بیتا مسگر پور

فارماکواپیدمیولوژی، مرکز کاکرین ایران

* نشانی نویسنده مسئول:

مرکز کاکرین ایران

نشانی الکترونیک:
bmesgarpour@gmail.com

نامه به سردبیر

راه دشوار علم

در اواخر فروردین‌ماه سال ۱۴۰۲ شمسی (آوریل سال ۲۰۲۳ میلادی) یک مطالعه مرور سیستماتیک در کتابخانه کاکرین منتشر شد که تأثیر مصرف کرنبری (cranberry) در «پیشگیری» از بروز عفونت‌های مجاری ادراری (UTI) را نشان می‌داد (۱). مصرف طولانی‌مدت آنتی‌بیوتیک با دوز پایین یک درمان دارویی برای افرادی است که مستعد ابتلا به عفونت‌های مکرر هستند، اما این روش درمانی می‌تواند علاوه بر ایجاد عوارض جانبی، خطر ایجاد UTI با باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های تجویز شده را افزایش دهد. همچنین، بسیاری از افراد تمایلی نسبت به مصرف طولانی‌مدت آنتی‌بیوتیک‌ها ندارند.

میوه کرنبری (گونه گیاهی: Vaccinium) که در برخی منابع به اشتباه به ذغال اخته (نام عمومی: Cornelian Cherry؛ گونه گیاهی: Cornus) ترجمه شده از زمان‌های دور توسط بومیان آمریکایی در ناراحتی‌های مثانه استفاده می‌شده است. بنابراین سال‌های زیادی است که به صورت آب میوه، قرص یا کپسول برای پیشگیری از ابتلا به عفونت‌های مجاری ادراری استفاده می‌شوند و به همین علت پژوهشگران ترکیبات شیمیایی آن را جهت یافتن ماده موثره محتمل و چگونگی تاثیر آن بررسی کرده‌اند. توضیحات مختلفی در مورد تأثیر این میوه مطرح شده ولی شاید اثر ترکیب پروآنتوسیانیدین (PAC) در ممانعت از چسبیدن باکتری اشرشیا کلی (Escherichia coli) به دیواره‌های مثانه پذیرفته‌ترین آنها باشد (۲).

نسخه اول این مطالعه مروری ۲۵ سال پیش در اکتبر ۱۹۹۸ میلادی منتشر شد که هیچ مطالعه اولیه واجد شرایطی را شناسایی نکرد (۳) و در سال‌های ۲۰۰۳، ۲۰۰۴، ۲۰۰۸ و ۲۰۱۲ به ترتیب با ترکیب ۷، ۷، ۱۰ و ۲۴ مطالعه اولیه به روز شد (۷-۴). در این به‌روزرسانی، ۲۶ مطالعه به مرور سال ۲۰۱۲ اضافه شد و تعداد کل مطالعات وارد شده به ۵۰ مورد و تعداد شرکت‌کننده به ۸۸۵۷ نفر رسید که ۴۳۵۷ شرکت‌کننده بیشتر از به‌روزرسانی سال ۲۰۱۲ بود. اگر چه نسخه قبلی این مقاله ی مروری نشان داد که کرنبری می‌تواند در جمعیت‌های مختلف مفید باشد، اما دقت (precision) تخمین برآورد شده برای اعتماد به نتایج حاصله کافی نبود. در این مطالعه مروری همه کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی و کنترل‌شده (Randomised Controlled Trials; RCTs) یا شبه-RCT ها از مقایسه محصولات کرنبری در مقابل دارونما (placebo)، عدم درمان خاص یا مداخله دیگر (آنتی‌بیوتیک‌ها و پروبیوتیک‌ها) برای پیشگیری از ابتلا به UTI وارد شدند.

چهل و پنج مطالعه، محصولات کرنبری را با دارونما، آب یا عدم درمان خاص در شش گروه مختلف از شرکت‌کنندگان مقایسه کردند. بیست و شش مورد از این ۴۵ مطالعه توانستند برای پیامد UTI علامت‌دار و تایید شده با کشت ادراری، وارد متاآنالیز شوند. شواهدی با قطعیت متوسط نشان داد که محصولات کرنبری خطر بروز UTI را ۳۰ درصد کاهش دادند. هنگامی که مطالعات بر اساس اندیکاسیون درمانی به چند گروه تقسیم شدند، محصولات کرنبری احتمالا خطر ابتلا به UTI های علامت‌دار و تایید شده با کشت ادراری را در زنان مبتلا به UTI مکرر ۲۶ درصد، در کودکان ۵۴ درصد و در افرادی که به دلیل یک مداخله درمانی (مثل استفاده از کاتتر) مستعد ابتلا به UTI بودند

۵۳ درصد کاهش دادند. تعداد کمی از افراد ابتلا به عوارض جانبی را گزارش کردند که شایع‌ترین آنها عوارض گوارشی مثل درد شکم و اسهال بود.

مقایسه استفاده از محصولات مشتق از کرنبری نسبت به درمان با آنتی‌بیوتیک تفاوتی را نشان نداد، اگر چه دقت مطالعات اولیه پایین بود. همچنین مصرف کرنبری در مقایسه با پروبیوتیک‌ها ممکن است خطر عود UTI را کاهش دهد، اما از آنجایی که تنها سه مطالعه این مقایسه را انجام داده بودند، نتایج ترکیب این مطالعات با سطح پایینی از اطمینان همراه بود. شواهد موجود در حال حاضر استفاده از آن را در افراد مسن، بیماران مبتلا به مشکلات تخلیه مثانه، یا زنان باردار تایید نمی‌کند.

حدود دو سوم از کارآزمایی‌هایی که در نسخه جدید مرور اضافه شدند دوز ماده مؤثره (PAC) را گزارش کرده بودند در حالی که در نسخه قبلی کمتر از یک سوم کارآزمایی‌ها دوز را گزارش کرده بودند. در مجموع، ۳۱ مطالعه از قرص کرنبری (۶۰ درصد آنها از دو قرص)، یک مطالعه هم‌زمان از آب و قرص کرنبری استفاده کرده بودند. مقدار PAC موجود در هر قرص از ۱ میلی‌گرم تا ۱۰۸ میلی‌گرم متغیر بود و تحلیل‌های بیشتر بیانگر یک پاسخ وابسته به دوز – البته با دقت پایین در تخمین‌ها – بود. بنابراین مرور مذکور تفاوتی در مقایسه اثربخشی آب کرنبری با قرص‌های آن یا در بین دوزهای مختلف PACها را – با توجه به پایین بودن قطعیت شواهد – گزارش نکرد. دوز بهینه یا optimal dose محصولات مشتق از کرنبری نیز هنوز نامشخص است.

این مرور کاکرین نیز همانند سایر مرورهای کاکرین، خطر سوگیری (risk of bias) که بالا بودن آن می‌تواند احتمال نتایج گمراه کننده را افزایش دهد برای ۵۰ مطالعه اولیه وارد شده در مرور گزارش کرد. ۲۹ مطالعه در تولید توالی ۲۸ مطالعه (sequence generation)، در پنهان‌سازی تخصیص ۳۶ مطالعه (allocation concealment)، مطالعه در عملکرد (performance) و ۲۳ مطالعه در تشخیص (de-tection bias) با سطح پایینی از خطر سوگیری ارزیابی شدند. این مرور تاثیر حمایت شرکت‌های تولید کننده محصولات کرنبری از مطالعات بالینی و سوگرایی در نتایج را نیز مورد بررسی قرار داد و شواهدی در این خصوص شناسایی نکرد.

جستجو در مقالات منتشر شده توسط پژوهشگران ایرانی نشان می‌دهد که با وجود فرضیه‌های متعددی که در طب سنتی ایرانی از اثربخشی گیاهان دارویی در عفونت‌های ادراری وجود دارد، اکثر مطالعات محدود به مطالعات آزمایشگاهی و برون‌تن (in-vitro) است. برای مثال می توان به بررسی مطالعات اثرات عصاره اتانولی گونه‌های زرشک، علف چای و دم اسب (۸)، عصاره اتانولی برگ گیاه پونه کوهی (۹)، اثر ضدباکتریایی کارواکرول (ترکیب فنلی موجود در اسانس آویشن، پونه کوهی و مرزه) (۱۰)، عصاره الکلی زنجبیل (۱۱ و ۱۲) و عصاره متانولی و آب داغ گیاه گل میمونی (۱۳) اشاره کرد. جستجوی UTI در پایگاه مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران (https://irct.ir) بیانگر آن است که تنها پنج کارآزمایی بالینی در سال‌های مختلف درخصوص تأثیر فراورده‌های گیاهی بر عفونت ادراری ثبت شده که عبارتند از اثر آبمیوه زغال اخته برروی باکتریوری وپیوری در بیماران مبتلا به صدمات طناب نخاعی – سال ۱۳۹۱ (IRCT201112073912N4)، کپسول میوه گل نسترن بر بروز عفونت ادراری در دوره نفاس – سال ۱۳۹۵ (IRCT2016040910324N30)، مقایسه تاثیر زغال اخته و آنتی بیوتیک نیتروفورانتوئین در عفونت مجاری ادراری راجعه در کودکان– سال ۱۳۹۸ (IRCT20191207045640N1)، مقایسه اثر عصاره کاهو و دارونما بر علایم ادراری ناشی از جایگذاری Double-J sTent در حالب – سال ۱۴۰۰ (IRCT20200801048265N1) و بررسی اثر هم‌افزایی کپسول حاوی ۳۰۰ میلی گرم عصاره زغال اخته به همراه درمان‌های استاندارد آنتی بیوتیکی در بهبود بیماران مبتلا به عفونت مجاری ادراری – سال ۱۴۰۱ (IRCT20150706023084N15) که به نظر می‌رسد فقط نتایج اولین کارآزمایی منتشر شده است (۱۴).

ارایه دهندگان خدمات درمانی نیازمند شواهد قوی و متقن در مورد اثربخشی مداخله‌های درمانی — صرف نظر از نوع مداخله اعم از داروهای شیمیایی، ترکیبات طبیعی و یا روش‌های طب مکمل– هستند. این شواهد حاصل سال‌ها کار پژوهشی دقیق و باکیفیت توسط صدها محقق و دانشمند از سراسر دنیاست. همان‌طور که در روند ارایه شواهد اثربخشی میوه کرنبری در عفونت‌های ادراری نشان داده شد، در طول ۲۵ سال پس از ترکیب نتایج ۵۰ کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی و کنترل‌شده، محققان توانستند به نتیجه‌ای با اطمینان قابل قبول آن هم برای برخی از پیامدهای (outcome) مورد ارزیابی، در برخی گروه‌های جمعیتی برسند. چرا که ترکیب داده‌های حاصل از مطالعات بیشتر، تأثیر شانس را کاهش داده و دقت برآورد کلی را افزایش می‌دهد. این در حالی است که مطالعه مروری درخصوص اثرات «درمانی» کرنبری در عفونت‌های ادراری به مطالعه‌ای که واجد معیارهای مرور باشد دست نیافته و منتظر مطالعات اولیه مناسب است (۱۵).

حقیقت آن است که انجام مطالعات بالینی باکیفیت و با خطر سوگیری پایین با محدودیت‌های زیادی روبرو است (۱۶) که ممکن است مانع از استقبال پژوهشگران شود؛ ولی آنچه گریزناپذیر است انجام روش‌های علمی برای دستیابی به علم نافع در درمان و مراقبت از بیماران است. جاده علم، راهی دشوار و طولانی ولی در عین‌حال لذت‌بخش برای عاشقان پژوهش و متعهدان به اصول اخلاقی است؛ باشد که از این ضرورت اجتناب‌ناپذیر غافل نشویم.

پی‌نوشت: عنوان این مقاله از عنوان زندگی‌نامه خودنوشت (اتوبیوگرافی) نلسون ماندلا با عنوان Long Walk to Freedom (راه دشوار آزادی) گرفته شده است.

منابع

1. Williams G, Hahn D, Stephens JH, Craig JC, Hodson EM. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 4. Art. No.: CD001321. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub6

2. Howell AB, Botto H, Combescure C, Blanc-Potard AB, Gausa L, Matsumoto T, et al. Dosage eNect on uropathogenic Escherichia coli anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. BMC Infectious Diseases 2010;10:94.

3. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for treating urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev. 2000;1998(2):CD001322. doi: 10.1002/14651858.CD001322.

4. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1. Art. No.: CD001321. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub2.

5. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 2. Art. No.: CD001321. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub3.

6. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD001321. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub4

7. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 10. Art. No.: CD001321. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub5.

8. Kiaei E, Mazandarani M, Ghaemi E. Antibacterial Activity of 7 Species of Medicinal Plants on Bacteria Isolated from UTI Patients in Golestan Province. Journal of Medicinal Plants 2010; 9 (34) :74-83 URL: http://jmp.ir/article-1-286-fa.html

9. Torbatinejad P, Mirtaghi SM, Livani F, Bagheri H. Antibacterial effect of ethanolic extract of Mentha longifolia (L.) in different habitats of northern Iran. Eco-phytochemical Journal of Medicinal Plants 2014; 2(3): 57-67 URL: https://ecophytochemical.gorgan.iau.ir/article_555409.html

10. Asadi S, Nayeri Fasaei B, Zahraei Salehi T, Yahya Rayat R, Shams N. Evaluation of the Antibacterial Effect of Carvacrol Alone and in Combination with the Antibiotic Cefixime Against Escherichia coli. Journal of Veterinary Research 2023; 78 (1): 67-76 URL: https://jvr.ut.ac.ir/article_92644.html

11. Momeni L, Zamanzad B. The antibacterial properties of Allium cepa (onion) and Zingiber officinale (ginger) extracts on Staphylococcus aureus Pseudomonas aeruginosa Escherichia coli and Candida albicans isolated from vaginal specimens. Journal of Shahrekord University of Medical Sciences. 2010; 11 (4) :81-87 URL: http://78.39.35.44/article-1-357-en.html

12. Siasi E, Sharifnia F, Yahyaii S. Study and evaluation of Zangaber extract antimicrobial effect on common urinary tract infection bacteria from patients isolated. New Cellular and Molecular Biotechnology Journal 2017; 7 (26) :93-100 URL: http://ncmbjpiau.ir/article-1-954-en.html

13. Vßaladbeigi T, chalabzardi M. Antimicrobial Effect of Scrophularia striata Extract on Escherichia coli Strains Isolated from Patients with Urinary Tract Infection in Ilam. Journal of Ilam University of Medical Sciences 2016; 24 (2) :158-166 URL: http://sjimu.medilam.ac.ir/article-1-2586-en.html

14. Rajaei M, Hafize M, Noorian K. Evaluation of cranberry juice on bacteriuria and pyuria in spinal cord injured patient with neurogenic bladder. Armaghan Danesh 2014; 19 (8) :662-674 URL: http://armaghanj.yums.ac.ir/article-1-130-fa.html

15. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig JC. Cranberries for treating urinary tract infections. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 12. Art. No.: CD001322. DOI: 10.1002/14651858.CD001322.pub2.

16. Kabir A, Sofi-Mahmudi A, Behnagh AK, Eidkhani V, Baradaran HR, Kabiri P, Haghdoost A, Mesgarpour B. Risk of Bias in Iranian Randomized Trials Included in Cochrane Reviews. Archives of Iranian Medicine. 2022 Jun 1;25(6):375-82. URL: http://journalaim.com/Article/aim-20916