تعداد موارد تهوع به‌ترتیب در دو گروه دارونما ($P=0/01$) و زنجبیل ($P=0/0001$) به‌طور معناداری از فاز پیش‌بینی شده به فاز حاد افزایش یافته است، اما

شیمی درمانی" با کد ۴۸۸ در سال ۸۹-۱۳۸۸ با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران و با مساعدت مرکز تحقیقات سرطان بیمارستان امام خمینی (ره) به اجرا درآمد که بدینوسیله مراتب قدردانی خود را از ایشان اعلام می‌نماییم. هم‌چنین از کلیه شرکت‌کنندگان در پژوهش و نیز کارکنان محترم درمانگاه شیمی درمانی سانترا ۲ انستیتو کانسر که در این امر ما را یاری نمودند صمیمانه تقدیر و تشکر می‌نماییم.

می‌تواند بدون ایجاد عارضه خاصی، تهوع ناشی از شیمی درمانی را تخفیف دهد. لذا، می‌توان با فراهم نمودن امکانات و برنامه‌های آموزشی مقتضی در مورد نحوه مصرف کیسول‌های این گیاه باعث بهبود وضعیت بیماران و کاهش عوارض ناشی از شیمی درمانی گردید.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی تاثیر گیاه زنجبیل بر میزان تهوع و استفراغ بیماران سرطانی تحت

References

- Boakes RA, Tarrier N, Barnes W, Tattersall MH. Prevalence of anticipatory nausea and other side-effects in cancer patients receiving chemotherapy. *Eur J Cancer* 1993;29A(6):866-70.
- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999;49(1):33-64, 1.
- Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, Hansen M, Herrstedt J. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4472-78.
- Zick SM, Ruffin MT, Lee J, Normolle DP, Siden R, Alrawi S, et al. Phase II trial of encapsulated ginger as a treatment for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2009;17(7):563-72.
- Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, Geling O, Hansen M, Cruciani G, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer* 2004;100(10):2261-8.
- Black JM, Hawks JH, editors. *Medical-Surgical Nursing: Clinical Management for Positive Outcomes*. 8th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co.; 2009.
- Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR, Ryan JL. A Phase II/III Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial of Ginger (*Zingiber officinale*) for Nausea Caused by Chemotherapy for Cancer: A Currently Accruing URCC CCOP Cancer Control Study. *Support Cancer Ther* 2007;4(4):247-50.
- Levine ME, Gillis MG, Koch SY, Voss AC, Stern RM, Koch KL. Protein and ginger for the treatment of chemotherapy-induced delayed nausea. *J Altern Complement Med* 2008;14(5):545-51.
- Cohen L, de Moor CA, Eisenberg P, Ming EE, Hu H. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: incidence and impact on patient quality of life at community oncology settings. *Support Care Cancer* 2007;15(5):497-503.
- Henry DH, Viswanathan HN, Elkin EP, Traina S, Wade S, Cella D. Symptoms and treatment burden associated with cancer treatment: results from a cross-sectional national survey in the U.S. *Support Care Cancer* 2008;16(7):791-801.
- Feyer P, Kleeberg UR, Steingraber M, Günther W, Behrens M. Frequency of side effects in outpatient cancer care and their influence on patient satisfaction—a prospective survey using the PASQOC questionnaire. *Support Care Cancer* 2008;16(6):567-75.
- Fetrow CW, Avila JR, editors. *Professional's Handbook of Complementary and Alternative Medicines*. 2nd ed. Springhouse, PA: Springhouse Corp.; 2001.
- Lien HC, Sun WM, Chen YH, Kim H, Hasler W, Owyang C. Effects of ginger on motion sickness and gastric slow-wave dysrhythmias induced by circularvection. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;284(3):G481-9.
- Manusirivithaya S, Sripramote M, Tangjitgamol S, Sheanakul C, Leelahakorn S, Thavaramara T, et al. Antiemetic effect of ginger in gynecologic oncology patients receiving cisplatin. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(6):1063-9.
- Nanthakomont T, Pongrojapaw D. The efficacy of ginger in prevention of postoperative nausea and vomiting after major gynecologic surgery. *J Med Assoc Thai* 2006;89 Suppl 4:S130-6.
- Tavlan A, Tuncer S, Erol A, Reisli R, Aysolmaz G, Otelcioglu S. Prevention of postoperative nausea and vomiting after thyroidectomy: combined antiemetic treatment with dexamethasone and ginger versus dexamethasone alone. *Clin Drug Investig* 2006;26(4):209-14.
- Chaiyakunapruk N, Kitikannakorn N, Nathisuwan S, Leeprakobboon K, Leelasattagool C. The efficacy of ginger for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(1):95-9.
- Willets KE, Ekganki A, Eden JA. Effect of a ginger extract on pregnancy-induced nausea: a randomized controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003;43(2):139-44.
- Ozgoli G, Goli M, Simbar M. Effects of ginger capsules on pregnancy, nausea, and vomiting. *J Altern Complement Med* 2009;15(3):243-6.
- Sontakke S, Thawani V, Naik MS. Ginger as an antiemetic in nausea and vomiting induced by chemotherapy: A randomized, cross-over, double-blind study. *Indian J Pharmacol* 2003;35(1):32-6.
- Ryan JL, Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR. Ginger for chemotherapy-related nausea in cancer patients: A URCC CCOP randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of 644 cancer patients. *J Clin Oncol* 2009;27(15):9511.
- Dündar PE, Ozmen D, Oztürk B, Haspolat G, Akyildiz F, Coban S, et al. The knowledge and attitudes of breast self-examination and mammography in a group of women in a rural area in western Turkey. *BMC Cancer* 2006;6:43.
- Edwards QT, Palomares MR. Assessment of risk for breast cancer utilizing history&Quantitative models in primary care. *Nurse Pract* 2008;4(5):361-9.
- Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2932-47.
- Hematzadeh S, Sadeghi-Khameneh S, Sayah-melli M, Pezeshki Z, Asnaashari S, Delazar A. Comparing the effect of ginger and metoclopramide in the treatment of gravidarum emesis. *Pharmaceutical Sci* 2006;7(4):1-5. [Persian].

Ginger effects on control of chemotherapy induced nausea and vomiting

Seyyed Meisam Ebrahimi
M.Sc.¹
Zohreh Parsa-Yekta Ph.D.^{2*}
Alireza Nikbakht-Nasrabadi
Ph.D.²
Sayyed Mostafa Hosseini
Ph.D.³
Sanambar Sedighi Ph.D.⁴
Mohammad-Hossein Salehi-
Surmaghi Ph.D.⁵

1- Department of Anesthesiology,
School of Allied Medical Sciences,
Alborz University of Medical
Sciences, Karaj, Iran.

2- Department of Medical-
Surgical, Faculty of Nursing and
Midwifery, Tehran University of
Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Department of Epidemiology and
Biostatistics, School of Public
Health, Tehran University of
Medical Sciences, Tehran, Iran.

4- Cancer Institute, Tehran
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

5- Department of Pharmacognosy,
Faculty of Pharmacy, Tehran
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

* Corresponding author: Nursing and
Midwifery Faculty, East Nosrat St.,
Tohid Sq., Tehran, Iran.
Tel: +98- 21- 66927171
E-mail: zparsa@tums.ac.ir

Abstract

Received: April 27, 2013 Accepted: May 18, 2013

Background: Chemotherapy-induced nausea (CIN) in the anticipatory and acute phase is the most common side effect in cancer therapy. The purpose of this study was to investigate the effect of ginger capsules on the alleviation of this problem.

Methods: This randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial was performed on 80 women with breast cancer between August till December 2009 in Imam Khomeini Hospital, Tehran, Iran. These patients underwent one-day chemotherapy regime and suffering from chemotherapy-induced nausea. After obtaining written consent, samples were randomly assigned into intervention and control groups. Two groups were matched based on the age and emetic effects of chemotherapy drugs used. The intervention group received ginger capsules (250 mg, orally) four times a day (1 gr/d) and the same samples from the placebo group received starch capsules (250 mg, orally) for three days before to three days after chemotherapy. To measure the effect of capsules a three-part questionnaire was used, so the samples filled every night out these tools. After collecting the information, the gathered data were analyzed by statistical tests like Fisher's exact, Kruskal-Wallis and Chi-square using version 8 of STATA software.

Results: The mean±SD of age in the intervention and placebo groups were 41.8±8.4 and 45.1±10 years, respectively. Results indicated that the severity and number of nausea in the anticipatory phase were significantly lower in the ginger group compared with placebo group (P=0.0008, P=0.0007, respectively). Also, the intensity (P=0.0001) and number (P=0.0001) of nausea in the acute phase were significantly lower in the ginger group. On the other hand, taking ginger capsules compared with placebo did not result in any major complications.

Conclusion: Consuming ginger root powder capsules (1 gr/d) from three days before chemotherapy till three days after it in combination with the standard anti-emetic regimen can help to reduce the anticipatory and acute nausea.

Keywords: acute, anticipatory, cancer, chemotherapy, complementary therapies, ginger, nausea.