

Gastrointestinal and Hepatic Effects of Fumaria Species in Traditional Persian Medicine and Modern Medical Studies: A Narrative Review

Fatemeh Kiumarsi¹, Ali Reza Derakhshan^{2*}

1. Pharmacy Student, Student Research Committee, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
2. Assistant Professor, Department of Persian Medicine, School of Persian and Complementary Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Received: 2022/03/30

Accepted: 2022/06/08

Abstract

Introduction: In Persian medicine, fumitory has been used in the treatment of many diseases, especially gastrointestinal disorders. On the other hand, among the studies that have been done on the plants of Fumaria species, the gastrointestinal and hepatic effects have been considered by researchers. The purpose of this study is to review the comparative therapeutic effects of fumitory in Persian medicine and modern medical studies.

Materials and Methods: First, the uses of fumitory were extracted, studied and categorized from the reference books of Persian medicine, including: Qanoon, Al-Havi, Makhzan al-Adviyah, Qarabadin Kabir, Tahfa al-Momenin, and Riyaz al-Adviyah. Then, the related articles were searched in PubMed, Scopus, Cochrane, Google scholar, Magiran and SID databases. Finally, a comparative study of the applications of this plant in conventional medicine and Persian medicine was performed.

Results: This plant has been used in Persian medicine as a gastric and hepatic tonic and an opener of obstructions of the liver and spleen. Other functions include blood purifying, laxative, appetizing, and cleansing effects on the gastrointestinal tract. Today, in basic and clinical studies on plants of the genus fumaria, the hepatoprotective effect, reducing effects of liver enzymes, anti-inflammatory effect in hepatic disorders, antidiarrheal effects, reducing effect of inflammatory factors in digestive disorders, and ameliorative effect on irritable bowel syndrome have been proven.

Conclusion: According to the Persian medicine literatures and modern medicine studies, Fumaria species can have therapeutic potential in some gastrointestinal and hepatic disorders.

***Corresponding Author:** Ali Reza Derakhshan

Address: Department of Persian Medicine, School of Persian and Complementary Medicine, University campus, Azadi Square, Mashhad, Iran

Tel: +985138848930

E-mail: derakhshanar@mums.ac.ir

Keywords: Fumaria officinalis, Fumitory, Gastrointestinal, Liver, Persian medicine.

How to cite this article: Kiumarsi F., Derakhshan A.R. Gastrointestinal and Hepatic Effects of Fumaria Species in Traditional Persian Medicine and Modern Medical Studies: A Narrative Review, Journal of Sabzevar University of Medical Sciences, 2022; 29(5):697-718.

Introduction

Herbal remedies are an important part of complementary and alternative medicine and have long been used in the treatment of various diseases. The experience of recent decades has shown that the chemical drugs with all the effectiveness and positive effects, may have many side effects and on the other hand treatment with these drugs in some diseases is not completely effective. Therefore, paying attention to herbal medicines as accessible and cost-effective resources seems reasonable.

About 80% of the population in developing countries relies on traditional therapies for the prevention, management and treatment of diseases and many physicians use the traditional medical systems in their daily practice. Annual sales of traditional medicine products in China increased from \$ 14 billion in 2005 to \$ 62.9 billion in 2011. Iranian climates maintain about 8000 species of flowering plants (including 167 families and 1200 plant species), of which approximately 1700 species are native. Persian medicine is one of the well-known systems of traditional medicine in the world with a long history, which was established in the territory of Persia and flourished mainly in Islamic lands.

Since the plants recommended in the traditional medicines' sources have a stronger empirical support than the plants used in folk medicine, special attention to the traditional medicine literatures should be a priority in medicinal plants researches. Fumitory with the scientific name of *Fumaria officinalis* is a medicinal plant that has long been used in many countries. The various medicinal uses of this plant have long been known in Ayurvedic, Persian, and South Asian traditional medicine systems. Also, many recent reports have mentioned significant biological activities of this plant and its extracts. Fumitory have had various medical applications in the past, including anti-hypertensive, diuretic, liver and laxative protection, etc. In Persian medicine, several uses have been mentioned for plants of the genus *Fumaria*, the most important of which are gastrointestinal and hepatic effects. Considering the various potentials of plants of the genus *Fumaria* and the proven effects of these plants in several studies, the aim of this study is to review the gastrointestinal and hepatic effects of *Fumaria* spp. in traditional Persian medicine and modern medicine.

Methodology

In this review study, first the therapeutic properties of fumitory were studied and categorized from the encyclopedic and reference books of traditional Persian medicine, including the Canon of Medicine, Al-Hawi, Makhzan al-Adawiyah, Qarabadin Kabir, Tohfa al-Momenin, and Riyaz al-adviyah. Then related articles were searched through PubMed, Google scholar and SID databases. The keywords used in this study were fumitory, *Fumaria*, *Fumaria officinalis*, phytochemicals, chemical compounds, biological effects, traditional uses and traditional medicine. The articles were reviewed and those which were related to gastrointestinal and hepatic effects were extracted. Gastrointestinal and hepatic effects of fumitory based on modern medicine and traditional Persian medicine were discussed in this paper.

Result

Fumitory in Persian medicine

Fumitory is one of the most useful plants in traditional Persian medicine. Persian scholars have different opinions about the Mezzaj of this plant, but most scholars have considered it warm and dry. This plant has been mentioned in Persian medicine sources as a liver and stomach tonic and an opener for liver and spleen obstructions. Other properties include blood-purifying effects by excreting pathogenic impurities (mainly through urine), appetizing and cleansing the stomach and intestines. Ibn-Sina has considered laxative effects for it in the Canon of Medicine. It is also anti-fever and is effective in strengthening the gums and alleviating allergies and bleeding. This plant has been widely used in the treatment of some skin diseases such as Pediculosis, Jarab (skin disease with similar characteristics to scabies), Quba (skin disease with similar characteristics to psoriasis) and other itchy skin disorders.

Fumitory in modern medicine

Hepatoprotective and anti-hepatitis effects: In 2011, a study was conducted to compare fumitory and *Momordica balsamina* in liver protection effects. In addition to fumitory, this fungus has long had protective effects on the liver in folk medicine. In this study, it was found that a dose of 500 mg / kg of aerial parts extract of fumitory had better anti-inflammatory effects on liver disorders than lower doses of this extract, but *Momordica*

balsamina could have protective effects in high and low doses. Both natural substances were also able to reduce liver enzymes such as SGOT and SGPT by the same amount and were able to maintain enzyme levels in reduced amounts.

In an in vivo study, the hepatoprotective effects of fumitory extract on cisplatin-induced liver damage were investigated. In this study, fumitory extract was used in combination with dry extracts of 3 other natural substance (*Costus speciosus*, *Cichorium intybus*, and thymoquinone) and finally it was proved that this poly-herbal compound has an appropriate function as a protective factor for liver and no side effects of this formulation have been reported so far. Also, the effect of methanolic extract of 50 g of fumitory leaf powder on hepatitis C was investigated and it was found that this plant could have potential inhibitory effects on hepatitis C virus. In another study, the effect of the flavonoid component of this plant on permethrin-induced liver damage in rabbits was measured. Plant flavonoids were prepared from the plant using maceration technique and finally it was found that these compounds have antioxidant effects and reduce cellular oxidative stress caused by permethrin administration and through this mechanism it can protect liver cells. In addition to the hepatoprotective effects of fumitory on hepatitis C and drug-induced liver damage, studies have been published on the effect of this plant against hepatitis B virus. For example, in a study, 100 g of powder prepared from *Fumaria parviflora* was tested for its protective effect against hepatitis B virus and the results showed that on the 5th day after treatment with hexane and methanolic extracts of *Fumaria parviflora*, the best anti-inflammatory effects was seen. In a study published in 2010, the hepatoprotective effects of flavonoid and phenolic components of 4 species of fumitory (*F. parviflora*, *F. cilicica* Hausskn., *F. densiflora* DC., *F. kralikii* Jordan) on liver damage caused by carbon tetrachloride was tested. The results of this study showed that these *Fumaria* spp. except *F. Cilicica* have a significant effect on liver protection. This difference in species may be due to phytochemical differences

Gastrointestinal effects

In a randomized double-blind study in 2005, 24 patients with IBS received extract of fumitory for 18 weeks at a daily dose of 1,500 mg 3 times daily. In this group of patients, after taking fumitory extract, the pain caused by IBS gradually decreased, but

bloating increased in these patients, unlike the placebo group. Also, no significant changes were found in the symptoms of the disease and the resulting psychological stress in the fumitory group compared with placebo. Therefore, the researchers concluded that fumitory could not be recommended as a suitable treatment for IBS. But an in-vivo study in 2016 examined the anti-inflammatory effects of *F. capreolata* on rat intestinal epithelial cells. In this study, it was found that oral administration of aerial extracts of this species has significant inhibitory effects on the secretion and expression of interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor (TNF- α) in colon tissue and some other in vivo studies have shown that this plant can inhibit transcription of proinflammatory mediators such as interleukin-17, interleukin-12, interleukin-1 beta and nitric oxide synthase induction (IL-1 β , iNOS, IL-12 and IL-17). Another study in 2020 investigated the immunomodulating effects of alkaloids of the genus *Fumaria* on colitis induced by sodium dextran sulfate. This plant was able to reduce the symptoms of intestinal inflammation macroscopically and microscopically, as well as improve the expression of anti-inflammatory mediators and reduce proinflammatory markers associated with intestinal obstruction. A study also examined the effect of *Fumaria parviflora* on diarrhea caused by castor oil and bronchospasm and found that this plant has anti-diarrhea and antispasmodic effects via various mechanisms.

As mentioned, *Fumaria* spp. have been used in Persian medicine as a famous treatment in gastrointestinal and liver diseases. Numerous studies have confirmed the positive effects of these plants on the gastrointestinal tract and liver. According to the mentioned studies, *Fumaria* spp. can be considered as a natural source for the treatment of some gastrointestinal and liver diseases. The hepatoprotective effects of fumitory have been proven in hepatotoxicity models caused by chemicals and drugs. Numerous studies also confirm the digestive effects of this plant. Table 3 shows some pharmacological effects of *Fumaria* spp. and related active ingredients. The positive gastrointestinal effects of fumitory can be related to isoquinoline alkaloids which their positive and tonic effects on gastrointestinal tract have been proven in various studies. Also, the positive effects of this plant on liver function can be due to organic acids and hydroxy-cinnamic acid derivatives, which have promising immunomodulating and antioxidant effects.

Table 1. Some of the effects of the main active ingredients of plants of the genus *Fumaria*

| Composition name | Including | Pharmacological function |
|-----------------------------------|---|---|
| Flavonoids | Rutin | Neuroprotection in cerebral ischemia, reduction of dementia, sedative effects, anticonvulsant, treatment of hyperkinetic movement disorder, antidepressant, analgesic and anti-arthritis effects, anti-diabetes, anti-hypercholesterolemia, antihypertensive, anti-platelet aggregation, antiviral, antimicrobial, antifungal, anti-ulcer |
| Hydroxy cinnamic acid derivatives | Caftaric acid, Gentisic acid, Caffeic acid, Chlorogenic acid | Antioxidant activity and reduction of oxidative stress, antimicrobial, anti-cancer, anti-inflammatory, protects the liver, brain and heart, protection against ultraviolet radiation (anti-aging and treatment of hyperpigmentation), antidepressant, anti-hypertensive |
| Isoquinoline alkaloids | 1) Species of protuberberine (scoulerine) 2) Species of protopine (protopine) 3) Spirobenzyl isokinoline species (fumaricin, fumarillin) 4) Indenobenzazepine species (fumaritin, fumarofin) | Anti-inflammatory, antimicrobial, gastrointestinal stimulant, gastrointestinal tonic, immune stimulant, hypoglycemic, hypolipidemic |
| Organic acids | Fumaric acid | Anti-inflammatory, immunomodulatory, antioxidant |

Dosage

Although there is not enough evidence to determine the exact doses of *Fumaria* species in different prescription ways, according to the instructions in the PDR reference book, the daily dose for *F. parviflora* is 6 grams. For gallbladder problems, it is recommended to brew a cup half an hour before each meal. The plant is brewed by adding 2-3 teaspoons (2.4 - 3.5 g) of the plant powder to a glass of boiling water.

Safety

Various clinical studies have been performed in the field of toxicology and safety of plants of the genus *Fumaria*. In these studies, it has been proven that the effects of plants of this genus are well tolerated and the reported side effects have been very rare so far. Consumption during pregnancy and lactation is not recommended due to lack of research data. However, although current evidence suggests that these plants are well tolerated and no serious side effects have been observed so far, we

still need further toxicological studies to prove the non-toxicity of these plants from different aspects. In addition, there is no reliable documentation about the *Fumaria* spp. drug interactions and this issue should also be considered in future studies.

Conclusions

The results of this study showed that the therapeutic potentials of *Fumaria* spp. can be considered by researchers and practitioners used in designing new treatments for hepatic and gastrointestinal disorders. The present study also showed that the findings of modern medical research confirm some of the therapeutic effects of *Fumitory* mentioned in traditional medicine literatures.

It is important to mention that according to the principles of Persian medicine, the treatment of diseases starts from following healthy lifestyle instructions, and if it is necessary to take medicine,

the use of single drugs (drugs that are based on one plant or natural substance) takes precedence over combined drugs.

As a natural low-complication substance, fumitory can be helpful in the complementary treatment of some diseases. In addition, more clinical studies are needed in order to discover new therapeutic effects of it.

Acknowledgment

We would like to thank all those who helped us in this research.

Conflict of Interest: Authors of this article declare and clarify that, there is no conflict of interest regarding the present study.

تأثیرات گوارشی و کبدی شاهتره در طب سنتی ایران و مطالعات پزشکی نوین: یک مطالعه مروری

فاطمه کیومرثی^۱، علیرضا درخشان^{۲*}

۱. دانشجوی دکتری عمومی داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۲. استادیار طب ایرانی، گروه طب ایرانی، دانشکده طب ایرانی و مکمل، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۳/۱۸

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۱/۱۰

چکیده

زمینه و هدف: در طب ایرانی گیاه شاهتره در درمان بسیاری از بیماری‌ها مانند مشکلات گوارشی کاربرد داشته است. از طرفی در میان مطالعاتی که بر روی گیاهان جنس شاهتره انجام شده است، تأثیرات گوارشی و کبدی مورد توجه می‌باشد. هدف این مطالعه، مرور و بررسی تطبیقی-مقایسه‌ای تأثیرات درمانی شاهتره در طب ایرانی و مطالعات نوین پزشکی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: کاربردهای گیاه شاهتره از کتب مرجع طب ایرانی از جمله: قانون در طب، الحاوی، مخزن الادویه، قرابادین کبیر، تحفه المومنین و ریاض الدویه به صورت جستجوی دستی استخراج، بررسی و دسته‌بندی شد. مقالات مرتبط در پایگاه‌های داده PubMed، Scopus، SID و Google scholar جستجو گردید. در نهایت کاربردهای گیاه در طب رایج و طب ایرانی به صورت تطبیقی بررسی شد.

یافته‌ها: شاهتره در طب ایرانی به عنوان یک تقویت‌کننده معده و کبد و بازکننده انسدادهای کبدی و طحالی کاربرد داشته است. از دیگر خواص آن می‌توان به اثرات تصفیه‌کنندگی خون، ملین، اشتهاآور و پاکسازی‌کننده روده‌ها اشاره کرد. امروزه در مطالعات پایه و بالینی صورت گرفته بر روی گیاهان جنس شاهتره، تأثیرات هپاتوپروتکتیو و کاهنده سطوح آنزیم‌های کبدی، ضدالتهاب در ناهنجاری‌های کبدی، ضداسهال، کاهنده فاکتورهای التهابی در مشکلات گوارشی و بهبوددهنده علائم سندرم روده تحریک‌پذیر به اثبات رسیده است.

نتیجه‌گیری: براساس منابع طب ایرانی و طب مدرن شاهتره می‌تواند در برخی مشکلات گوارشی و کبدی دارای پتانسیل‌های درمانی باشد.

* نویسنده مسئول: علیرضا درخشان

نشانی: مشهد، میدان آزادی، پردیس دانشگاه، دانشکده طب ایرانی و مکمل، گروه طب ایرانی
تلفن: +۹۸۵۱۳۸۸۴۸۹۳۰

رایانامه: Derakhshanar@mums.ac.ir

شناسه ORCID:

0000-0002-3597-1312

شناسه ORCID نویسنده اول:

0000-0003-0591-8227

کلیدواژه‌ها:

شاهتره، طب ایرانی، گوارش، کبد

۱. مقدمه

درمان‌های گیاهی بخش مهمی از طب سنتی را تشکیل می‌دهند [۱]. داروهای شیمیایی با تمام کارایی و تأثیرات مثبت، تأثیرات نامطلوبی به همراه دارند و از طرفی درمان با داروهای شیمیایی در برخی بیماری‌ها کاملاً مؤثر نیست. در این میان، گیاهانی که در مکتب غنی طب ایرانی مورد آزمون قرار گرفته‌اند، از اهمیت بسیاری برخوردارند [۲-۴].

۸۰ درصد جمعیت کشورهای در حال توسعه به طب سنتی برای پیشگیری، مدیریت و درمان بیماری‌ها وابسته‌اند [۵]. فروش سالانه محصولات طب سنتی در چین از ۱۴ میلیارد دلار در سال ۲۰۰۵ به ۶۲.۹ میلیارد دلار در سال ۲۰۱۱ افزایش یافته است [۶]. کشور ایران پاسدار ۸۰۰۰ گونه گیاه گلدار می‌باشند که تقریباً ۱۷۰۰ گونه آن بومی کشور است [۷]. طب ایرانی به عنوان یکی از سیستم‌های شناخته شده طب سنتی در جهان با قدمتی طولانی است که

حاضر بررسی جامع و تطبیقی در خصوص تأثیرات گوارشی و کبدی شاهتره در طب سنتی ایرانی و طب مدرن می‌باشد.

۲. مواد و روش‌ها

در این مطالعه مروری، ابتدا خواص و ویژگی‌های درمانی گیاه شاهتره از کتب دانش‌نامه و مفرده‌شناسی طب سنتی ایرانی از جمله: قانون در طب، الحاوی، مخزن الادویه، قرلبادین کبیر، تحفه المومنین و ریاض الدویه از طریق جستجوی دستی و همچنین جستجوی الکترونیک با استفاده از کتابخانه دیجیتال نور، استخراج، بررسی و دسته‌بندی شد. سپس مقالات معتبر و ثبت‌شده در پایگاه‌های داده ایرانی Magiran و SID و پایگاه‌های داده انگلیسی PubMed، Scopus، Cochrane و Google scholar جمع‌آوری گردید. برای این منظور جستجو به صورت نظام‌مند برای مدت یک ماه و با استفاده از کلیدواژه‌های شاهتره، شاه تره و شاهترج در پایگاه‌های فارسی و *Fumaria*، *Fumaria.fumitory* و *officinalis*، phytochemical، chemical compound، biological effects، Traditional Medicine، traditional uses یا *biological effects*، *traditional uses* ترکیبی از این کلیدواژه‌ها با استفاده از عملگرهای بولین در پایگاه‌های انگلیسی‌زبان انجام شد. بخش‌های مختلف مقالات به دقت ارزیابی شد و با توجه به ارتباط موضوعی با عنوان پژوهش، اعتبار ژورنال منتشرکننده و به‌روز بودن مطلب، مقالات دسته‌بندی و جدول‌بندی شدند. تمامی مطالعاتی که در بازه زمانی ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۲ در خصوص تأثیرات طب سنتی شاهتره به زبان فارسی یا انگلیسی وجود داشت، جستجو شد و از میان مقالات جستجو شده، مقالاتی که مرتبط با تأثیرات گوارشی و کبدی شاهتره بودند جداسازی گردید و در این مقاله بررسی شدند. هیچ محدودیتی در زبان انتشار در هنگام جستجو در پایگاه‌های داده نبود.

سپس کلیه مقالات به نرم‌افزار مرجع‌دهی اندنوت وارد شدند و مقالات تکراری در تمامی پایگاه‌های داده، شناسایی و حذف گردید و برحسب نیاز در قسمت‌های مختلف پژوهش از آنها استفاده شد. کلیه اطلاعات و داده‌ها به روش کیفی تجزیه و تحلیل شدند.

۳. یافته‌ها

ریخت‌شناسی

جنس شاهتره (*Fumaria*) شامل حدود ۶۰ نوع گیاه است که بومی اوراسیا و آفریقا می‌باشد و بیشتر آنها جزو گیاهان دارویی هستند. گیاه شاهتره با نام علمی *Fumaria officinalis* متعلق به

در سرزمین پارس بنیان نهاده شد و در سرزمین‌های اسلامی به شکوفایی رسید [۸].

گیاه شاهتره^۱ با نام علمی *Fumaria officinalis* گیاهی دارویی می‌باشد [۹]. گونه‌های شاهتره به نام‌های عروسک فومیتوری، دود زمان یا فوموس شناخته می‌شوند [۱۰]. خواص این گیاه از گذشته برای پزشکان طب آیورودا، ایرانی و طب سنتی جنوب آسیا شناخته شده است [۱۱] همچنین گزارش‌های اخیر، فعالیت‌های زیستی قابل توجهی از عصاره این گیاه بیان کرده‌اند [۱۰، ۱۲]. تاکنون بیش از ۶۰ گونه این گیاه شناسایی شده که ۵ گونه آن در ایران موجود است [۱۳]. گیاهان جنس شاهتره از گذشته دارای کاربردهای طبی متنوعی از جمله اثر ضد فشار خون، دیورتیک، محافظ کبد، ملین، اثرات ضدپلاسمودیایی و ضدتریپانوزومیایی و اثر درمانی در بیماری یرقان، بثورات جلدی و ورم ملتحمه و اختلالات دستگاه گوارش [۱۴] بوده‌اند. یکی از خواص اثبات شده این گیاه، خاصیت صفراآوری آن است که به دلیل وجود آلکالوئید و پروتوپین می‌باشد و باعث کاهش صفرا می‌شود [۱۰، ۱۵].

کبد به عنوان یک عضو حیاتی بدن، وظیفه سم‌زدایی زنبوبوتیک‌های اگزوزن، داروها و عفونت‌های ویروسی را بر عهده دارد. اما در صورت فعالیت بیش‌ازحد، دچار استرس و نارسایی می‌شود که مشکلات جدی به همراه دارد [۱۶]. آسیب‌های کبدی یکی از مشکلات اصلی سلامت مردم در جهان است [۱۷].

نیمی از مردم جوامع غربی به طیف وسیعی به مشکلات گوارشی دچار هستند [۱۸]. سندروم روده تحریک‌پذیر یک اختلال سیستم گوارشی است که ۹-۲۳ درصد جمعیت جهان را درگیر می‌کند. ۱۲ درصد مراجعه‌کنندگان به مراکز درمانی بیماران مبتلا به IBS^۲ هستند که بزرگ‌ترین زیرگروه مشکلات را در مراکز درمانی مشکلات گوارشی شامل می‌شود [۱۹]. اگرچه امروزه گزینه‌های متنوعی برای بهبود علائم بیماری‌های گوارشی و کبدی وجود دارند، همچنان تلاش‌های پژوهشگران برای یافتن گزینه‌های مناسب‌تر، ارزان‌تر و ایمن‌تر ادامه دارد. در طب ایرانی، کاربردهای متعددی برای گیاه شاهتره ذکر شده است که از مهم‌ترین آنها اثرات گوارشی و کبدی می‌باشد. با توجه به پتانسیل‌های متعدد گیاهان جنس فوماریا و سنسجش تأثیرات این گیاهان در مطالعات متعدد، هدف از مطالعه

سبزرنگ و بدون بو است [۱۴]. قسمت‌های مورداستفاده درمانی گیاه، میوه و سرشاخه‌های گلدار آن می‌باشد [۲۲].

پراکنش

این گیاه در جهان، از مدیترانه تا شمال آفریقا و سراسر اروپا و سیبری پراکنده و بومی اروپا و آسیا است. گونه دارویی این گیاه در نواحی شمالی کشور، دامنه‌های زاگرس و ارتفاعات مشهد یافت می‌شود [۱۴].

خانواده Fumariacea که معروف‌ترین گونه این جنس است، گیاهی علفی از تیره شقایان [۱۴] و به ارتفاع ۲۰ تا ۸۰ سانتی‌متر است که ریشه‌های بلند و سفیدرنگ و ساقه‌ای کوچک و زاویه‌دار دارد. گل‌های آن کوچک، به طول ۹-۷ میلی‌متر و به رنگ صورتی با خالهایی به رنگ قرمز و مجتمع به صورت خوشه‌های کم‌گل در قسمت انتهایی ساقه هستند. میوه‌ها کوچک و محتوی یک دانه می‌باشند [۲۰]. این گیاه، مزه‌ای تلخ و شور دارد [۲۱] و



شکل ۱. اجزای گیاه شاهتره

همچنین شاهتره ضدتب می‌باشد و در تقویت لثه و رفع حساسیت و خونریزی آن مؤثر است. یکی دیگر از حوزه‌های کاربردی شاهتره، بیماری‌های پوستی نظیر شپش، جرب (بیماری پوستی با ویژگی‌های مشابه گال)، قوبا (بیماری پوستی با ویژگی‌های مشابه پسوریازیس) و دیگر بیماری‌های خارش‌دار پوستی است.

اگرچه شاهتره در طب ایرانی غالباً معادل با گونه *Fumaria officinalis* در نظر گرفته می‌شود اما با توجه به توصیف ریخت‌شناسی شاهتره در متون طب ایرانی از طرفی، و این واقعیت که ظاهر گونه‌های بومی شاهتره در ایران بسیار شبیه به هم است، طبق توصیه متخصصان گیاه‌شناسی، شاهتره در طب ایرانی را می‌توان با گونه‌های جنس فوماریا (*Fumaria spp.*) معادل قرار داد.

شاهتره در شواهد پزشکی

فیتوشیمی و فارماکولوژی ترکیبات شاهتره

فعالیت‌های شیمیایی فراوانی در راستای جداسازی و شناسایی ترکیبات اصلی و مهم گیاه از برگ، ساقه، ریشه و دانه صورت گرفته است. ترکیبات شیمیایی اصلی این گیاه

شاهتره در طب سنتی ایرانی

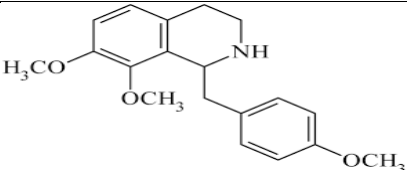
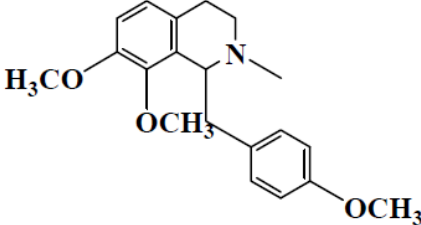
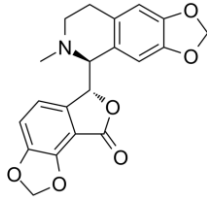
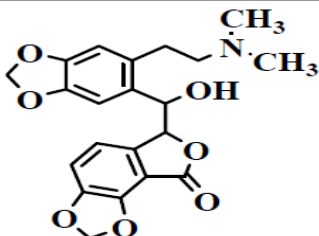
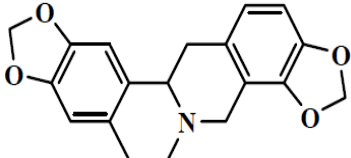
شاهتره از گیاهان پرکاربرد در طب سنتی ایران می‌باشد. از این گیاه تحت نام‌های شاهتره، شاه تره، شاهترج، شاه ترج، سلطان البقول و بقله الملک در متون طب ایرانی سخن رفته است. مفهوم مزاج (طبع) در طب ایرانی اشاره به وضعیتی دارد که حاصل برهم‌کنش عناصر بسیط و کیفیات حاصل از جسم و رسیدن آنها به نقطه ثبات و پایداری است [۲۳]. در خصوص طبع شاهتره برخی از حکما آن را مرکب القوی و معتدل، برخی در درجه دوم گرم و برخی نظیر ابن سینا در درجه اول سرد دانسته‌اند اما بیشتر حکما آن را در درجه دوم خشکی ذکر کرده‌اند.

این گیاه در منابع طب سنتی به‌عنوان تقویت‌کننده کبد و معده و بازکننده انسدادهای کبدی و طحالی کاربرد داشته است. از دیگر خواص آن می‌توان به تأثیرات تصفیه‌کنندگی خون از طریق دفع اخلاط بیماری‌زا (عمدتاً از طریق ادرار)، اشتهاآور و پاکسازی‌کننده معده و روده‌ها اشاره کرد. ابن سینا در کتاب قانون برای شاهتره اثرات ملینی قائل بوده است.

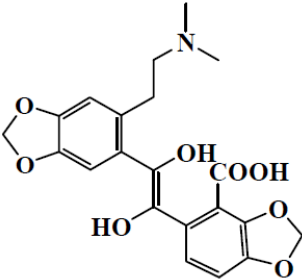
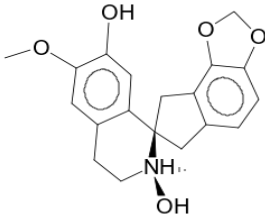
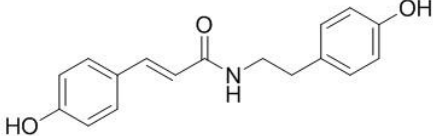
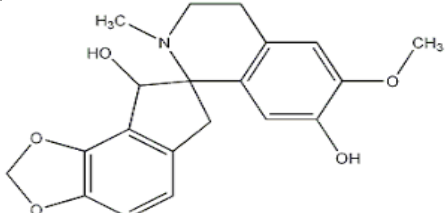
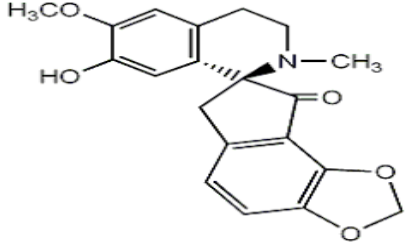
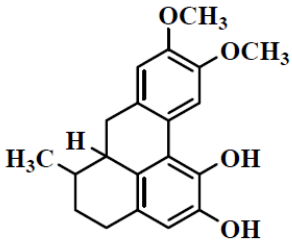
Error! Reference source not found. مهم‌ترین مواد مؤثر شاهتره در بخش‌های مختلف گیاه شاهتره در **Error! Reference source not found.** قابل مشاهده است [۲۴].

شامل نارسمیسین، نارلومیدین، متیل فومارات، پروتوپین، بیوکولین و فوماریلین می‌باشد. هفت کالوئید ایزوکینولین از عصاره الکلی گیاه *Fumaria indica* جداسازی شدند. این کالوئیدها تأثیرات سست‌کننده عضلات صاف دارند. تاکنون مطالعات فارماکولوژیک متعددی برای مطالعه کالوئیدهای اصلی این گیاه انجام شده است [۱۰].

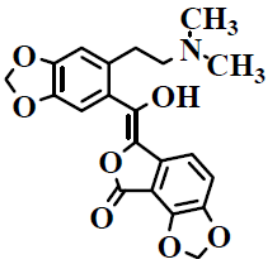
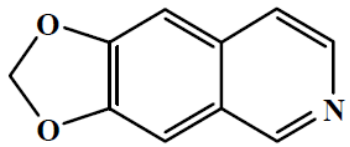
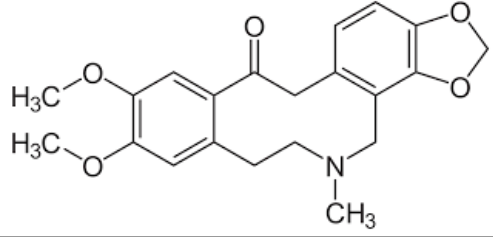
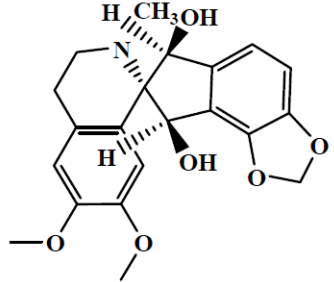
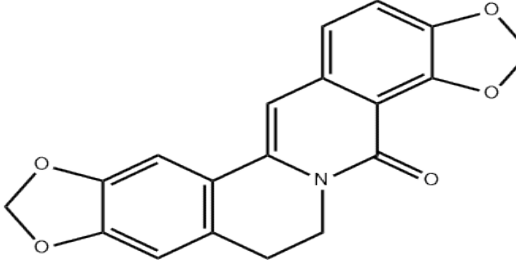
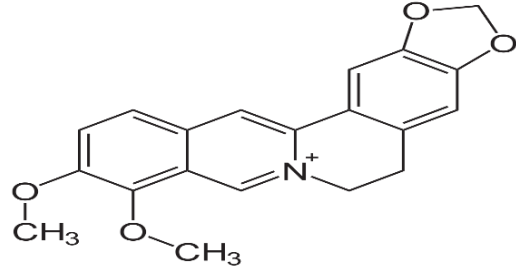
جدول ۱. مهم‌ترین مواد مؤثره شاهتره

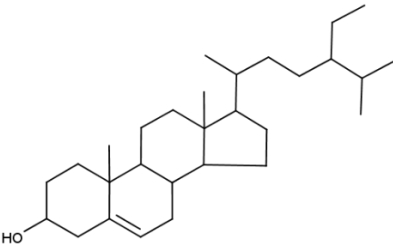
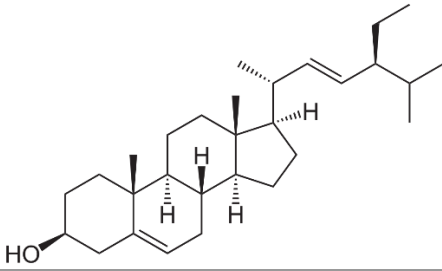
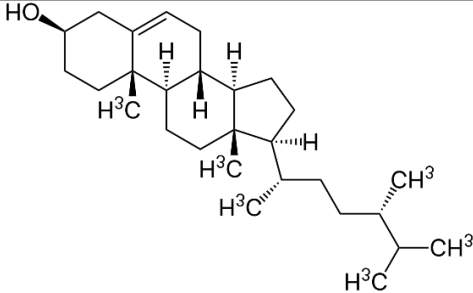
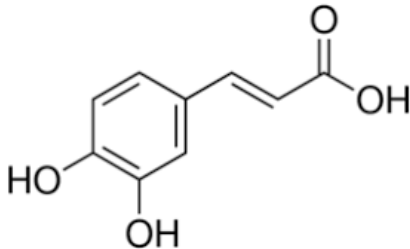
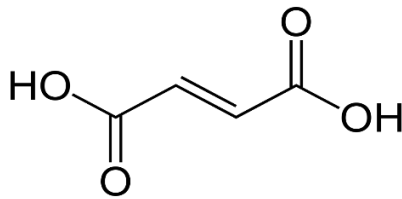
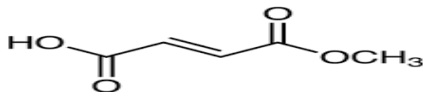
| ردیف | نام ترکیب شیمیایی | اندام گیاهی حاوی ترکیب | ساختار ماده |
|------|--|------------------------|---|
| ۱ | فویوزیفین (Fuyuziphine) | گیاه کامل |  |
| ۲ | α هیدراستین ((±)-hydrastine) | گیاه کامل |  |
| ۳ | بیوکولین (Bicuculine) | گیاه کامل |  |
| ۴ | نارلومیسین (Narlumicine) | ساقه |  |
| ۵ | استیلوپین / تتراهیدروکوپتیسین (Stylophine / (DL-Tetrahydrocoptisine) | گیاه کامل، ساقه، دانه |  |

| | | | |
|--|--|--|-----------|
| | <p>گیاه کامل، ساقه، برگ‌ها، دانه</p> | <p>پروتوپین (Protopine)</p> | <p>۶</p> |
| | <p>گیاه کامل، ساقه</p> | <p>نارلومیدین (Narlumidine)</p> | <p>۷</p> |
| | <p>گیاه کامل، دانه</p> | <p>فوماریلین (Fumariline)</p> | <p>۸</p> |
| | <p>دانه</p> | <p>۸-متوکسی دی هیدروسانگوینارین ((-)-8methoxydihydroanguinarine)</p> | <p>۹</p> |
| | <p>دانه</p> | <p>اکسی سانگوینارین (Oxysanguinarine)</p> | <p>۱۰</p> |
| | <p>گیاه کامل</p> | <p>کپتیسین کلراید (Coptisine chloride)</p> | <p>۱۱</p> |
| | <p>گیاه کامل</p> | <p>دهیدروشیلانتیفولین (Dehydrocheilanthalifoline)</p> | <p>۱۲</p> |

| | | | |
|---|-----------------------------|--|----|
|  | دانه | نارسمیسین (Narceicine) | ۱۳ |
|  | بخش های هوایی | پاپراسینین (Papracinine) | ۱۴ |
|  | بخش های هوایی | پاپرازین (Paprazine) | ۱۵ |
|  | گیاه کامل، بخش های هوایی | فوماریتین - ان - اکساید (Fumaritine N-oxide) | ۱۶ |
|  | بخش های هوایی | پارفومین (Parfumine) | ۱۷ |
|  | بخش های هوایی | لاستورویلین (Lastourvilline) | ۱۸ |

| | | | |
|--|-----------------------------|---|----|
| | بخش‌های هوایی | فوماریفلورین (Fumariflorine) | ۱۹ |
| | بخش‌های هوایی | فرولویل تیرامین (Feruloyl tyramine) | ۲۰ |
| | بخش‌های هوایی | ان-متیل کوریدالدین (N-methyl corydaldine) | ۲۱ |
| | بخش‌های هوایی | پاپرایین (Papraïne) | ۲۲ |
| | گیاه کامل، بخش‌های هوایی | فوماریزین (Fumarizine) | ۲۳ |
| | بخش‌های هوایی | پاپرافومین (Paprafumine) | ۲۴ |

| | | | |
|---|---------------|---------------------------------|----|
|  | بخش‌های هوایی | پاپرارین (Paprarine) | ۲۵ |
|  | بخش‌های هوایی | پاپرالین (Papraline) | ۲۶ |
|  | بخش‌های هوایی | کریپتوپین (Cryptopine) | ۲۷ |
|  | بخش‌های هوایی | رادئانین (Raddeanine) | ۲۸ |
|  | بخش‌های هوایی | ۸-اکسوکوپتیسین (8-oxocoptisine) | ۲۹ |
|  | ساقه، برگ‌ها | بربرین (Berberine) | ۳۰ |
| استروئیدها | | | |

| | |
|---|--|
|  | <p>۱ بتا- سیتوسترول (β-sitosterol) گیاه کامل، ساقه، برگ‌ها، بخش‌های هوایی</p> |
|  | <p>۲ استیگماسترول (stigmasterol) گیاه کامل، بخش‌های هوایی</p> |
|  | <p>۳ کمپسترول (campesterol) گیاه کامل، بخش‌های هوایی</p> |
| <p>اسیدهای ارگانیک و سایر استرها</p> | |
|  | <p>۱ کافئیک اسید (Caffeic acid) گیاه کامل، بخش‌های هوایی</p> |
|  | <p>۲ فوماریک اسید (Fumaric acid) گیاه کامل، بخش‌های هوایی</p> |
|  | <p>۳ مونومتیل فومارات (Monomethyl fumarate) گیاه کامل، بخش‌های هوایی</p> |

جدول ۲. ترکیبات جداشده از بخش‌های مختلف گیاه شاهتره [۱۰]

| | |
|--|---------------|
| papracine, paprazine, sitosterol, stigmasterol, campesterol | بخش‌های هوایی |
| protopine, octacosanol, narceimine, narlumidine, adlumidine | ریشه |
| narlumicine, protopine, narlumidine, nona cosanol | برگ و ساقه |
| fumariline, tetrahydrocoptisine, bicuculine, oxysanguinarine | دانه |

شاهتره بر هیپاتیت C بررسی شد و مشخص گردید که این گیاه می‌تواند به صورت بالقوه تأثیرات مهاری بر ویروس هیپاتیت C داشته باشد [۲۷]. در مطالعه‌ای دیگر تأثیر جزء فلاونوئیدی این گیاه بر آسیب کبدی القا شده با پرمترین در رت سنجیده شد. فلاونوئیدهای گیاه با استفاده از روش maceration تهیه شدند و در پایان مطالعه مشخص شد که این ترکیبات دارای تأثیرات آنتی‌اکسیدانی هستند و استرس اکسیداتیو سلولی ناشی از تجویز پرمترین را کاهش می‌دهند [۲۸]. علاوه بر تأثیرات محافظت کبدی گیاه شاهتره بر هیپاتیت C و آسیب کبدی ناشی از داروها و ترکیبات شیمیایی، مطالعاتی هم در زمینه تأثیر این گیاه علیه ویروس هیپاتیت B منتشر شده است. برای مثال در مطالعه‌ای ۱۰۰ گرم پودر تهیه شده از گیاه شاهتره نسبت به اثر محافظتی گیاه علیه ویروس هیپاتیت B آزمایش شد و نتیجه به این صورت حاصل شد که در روز ۵ پس از درمان با عصاره‌های هگزانولی و متانولی *F. parviflora* بهترین تأثیرات ضدهیپاتیت دیده شد [۲۹]. در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۰ تأثیرات محافظت کبدی اجزای فلاونوئیدی و فنولی ۴ گونه شاهتره (*F. parviflora*, *F. cilicica* Hausskn., *F. densiflora* DC., *F. kralikii* Jordan) بر آسیب کبدی ناشی از کربن تتراکلرید آزمایش شد. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که گونه‌های شاهتره به جز *F. Cilicica* اثر قابل توجهی بر حفاظت از کبد دارند. این تفاوت در گونه‌ها ممکن است به علت تفاوت‌های فیتوشیمیایی باشد [۳۰].

تاکنون برخی از مشکلات کبدی مطرح شد و در مورد تأثیرات مطلوب، خنثی یا منفی عصاره گیاه شاهتره بر این مشکلات، مطالعات مختلفی بررسی شدند. علاوه بر این‌ها براساس برخی مطالعات عصاره شاهتره به دلیل محتوی آلکالوئید ایزو کینولین پروتوپین و به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی و کلریتیک این ترکیب که می‌تواند از تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی جلوگیری کند، توانسته است کاندید درمانی مناسبی برای بیماری کبد چرب غیرالکلی باشد [۳۱]. علاوه بر آن برخی مطالعات، تأثیرات القاکننده اپوپتوز و ضدنکروز برخی گونه‌های گیاه شاهتره را گزارش کرده‌اند که این

اثرات محافظت‌کننده کبدی و ضدهیپاتیت

در مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۷ فعالیت محافظت کبدی گونه فوماریا ایندیکا^۱ در برابر آسیب کبدی ناشی از تتراکلریدکربن، پاراستامول و ریفامپیسین بررسی شد و مشخص گردید که عصاره پترولتوم اتری گیاه در برابر تتراکلریدکربن و عصاره آبی آن در برابر پاراستامول و عصاره متانولی آن در برابر ریفامپیسین توانسته است برخی شاخص‌های بیوشیمیایی سرم مرتبط با آسیب را در موش‌های صحرایی آلبینو کاهش دهد. این عملکرد مشابه عملکرد سیلی مارین ارزیابی شد [۲۵]. در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۷ مشخص شد که عصاره گیاهی گونه *F. indica* و پروتوپین به‌عنوان یکی از اجزای دارویی گیاه می‌تواند هیپاتیت را با تنظیم مارکرهای بیوشیمیایی مختلف مانند SGOT و SGPT و ALP و بیلی‌روبین مهار کند [۲۶]. در سال ۲۰۱۱ مطالعه‌ای در زمینه مقایسه شاهتره و قارچ *Momordica balsamina* در تأثیرات محافظت کبدی صورت گرفت. علاوه بر شاهتره، این قارچ نیز از دیرباز در طب فولکلور دارای تأثیرات محافظتی برای کبد بوده است. در این مطالعه مشخص شد که دوز ۵۰۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم عصاره اندام هوایی گیاه شاهتره تأثیرات ضدالتهابی بهتری نسبت به دوزهای کمتر این عصاره بر ناهنجاری‌های کبدی داشته است اما قارچ *Momordica balsamina* توانسته است در دوزهای بالا و پایین تأثیرات محافظتی قابل‌قبولی ارائه دهد. همچنین هردو ماده طبیعی توانستند آنزیم‌های کبدی مانند SGOT و SGPT را کاهش دهند و در همان میزان نگه دارند [۱].

در یک مطالعه *in-vivo* به بررسی تأثیرات محافظت کبدی عصاره شاهتره بر آسیب کبدی ناشی از سیس پلاتین پرداخته شد. در این مطالعه، عصاره گیاه شاهتره در همراهی با عصاره خشک سه ماده گیاهی دیگر (*Costus speciosus*, *Cichorium*، *intybus* و *thymoquinone*) به‌کار رفت و در نهایت به اثبات رسید که این ترکیب گیاهی به‌عنوان یک عامل محافظ کبدی عملکرد مطلوبی داشته و عارضه خاصی نیز گزارش نشده است [۱۷]. همچنین اثر عصاره متانولی ۵۰ گرم پودر برگ گیاه

به صورت ماکروسکوپی و میکروسکوپی علائم التهاب روده را کاهش دهد همچنین بیان مدیاتورهای پیش التهابی و ضد التهابی و مارکرهای مرتبط با سد روده‌ای را بهبود بخشد [۳۴]. مطالعه‌ای نیز تأثیر گونه *Fumaria parviflora* را در برابر اسهال ناشی از روغن کرچک و اسپاسم برونش بررسی کرد و مشخص شد که این گونه گیاهی دارای تأثیرات ضد اسهال و ضد اسپاسم برونش از چند مکانیسم می‌باشد [۳۵].

همچنین پژوهشگران در دو مطالعه حیوانی در سال‌های ۲۰۱۲ و ۲۰۰۵ گزارش کردند که گیاه کامل *Fumaria vaillantii* برای درمان اسهال، یبوست و هیپوکلوئیدریا^۱ کاربرد دارد [۳۷، ۳۶]. در همین راستا مطالعه‌ای اورجینال نیز به بررسی تأثیرات *Fumaria vaillantii* در بهبود کمبود آهن ناشی از مصرف رانیتیدین در درمان مشکلات گوارشی پرداخت و در نتیجه چنین حاصل شد که مخلوطی از عصاره آبی این گونه شاهتره به همراه میوه *Benincasa hispida* با نسبت‌های متفاوت توانست حجم شییره معده را افزایش و PH معده را کاهش دهد و از طرفی اسیدیته و ترشح کلراید غلظت پپسین در معده را افزایش دهد. این مطالعه اثبات کرد که مخلوط محتوی این گونه شاهتره می‌تواند در مدیریت این نوع از کمبود آهن که منجر به هیپوکلوئیدریا می‌شود، مؤثر باشد [۳۸].

تاکنون برخی از مشکلات گوارشی مطرح شد و در مورد تأثیرات مطلوب، خنثی یا منفی عصاره گیاه شاهتره بر این مشکلات، مطالعات مختلفی بررسی شدند. همچنین مطالعات مختلفی تأثیرات درمانی گیاه شاهتره در کاهش درد کولیک بر حیوانات را تأیید کرده است. در مطالعه‌ای حیوانی اثبات شد که شاهتره دارویی مؤثر در درمان فرایندهای اسپاسموژنیک از جمله کولیک در نوزادان می‌باشد. در یک مطالعه که با عنوان «اثرات عصاره شاهتره بر درد کولیک در نوزادان ۳ تا ۱۶ هفته» بود مشخص گردید عصاره شاهتره در کاهش درد کولیک نوزادان در این محدوده سنی مفید بوده است [۳۹]. مطالعات دیگری هم مؤید تأثیرات ضد اسپاسم و ضد التهاب عصاره شاهتره بودند [۴۰].

همچنین در یک مطالعه مروری که به بررسی عوامل بهبوددهنده درد در کولیک نوزادان پرداخته بود مشخص گردید که عصاره شاهتره در کاهش اپیزودهای گریه در نوزادان مبتلا به کولیک مؤثر بوده است و از این رو می‌تواند در بهبود علائم کولیک نوزادان پتانسیل مطلوبی داشته باشد [۴۱].

تأثیرات می‌توانند در درمان بعضی سرطان‌ها از جمله کارسینوم کبدی کمک‌کننده باشند. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۲ منتشر شد، مشخص گردید که تجویز خوراکی عصاره *Fumaria indica* می‌تواند از فعالیت آنزیم‌های نشانگر تومورو همچنین القای کارسینوم هیپاتوسلولار که در این آزمایش توسط تراکلرید کربن و ان-نیتروزو دی اتیل آمین در موش القا می‌شد، جلوگیری کند. همچنین کاهش وزن در بیمار و افزایش وزن کبد وی که در ابتلا به هیپاتوکارسینوما برای بیماران رخ می‌دهد پس از دریافت عصاره شاهتره، هردو فاکتور بهبود یافتند. در این مطالعه تجویز عصاره این گیاه توانست احتمال بروز و کثرت ندول‌های سرطانی را کاهش دهد. این تأثیر به دنبال تأثیرات پیشگیرانه عصاره این گیاه در سرطان سلول‌های کبدی می‌باشد. همچنین این مطالعه پیشنهاد می‌کند که درمان کمکی با عصاره این گونه شاهتره در بازتولید سلول‌های پارانشیمال کبد مؤثر است. برای تأیید و اثبات تأثیرات ضد سرطان عصاره گونه *Fumaria indica* مطالعات متعدد هیستوپاتولوژیکال نیاز است. [۳۲]

تأثیرات گوارشی

در یک مطالعه دوسو کور تصادفی در سال ۲۰۰۵، ۲۴ نفر بیمار مبتلا به IBS عصاره شاهتره را به مدت ۱۸ هفته و با دوز روزانه ۴۵۰۰ میلی‌گرم دریافت کردند. در این گروه از بیماران درد ناشی از IBS به مرور کاهش یافت اما نفخ در این بیماران برخلاف گروه پلاسبو افزایش یافت. همچنین تغییرات معناداری در علائم بیماری و استرس روانی ناشی از آن در گروه شاهتره نسبت به پلاسبو یافت نشد. بنابراین گیاه شاهتره در این مطالعه نتوانست به‌عنوان درمان مناسبی برای بیماری IBS توصیه شود [۳۳]. اما در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۶ تأثیرات ضد التهابی گونه *F. capreolata* بر سلول‌های اپیتلیال روده موش بررسی شد. در این مطالعه، در بررسی‌های آزمایشگاهی مشخص شد که تجویز خوراکی عصاره بخش‌های هوایی این گونه شاهتره تأثیرات مہاری قابل توجهی بر ترشح و بیان ژن‌های اینترلوکین-۶ (IL-6) و فاکتور نکروزکننده تومور (TNF- α) در بافت کولون دارد و در بررسی‌های *in-vivo* مشخص شد که این گیاه می‌تواند رونویسی سایر واسطه‌های پیش التهابی مانند اینترلوکین-۱۷، اینترلوکین-۱۲، اینترلوکین-۱ بتا و آنزیم نیتریک اکساید سنتاز القایی (IL-1 β , iNOS, IL-12 and IL-17) را مهار کند [۲]. مطالعه‌ای دیگر در سال ۲۰۲۰ بررسی تأثیرات تعدیل سیستم ایمنی آلکالوئیدهای گونه‌ای از گیاه شاهتره را در کولیت القاشده توسط سدیم سولفات دکستران انجام داد. این گیاه توانست

کم هیدروکلریک اسید و افزایش PH داخل معده بروز می‌کند.

۱ هیپوکلوئیدریا یکی از مشکلات بسیار شایع سیستم گوارشی انسان است که به علت ترشح

تأثیرات کبدی و گوارشی گیاهان جنس شاهتره در مطالعات در 3. Error! Reference source not found. خلاصه شده‌اند:

جدول ۳. تأثیرات کبدی و گوارشی شاهتره

| نام نویسنده اول | سال مطالعه | کشور | نوع مطالعه | گونه بررسی شده | بخش مورد استفاده | خلاصه نتایج |
|-----------------------|------------|---------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|--|
| Kurma S Rao | ۱۹۹۷ | هند | حیوانی ^۱ (رت) | <i>Fumaria indica</i> | کل گیاه | تأثیرات هپاتوپروتکتیو و کاهش آنزیم‌های کبدی به دنبال مصرف عصاره آبی و پترولئوم اتر در مدل‌های هپاتوتوکسیسیته ناشی از کربن تتراکلراید، پاراستامول و ریفامپسین |
| Anshu Rathi | ۲۰۰۷ | هند | حیوانی (رت) | <i>Fumaria indica</i> | کل گیاه | مهار هپاتیت القا شده توسط دی‌گالاکتوز آمین و تنظیم مارکرهای بیوشیمیایی مختلف کبدی مانند SGOT و SGPT و ALP و بیلی‌روبین ناشی از مصرف عصاره گیاه و اثر جزء پروتوپین موجود در گیاه |
| Mehmet Ozaslan | ۲۰۱۱ | ترکیه | حیوانی (رت) | <i>Fumaria parviflora</i> | بخش هوایی گیاه | بروز تأثیرات ضدالتهابی عصاره اندام هوایی گیاه به خصوص در دوزهای بالا بر ناهنجاری‌های کبدی ناشی از تتراکلراید کربن و کاهش آنزیم‌های کبدی مانند SGOT و SGPT و تثبیت مقادیر کاهش یافته |
| Mohammed F Abuzinadah | ۲۰۲۰ | عربستان سعودی | حیوانی (رت) | <i>Fumaria indica</i> | برگ گیاه | تأثیرات محافظت کبدی عصاره گیاه شاهتره در همراهی با عصاره خشک ۳ ماده گیاهی دیگر (<i>Costus speciosus</i> , <i>Cichorium</i>) در آسیب کبدی ناشی از سیس پلاتین و مشاهده نشدن عارضه جانبی خاص از این ترکیب گیاهی |
| Koloko Brice Landry | ۲۰۲۱ | پاکستان | درون رایانه‌ای ^۲ | <i>Fumaria indica</i> | بخش هوایی گیاه | تأثیرات مهارى عصاره متانولی بر ویروس هپاتیت C (به واسطه مهار پروتئین HCV NS5A) |
| Nissaf Aoiadni | ۲۰۲۰ | تونس | حیوانی (رت) | <i>Fumaria officinalis</i> | بخش هوایی گیاه | تأثیر آنتی‌اکسیدانی جزء فلاونوئیدی گیاه بر آسیب کبدی القا شده توسط پرمترین از طریق کاهش استرس اکسیداتیو |
| Ahmed Hassan Arbab | ۲۰۱۷ | عربستان سعودی | In silico | <i>Fumaria parviflora</i> | برگ، دانه، پوست و بخش هوایی | تأثیرات محافظت کبدی عصاره‌های هگزانولی و متانولی گیاه علیه آسیب ایجاد شده توسط ویروس هپاتیت B |

| | | | | | | |
|--|--------------------------------------|--|-------------------------------------|---------------|------|---------------------|
| تأثیرات محافظت کبدی اجزای فلاونوئیدی و فنولی ۳ گونه از ۴ گونه شاهتره (F. parviflora, F. cilicica Hausskn., F. densiflora DC., F. kralikii Jordan) آسب کبدی ناشی از کربن تتراکلرید (همه گونه‌های فوق به جز F. Cilicica) | تمام ترکیبات فنولی و فلاونوئیدی گیاه | Fumaria cilicica Fumaria densiflora Fumaria kralikii Fumaria parviflora | حیوانی (رت) و برون تنی ^۱ | ترکیه | ۲۰۱۰ | Ilkay Erdogan Orhan |
| جلوگیری از فعالیت آنزیم‌های نشانگر تومور و القای کارسینوم هپاتوسلولار بهبود علائم کاهش وزن کلی بیمار و افزایش وزن کبد در وی کاهش احتمال بروز و تکثیر ندول‌های سرطانی در بیمار کمک به بازتولید سلول‌های پارانشیمال کبد | کل گیاه | Fumaria indica | حیوانی (رت) | هند | ۲۰۱۲ | Talib Hussain |
| کاهش درد و افزایش نفخ در بیماران IBS با مصرف عصاره شاهتره در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل (نبود تغییرات معنادار علائم بیماری و استرس روانی ناشی از آن در گروه شاهتره نسبت به پلاسبو) | عصاره اسپری درای شده گیاه | Fumaria officinalis | کارازمایی بالینی ^۲ | آلمان | ۲۰۰۵ | Benno Brinkhaus |
| تأثیرات مہاری عصاره گیاه بر ترشح فاکتورهای التهابی بافت کولون و مہار رونویسی فاکتورهای پیش‌التهابی | بخش‌های هوایی گیاه | Fumaria capreolata | برون تنی | اسپانیا | ۲۰۱۶ | Noureddine Bribi |
| کاهش ماکروسکوپی و میکروسکوپی علائم التهاب روده و بهبود بیان مدیاتورهای پیش‌التهابی و ضدالتهابی در کولیت القاشده توسط سدیم سولفات دکستران در موش | تمام بخش‌های آکالوئیدی گیاه | Fumaria. capreolata | حیوانی (رت) | اسپانیا | ۲۰۲۰ | Noureddine Bribi |
| تأثیرات ضداسهال در برابر اسهال ناشی از روغن کرچک و ضداسپاسم برونش | بخش‌های هوایی گیاه | Fumaria parviflora | حیوانی (رت)، موش صحرائی و خرگوش | عربستان سعودی | ۲۰۱۲ | Najeeb-ur-Rehman |
| تأثیرات درمانی در اسهال و یبوست | کل گیاه | Fumaria vaillantii | حیوانی (خرگوش) | پاکستان | ۲۰۰۵ | Anwar H. Gilani |
| تأثیرات درمانی در بیماری هیپوکلریدریا | کل گیاه | Fumaria vaillantii | حیوانی (رت) | هند | ۲۰۱۲ | Upanandan Mandal |
| تأثیرات درمانی در کمبود آهن ایجادکننده هیپوکلریدریا | کل گیاه | Fumaria vaillantii | حیوانی (رت) | هند | ۲۰۱۴ | Upanandan Mandal |
| تأثیرات مثبت عصاره شاهتره در کاهش درد کولیک ۶۰ نوزاد تازه متولد شده بین سنین ۳ تا ۱۶ هفته | - | - | کارآزمایی بالینی | ایران | ۲۰۱۳ | Sedigheh Montaseri |

1 In vitro
2 Clinical trial

| | | | | | | |
|--|---------|---------------------|------------------|---------|------|---------------------------|
| تأثیرات ضداسپاسم و ضدالتهاب عصاره شاهتره | کل گیاه | Fumaria indica | حیوانی (رت) | هند | ۲۰۰۷ | CHANDANA VENKATESWARA RAO |
| تأثیر مثبت عصاره شاهتره در کاهش اپیزودهای گریه ناشی از درد کولیک در نوزادان | - | - | مروری | ایتالیا | ۲۰۱۶ | Biagioli E |
| تأثیرات درمانی عصاره شاهتره (ترکیب ایزوکیونولینی پروتوپین) در درمان کبد چرب غیرالکلی | - | Fumaria officinalis | گذشته‌نگر تصادفی | ایتالیا | ۲۰۱۷ | Ludovico Abenavoli |

دوز

اگرچه برای تعیین دوزهای دقیق گونه‌های فوماریا در اشکال مختلف استفاده، هنوز شواهد کافی در دسترس نیست اما مطابق با دستورالعمل کتاب PDR، میزان دوز روزانه برای گیاه شاهتره (*F. parviflora*) ۶ گرم می‌باشد. برای مشکلات مربوط به کیسه صفرا یک فنجان دم‌کرده نیم ساعت قبل از هر وعده غذایی توصیه شده است. دم‌کرده گیاه با افزودن ۲ تا ۳ قاشق چای‌خوری (۲/۴ - ۳/۵ گرم) از پودر گیاه به یک لیوان آب جوش به‌دست می‌آید. نحوه نگهداری فراورده حاصل از گیاه به‌صورت نگهداری در محلی دور از نور و رطوبت می‌باشد [۲۱].

ایمنی گیاه

مطالعات بالینی مختلفی در زمینه سم‌شناسی گیاه شاهتره صورت گرفته است. در این مطالعات اثبات شده است که تأثیرات گیاهان شاهتره به‌خوبی تحمل می‌شود و عوارض جانبی گزارش شده تاکنون بسیار نادر بوده است [۴۲، ۴۳]. مصرف در دوران بارداری و شیردهی با توجه به کمبود داده‌های تحقیقاتی، توصیه نمی‌شود [۴۴]. با وجود مشاهده تحمل مناسب نسبت به عوارض ناخواسته گیاهان جنس شاهتره در مطالعات، داده‌ها در زمینه اثبات بروز نیافتن عوارض جانبی با مصرف این گیاه کافی نیست و در مورد بروز سمیت با این گیاه بررسی‌های متعدد موردنیاز است. در مورد تداخلات دارویی گیاه شاهتره با سایر داروها، مستندات معتبری

در دست نیست [۴۵]. افزایش فشار داخل چشم و ادم به‌عنوان عوارض احتمالی برخی گونه‌های شاهتره مشاهده شده است [۴۴]. همچنین یک مورد هپاتیت حاد ناشی از مصرف فراورده حاوی این گیاه گزارش شده است [۴۶].

گیاهان جنس شاهتره در طب مدرن برای درمان بیماری‌های مختلف کاربرد دارند و در متون طب سنتی هم به قابلیت‌های متعدد این گیاهان به‌خصوص در زمینه درمان مشکلات کبدی و گوارشی اشاره شده است. با توجه به مطالعات ذکر شده می‌توان گیاه شاهتره را گیاهی کارآمد برای درمان بیماری‌های گوارشی و کبدی دانست. تأثیرات محافظت کبدی این گیاه در مدل‌های سمیت ناشی از مواد شیمیایی و داروها به اثبات رسیده است [۱۳]. همچنین مطالعات متعددی تأثیرات گوارشی این گیاه را تأیید می‌کنند [۲، ۳۴، ۴۷]. برخی از تأثیرات اصلی‌ترین مواد مؤثره گیاه در جدول ۳ قابل مشاهده می‌باشد. تأثیرات مثبت گوارشی گیاه شاهتره می‌تواند مربوط به آلکالوئیدهای ایزوکیونولینی باشد که تأثیرات محرک گوارشی و مقوی دستگاه گوارش آنها در مطالعات مختلف به اثبات رسیده است [۴۸]. همچنین تأثیرات مثبت این گیاه بر عملکرد کبد می‌تواند ناشی از ترکیبات اسیدهای ارگانیک و مشتقات هیدروکسی سینامیک اسید باشد که تأثیرات تعدیل‌کننده ایمنی و آنتی‌اکسیدان این ترکیبات در مطالعات مشاهده شده است [۴۹].

جدول ۴. برخی از تأثیرات اصلی‌ترین مواد مؤثره گیاهان جنس شاهتره

| نام ترکیب | شامل | عملکرد فارماکولوژیک |
|-----------|-------|---|
| فلاونوئید | روتین | محافظت عصبی در ایسکمی مغزی، کاهش زوال مغزی، سداتیو، ضدتنشج، درمان اختلال حرکتی، هایپرکینتیک، ضدافسردگی، ضد درد و ضدآرتریت، ضددیابت، ضدهایپرکلسترولمی، ضد فشارخون، ضدتجمع پلاکتی، ضدبیروس، ضد میکروب، ضدقارچ، ضد زخم [۵۰]. |

| | | |
|---------------------------------|---|---|
| مشتقات هیدروکسی سینامیک اسید | کافتاریک اسید، جنتیسیک اسید، کافیک اسید، کلوروژنیک اسید | آنتی‌اکسیدان و کاهش استرس اکسیداتیو، ضدمیکروب، ضدسرطان، ضدالتهاب، محافظ کبد و مغز و قلب، محافظت در برابر اشعه ماوراء بنفش (ضدیبری و درمان هایپرپیگمانتاسیون)، ضدافسردگی، ضد فشارخون [۵۱، ۵۲]. |
| آلکالوئیدهای ایزوکینولین | (^۱) گونه پروتوبربرین (scoulerine) (^۲) گونه پروتوپین (پروتوپین) (^۳) گونه اسپیروبنزیل ایزوکینولین (فوماریسین، فوماریلین) (^۴) گونه ایندنوبنزیل (فوماریتین، فوماروفین) | ضدالتهاب، ضدمیکروب، محرک گوارشی، مقوی دستگاه گوارش، محرک سیستم ایمنی، کاهنده قندخون، کاهنده کلسترول و ... [۴۸]. |
| اسیدهای ارگانیک | فوماریک اسید | ضدالتهاب، تعدیل کننده ایمنی، آنتی‌اکسیدان [۵۳]. |

۴. بحث و نتیجه گیری

تاکنون برخی مطالعات به مرور تأثیرات فارماکولوژیک برخی گونه‌های شاهره پرداخته‌اند [۱۰] ولی مقاله حاضر اولین مقاله مروری است که به بررسی تأثیرات تمامی گیاهان این جنس به‌طور اختصاصی بر کبد و لوله گوارش پرداخته است. همچنین دیدگاه‌های طب سنتی ایرانی نیز در این مقاله بررسی شده‌اند که می‌تواند منشأ ایده‌های جدیدتر برای پژوهش‌های بعدی قرار بگیرد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از کلیه افرادی که با همکاری خود، اجرای این پژوهش را امکان‌پذیر کردند، سپاسگزارند.

نتایج مطالعات حاضر نشان می‌دهد که می‌توان از پتانسیل‌های درمانی این گیاه در تحقیقات آینده نیز بهره برد. همچنین مطالعه حاضر نشان می‌دهد که نتایج پژوهش‌های طب نوین، برخی از تأثیرات درمانی گیاه شاهره در متون طب سنتی را تأیید می‌کند. ذکر این نکته اهمیت دارد که براساس اصول طب ایرانی، اولویت در درمان بیماری‌ها، پس از رعایت اصول حفظ سلامتی و تغذیه، استفاده از داروهای مفرد (داروهای که مبتنی بر یک گیاه یا ماده طبیعی هستند) در مقابل داروهای مرکب (داروها و فرمولاسیون‌های ترکیبی) است [۵۴]. از این رو استفاده از این گیاه به‌عنوان یک گیاه دارویی با رعایت کامل ملاحظات در زمینه دوزبندی و مدت زمان و نحوه مصرف، پیشنهاد می‌شود. در عین حال انجام مطالعات بالینی بیشتر در آینده بر تأثیرات درمانی گیاه شاهره در راستای تأیید بیشتر این موضوع لازم و ضروری است.

References

- [1]. Ozaslan M. A comparison of *Fumaria parviflora* Lam. and *Momordica balsamina* Linn. hepatoprotection. *Pak J Biol Sci.* 2011;14(22):1034-5.
- [2]. Brihi N, Algieri F, Rodriguez-Nogales A, Vezza T, Garrido-Mesa J, Utrilla MP, et al. Intestinal anti-inflammatory effects of total alkaloid extract from *Fumaria capreolata* in the DNBS model of mice colitis and intestinal epithelial CMT93 cells. *Phytomedicine.* 2016;23(9):901-13.
- [3]. Khattak SG, Gilani SN, Ikram M. Antipyretic studies on some indigenous Pakistani medicinal plants. *J Ethnopharmacol.* 1985;14(1):45-51.
- [4]. Taleei GR, Meshkat Alsadat MH, Mousavi SZ. Antibacterial Activity Native Medicinal Plants Extracts In Lorestan, IRAN. *Journal Of Gorgan University Of Medical Sciences.* 2008;10(1(25)):31-5. (Persian)
- [5]. Boadu AA, Asase A. Documentation of Herbal Medicines Used for the Treatment and Management of Human Diseases by Some Communities in Southern Ghana. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017;2017:3043061.
- [6]. Regional Committee for A. Enhancing the role of traditional medicine in health systems: a strategy for the African Region. Brazzaville: WHO. Regional Office for Africa; 2013.
- [7]. Heshmati GA. Vegetation characteristics of four ecological zones of Iran. *International Journal of Plant Production.* 2012;1(2):215-24. (Persian)
- [8]. Derakhshan A, Khodadoost M, Ghanei M, Dehghan S, editors. *The Link Between Allergic Rhinitis And Rheumatic Disorders: From Avicenna S View To Recent Findings* 2017. (Persian)
- [9]. Hentschel C, Dressler S, Hahn EG. [*Fumaria officinalis* (fumitory)—clinical applications]. *Fortschr Med.* 1995;113(19):291-2.
- [10]. Gupta PC, Sharma N, Rao CV. A review on ethnobotany, phytochemistry and pharmacology of *Fumaria indica* (Fumitory). *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine.* 2012;2(8):665-9.
- [11]. Zhang R, Guo Q, Kennelly EJ, Long C, Chai X. Diverse alkaloids and biological activities of *Fumaria* (Papaveraceae): An ethnomedicinal group. *Fitoterapia.* 2020;146:104697.
- [12]. Singh GK, Chauhan SK, Rai G, Chatterjee SS, Kumar V. Potential antianxiety activity of *Fumaria indica*: A preclinical study. *Pharmacogn Mag.* 2013;9(33):14-22.

- [13]. Rezaeikia Z, Saeidi Sar S, Malakijoo N. Chemoprotective effect of *Fumaria parviflora* L. extract against vincristine induced hepatotoxicity in male rats. *MEDICAL SCIENCES JOURNAL OF ISLAMIC AZAD UNIVERSITY*. 2019;29(2 #R00655):125-30. (Persian)
- [14]. Fatemeh T, Mehdi A, Fatemeh N, Zahra K, Mohsen K. The effect of hydro-alcoholic extract of *fumaria officinalis* leaf on pain and seizure by pentylentetrazole-induced mice. *Daneshvar Medicine*. 2021;29(153):31-41. (Persian)
- [15]. Al-Ghazzawi AM, Abu Zarga MH, Abdalla SS. Chemical constituents of *Fumaria densiflora* and the effects of some isolated spirobenzylisoquinoline alkaloids on murine isolated ileum and perfused heart. *Nat Prod Res*. 2020;34(8):1180-5.
- [16]. Rathi A, Srivastava AK, Shirwaikar A, Rawat AKS, Mehrotra S. Hepatoprotective potential of *Fumaria indica* Pugsley whole plant extracts, fractions and an isolated alkaloid protopine. *Phytomedicine*. 2008;15(6-7):470-7.
- [17]. Abuzinadah MF, Ahmad A. Pharmacological studies on the efficacy of a thymoquinone-containing novel polyherbal formulation against cisplatin-induced hepatorenal toxicity in rats. *J Food Biochem*. 2020;44(2):e13131.
- [18]. Ried K, Travica N, Dorairaj R, Sali A. Herbal formula improves upper and lower gastrointestinal symptoms and gut health in Australian adults with digestive disorders. *Nutr Res*. 2020;76:37-51.
- [19]. Saha L. Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World J Gastroenterol*. 2014;20(22):6759-73.
- [20]. Rezaeizadeh H, Alizadeh M, Naseri M, Shams Ardakani MR (2009). The Traditional Iranian Medicine Point of View on Health and Disease. *Iranian J Publ Health*, 38(Suppl.1):169-172. (Persian)
- [21]. Herbal Medicines: PDR for Herbal Medicines. *JAMA*. 1999;281(19):1853-4.
- [22]. Souri M, Heydari Nasrabadi M, Shiravi AAH, Habibi Z. Interaction Between *Fumaria parviflora* Aqueous Extract And Chloramphenicol On Spermatogenesis In Rats. *Journal Of Animal Biology*. 2009;2(1):11-8. (Persian)
- [23]. Derakhshan AR, Choopani R, Dehghan S. A new look at epicardial adipose tissue from the perspective of Iranian traditional medicine. *Journal of integrative medicine*. 2014;12(6):529-30. (Persian)
- [24]. Shakya A, Chatterjee SS, Kumar V. Holistic Psychopharmacology of *Fumaria indica* (Fumitory). *Chinese Medicine*. 2012; Vol.03No.04:18.
- [25]. Rao KS, Mishra S. Hepatoprotective activity of the whole plants of *Fumaria indica*. *Indian journal of pharmaceutical sciences*. 1997;59(4):165.
- [26]. Rathi A, Srivastava AK, Shirwaikar A, Singh Rawat AK, Mehrotra S. Hepatoprotective potential of *Fumaria indica* Pugsley whole plant extracts, fractions and an isolated alkaloid protopine. *Phytomedicine*. 2008;15(6-7):470-7.
- [27]. Brice Landry K, Tariq S, Malik A, Sufyan M, Ashfaq UA, Ijaz B, et al. *Berberis lyceum* and *Fumaria indica*: in vitro cytotoxicity, antioxidant activity, and in silico screening of their selected phytochemicals as novel hepatitis C virus nonstructural protein 5A inhibitors. *J Biomol Struct Dyn*. 2021:1-25.
- [28]. Aoiadni N, Ayadi H, Jdidi H, Naifar M, Maalej S, Makni FA, et al. Flavonoid-rich fraction attenuates permethrin-induced toxicity by modulating ROS-mediated hepatic oxidative stress and mitochondrial dysfunction ex vivo and in vivo in rat. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021;28(8):9290-312.
- [29]. Arbab AH, Parvez MK, Al-Dosari MS, Al-Rehaily AJ. In vitro evaluation of novel antiviral activities of 60 medicinal plants extracts against hepatitis B virus. *Exp Ther Med*. 2017;14(1):626-34.
- [30]. Orhan IE, Şener B, Musharraf SG. Antioxidant and hepatoprotective activity appraisal of four selected *Fumaria* species and their total phenol and flavonoid quantities. *Exp Toxicol Pathol*. 2012;64(3):205-9.
- [31]. Abenavoli L, Greco M, Milic N, Accattato F, Foti D, Gulletta E, et al. Effect of Mediterranean diet and antioxidant formulation in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized study. *Nutrients*. 2017;9(8):870.
- [32]. Hussain T, Siddiqui HH, Fareed S, Vijayakumar M, Rao CV. Evaluation of chemopreventive effect of *Fumaria indica* against N-nitrosodiethylamine and CCl4-induced hepatocellular carcinoma in Wistar rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2012;5(8):623-9.
- [33]. Brinkhaus B, Hentschel C, Von Keudell C, Schindler G, Lindner M, Stützer H, et al. Herbal medicine with curcuma and fumitory in the treatment of irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40(8):936-43.
- [34]. Brihi N, Rodríguez-Nogales A, Vezza T, Algieri F, Rodríguez-Cabezas ME, Garrido-Mesa J, et al. Intestinal anti-inflammatory activity of the total alkaloid fraction from *Fumaria capreolata* in the DSS model of colitis in mice. *Bioorg Med Chem Lett*. 2020;30(18):127414.
- [35]. Najeeb ur R, Bashir S, Al-Rehaily AJ, Gilani AH. Mechanisms underlying the antidiarrheal, antispasmodic and bronchodilator activities of *Fumaria parviflora* and involvement of tissue and species specificity. *J Ethnopharmacol*. 2012;144(1):128-37.
- [36]. Gilani AH, Bashir S, Janbaz KH, Khan A. Pharmacological basis for the use of *Fumaria indica* in constipation and diarrhea. *Journal of Ethnopharmacology*. 2005;96(3):585-9. (Persian)
- [37]. Mandal U, De D, Ali KM, Biswas A, Ghosh D. Effect of different solvent extracts of *Benincasa hispida* T. on experimental hypochlorhydria in rat. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 2013;4(1):12-17.
- [38]. Mandal U, Ali KM, Chatterjee K, De D, Biswas A, Ghosh D. Management of experimental hypochlorhydria with iron deficiency by the composite extract of *Fumaria vaillantii* L. and *Benincasa hispida* T. in rat. *J Nat Sci Biol Med*. 2014;5(2):397-403.
- [39]. Montaseri S, Pourarian S, Montaseri H. Effects of *Fumaria* Extract on Colic Pain in 3-16 Weeks Infants. *Iranian Journal of Neonatology IJN*. 2013;4(2):10-5. (Persian)
- [40]. Rao CV, Verma AR, Gupta PK, MADHAVAN V. Anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of *Fumaria indica* whole plant extract in experimental animals. *Acta Pharmaceutica*. 2007;57(4):491-8.
- [41]. Avicenna. *The Canon of Medicine (Al-Qanon fi al-Tibb)*. al-Din IS (editor). Lebanon: Alamy Le- Al-Matboat institute; 2005. [in Arabic].
- [42]. H K. Choleretsche Wirkung und Vertraeglichkeit von Chol-Kugelletten® bei Cholezystopathien. *Therapiewoche*. 1979;29:5645-55.
- [43]. M. R. Le nebulisat de fumeterre dans la régulation des troubles de intestinaux chroniques d'origine biliaire. *Gazette Médicale de France*. 1977;177:197-200.
- [44]. Moin M. *Farhang-e Fārsī*. Vol. 2. Tehran: Amirkabir; 1992. (Persian)
- [45]. Elgood S. *A Medical History of Persia and the Eastern Caliphate*. Translated by Forghani B. Tehran: Amirkabir; 1992. [in Persian].
- [46]. Bonnet D, Mejdoubi S, Sommet A, Alric L. [Acute hepatitis probably induced by *Fumaria* and *Vitis vinifera tinctoria* herbal products]. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007;31(11):1041-2.

- [47]. Zacharewicz M, Chorazy W, Mossor S, Zacharewicz M, Jr. [Treatment of cholecystopathies by Fumaria nebulisate]. *Wien Med Wochenschr.* 1979;129(8):221-4.
- [48]. Khan AY, Suresh Kumar G. Natural isoquinoline alkaloids: binding aspects to functional proteins, serum albumins, hemoglobin, and lysozyme. *Biophys Rev.* 2015;7(4):407-20.
- [49]. Shen Y, Song X, Li L, Sun J, Jaiswal Y, Huang J, et al. Protective effects of p-coumaric acid against oxidant and hyperlipidemia-an in vitro and in vivo evaluation. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2019;111:579-87.
- [50]. Ganeshpurkar A, Saluja AK. The Pharmacological Potential of Rutin. *Saudi Pharmaceutical Journal.* 2017;25(2):149-64.
- [51]. Sova M, Saso L. Natural Sources, Pharmacokinetics, Biological Activities and Health Benefits of Hydroxycinnamic Acids and Their Metabolites. *Nutrients.* 2020;12(8):2190.
- [52]. El-Seedi HR, El-Said AM, Khalifa SA, Göransson U, Bohlin L, Borg-Karlson AK, et al. Biosynthesis, natural sources, dietary intake, pharmacokinetic properties, and biological activities of hydroxycinnamic acids. *J Agric Food Chem.* 2012;60(44):10877-95.
- [53]. Šilhavý J, Zidek V, Mlejnek P, Landa V, Šimáková M, Strnad H, et al. Fumaric acid esters can block pro-inflammatory actions of human CRP and ameliorate metabolic disturbances in transgenic spontaneously hypertensive rats. *PLoS One.* 2014;9(7):e101906-e.
- [54]. Derakhshan AR. Natural Treatments for Fissure in Ano Used by Traditional Persian Scholars, Razi (Rhazes) and Ibn Sina (Avicenna). *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine.* 2017;22(2):324-33. (Persian)