

بررسی مقایسه ای اثربخشی و عوارض پروپولیس و شیمی درمانی و شیمی درمانی به تنهایی در درمان نئوآدجوانت سرطان تخمدان

دکتر نفیسه ثقفی^۱، دکتر زهره یوسفی^{۲*}، دکتر فاطمه همایی شانندیز^۳،
دکتر منور افضل آقائی^۴، دکتر معصومه جاودان مهر^۵

۱. دانشیار گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات سلامت زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، مشهد، ایران.
۲. استاد گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات سلامت زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، مشهد، ایران.
۳. دانشیار گروه رادیوتراپی و انکولوژی، مرکز تحقیقات درمان سرطان های توپر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. رزیدنت گروه زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۵. استادیار گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۱۲/۲۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۲/۲۹

خلاصه

مقدمه: سرطان تخمدان، شایع ترین سرطان دستگاه تناسلی در زنان می باشد که اغلب هنگام تشخیص، در مرحله پیشرفته است. شیمی درمانی نئوآدجوانت در موارد پیشرفته استفاده می شود، اما با عوارض مختلفی همراه است. پروپولیس ماده ای است که توسط زنبور عسل ساخته می شود. مطالعات اخیر اثر درمانی کمکی آن همراه با شیمی درمانی و کاهش عوارض و توکسیسیته شیمی درمانی را نشان می دهد. مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثربخشی و عوارض پروپولیس همراه با شیمی درمانی و شیمی درمانی به تنهایی در درمان نئوآدجوانت سرطان تخمدان انجام شد. **روش کار:** این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سوکور بین سال های ۹۳-۱۳۹۲ بر روی زنان مبتلا به مراحل پیشرفته سرطان اپی تلیال تخمدان و نیازمند شیمی درمانی نئوآدجوانت، در بخش انکولوژی زنان بیمارستان قائم (عج) و امید دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شد. افراد به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. در کنار شیمی درمانی معمول، به یک گروه قرص پروپولیس و به یک گروه دارونما تجویز شد. دو گروه از نظر کاهش حجم تومور و میزان تومور مارکر CA125 و میزان تهوع، استفراغ، سیتوپنی، اختلال کبدی و امکان انجام جراحی سیتورداکتیو اپتیمال پس از درمان مقایسه شدند. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۳) و آزمون های من ویتنی، کروسکال والیس، ویلکاکسون و تست دقیق فیشر انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: در هر دو گروه کاهش حجم تومور و میزان تومور مارکر CA125 کاهش مشخصی داشت، هرچند به ترتیب تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد ($p=0/19$) ($p=0/87$). دو گروه از نظر میزان لکوپنی و تهوع و استفراغ تفاوت معنی داری نداشتند ($p=0/42$). اختلال کبدی در هیچ یک از بیماران وجود نداشت. در گروه پروپولیس تمام افراد جراحی سیتورداکتیو اپتیمال شدند، اما در گروه دارونما در ۲ نفر (۲۵٪) جراحی سیتورداکتیو اپتیمال قابل انجام نبود.

نتیجه گیری: تجویز پروپولیس در کنار شیمی درمانی بدون داشتن تأثیر سوء، اثربخشی شیمی درمانی معمول را بهبود می بخشد.

کلمات کلیدی: پروپولیس، سرطان اپی تلیال تخمدان، شیمی درمانی نئوآدجوانت

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر زهره یوسفی؛ بیمارستان قائم، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۵۱-۳۸۰۱۲۴۷۷؛ پست الکترونیک: yousefiz@mums.ac.ir

مقدمه

امروزه درمان سرطان به مسأله ای چالش برانگیز در طب تبدیل شده است. سرطان اپی تلیال تخمدان، شایع ترین سرطان دستگاه تناسلی در زنان بوده و در بیش از دو سوم موارد در هنگام تشخیص، بیماری در مراحل پیشرفته می باشد (۱). سرطان تخمدان شایع ترین علت مرگ ناشی از سرطان های دستگاه تناسلی در زنان می باشد (۲). شیمی درمانی در بسیاری از موارد سرطان، به عنوان درمان استاندارد محسوب می شود (۳). از جمله در سرطان های پیشرفته یا متاستاتیک جهت تبدیل انواع غیر قابل عمل به قابل جراحی به عنوان درمان نئوآدجوانت^۱ استفاده می شود (۴). اما شیمی درمانی با عوارض جانبی زیادی از جمله عوارض گوارشی و سمیت کبدی و خونی همراه است (۵)، لذا یافتن ماده ای ایمن که همراه با افزایش اثر شیمی درمانی، از عوارض جانبی آن بکاهد، بسیار ارزشمند و مفید خواهد بود. اخیراً داروهای مورد استفاده در طب سنتی مجدداً مورد توجه قرار گرفته اند. یکی از موادی که اخیراً به دلیل خواص ضد میکروبی و ضد التهابی آن مورد توجه واقع شده، پروپولیس^۲ (بره موم) می باشد (۶، ۷). پروپولیس ماده ای حاوی مواد آنتی اکسیدان به همراه صمغ و رزین و دیگر مواد تشکیل دهنده آن می باشد که توسط زنبور عسل به عنوان سیستم ایمنی کندو ساخته و در منافذ و ورودی کندو جاسازی می شود. این ماده دارای اثرات ضد باکتریایی، قارچی و ویروسی و همچنین یک آنتی اکسیدان قوی می باشد که در گزارشات مختلف به آن اشاره شده است. این ماده حداقل از ۳۰۰ سال قبل از میلاد مسیح به عنوان دارو استفاده می شده است. همچنین در جنگ های روسیه در دهه ۱۹۰۰ بسیار مورد استفاده قرار گرفت و در درمان زخم های مجروحین به کار گرفته شد و پس از آن این ماده را به عنوان پنی سیلین روسی می شناختند (۸). جینگوآ و همکاران (۲۰۱۱) اثر ضد توموری پروپولیس را در بررسی های آزمایشگاهی بر روی سرطان پستان روی

موش های ماده مشاهده کردند و نتیجه گرفتند که به دلیل نقش آپوپتوز در سیکل سلولی و آنژیوژنز می توان آن را به عنوان ماده درمانی جدید به تنهایی یا همراه با داروهای استاندارد شیمی درمانی پیشنهاد کرد.

در مورد اثر ترکیبات پروپولیس بر سلول های سرطانی، اثر مفید درمانی آن بر روی برخی سرطان ها از جمله سرطان پستان و تأثیر آن همراه با شیمی درمانی مطالعاتی انجام شده که اغلب بر روی موش یا به صورت آزمایشگاهی انجام شده اند (۱۰). در چندین مطالعه آزمایشگاهی و حیوانی، پروپولیس در همراهی با شیمی درمانی، اثر کمکی داشت و باعث کاهش عوارض و سمیت آن شد. مطالعات انسانی زیادی در مورد سایر اثرات درمانی پروپولیس انجام شده است. در مطالعه گرگوری و همکاران (۲۰۰۲) که بر روی بیماران با سوختگی درجه ۲ انجام شد، یک گروه با سیلور سولفادیازین و گروه دیگر با پروپولیس درمان شدند. دو گروه از نظر کلونیزاسیون تفاوتی نداشتند، اما در گروه پروپولیس التهاب پوست کمتر و ترمیم آن سریع تر بود (۱۱). در مطالعه ایمهوف و همکاران (۲۰۰۵) در ۵۴ بیمار با واژینیت مکرر، تأثیر پروپولیس موضعی (دوش واژینال) و سیتیمیک بررسی شد و در ۷۵٪ از بیماران پس از ۲ هفته، بهبود در اسمیر واژینال یافته شد (۱۲). از آنجایی که تاکنون در این مورد مطالعه ای بر روی انسان صورت نگرفته است، هدف این بررسی کاهش عوارض شیمی درمانی معمول مورد استفاده جهت درمان مراحل پیشرفته سرطان تخمدان و بهبود تأثیر شیمی درمانی معمول مورد استفاده جهت درمان مراحل پیشرفته سرطان تخمدان بود، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر قرص پروپولیس (بره موم) همراه با شیمی درمانی در درمان نئوآدجوانت سرطان تخمدان و کاهش عوارض شیمی درمانی و مقایسه آن با دارونما انجام شد.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور (به گروهی که پروپولیس را نمی گیرد دارونما داده می شود و با دادن دارونما کورسازی بیمار انجام می شود و فردی که پاسخ

^۱ Neoadjuvant chemotherapy

^۲ Propolis

درمانی را ارزیابی می کند، از گروه های مورد مطالعه اطلاع ندارد) بین سال های ۹۳-۱۳۹۲ بر روی زنان مبتلا به مراحل پیشرفته سرطان اپی تلیال تخمدان و نیازمند شیمی درمانی نئوادجوانت، در بخش انکولوژی زنان بیمارستان قائم (عج) و امید دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شد. مطالعه به صورت پایلوت و بر روی بیماران با شرایط ورود به مطالعه انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: زنان مبتلا به مراحل پیشرفته سرطان اپی تلیال تخمدان مراحل (۳ و ۴) که نیاز به شیمی درمانی نئوادجوانت داشتند و نداشتن هیچ گونه بیماری زمینه ای کبدی و کلیوی بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: نداشتن معیارهای شیمی درمانی نئوادجوانت، سابقه شیمی درمانی یا رادیوتراپی قبلی و یا داشتن بیماری زمینه ای کلیوی، کبدی یا خونی بود. پس از اخذ رضایت آگاهانه و رعایت ملاحظات اخلاقی، افراد مورد مطالعه با استفاده از بلوک های تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. برای یک گروه کموتراپی معمول شامل رژیم کربوپلاتین و پاکلی تاکسل هر ۳ هفته یک بار به دفعات ۳ سیکل همراه با یک دارونما و برای گروه دوم شیمی درمانی مشابه گروه قبل همراه با پروپولیس (در بسته بندی مشابه) به صورت روزی ۲ عدد قرص (قرص پروایکس ساخت شرکت سورن تک طوس) (شکل ۱) در تمام طول مدت درمان تجویز شد. دو گروه از نظر بروز و شدت عوارض گوارشی (تهوع و استفراغ) با استفاده از VAS، تست های عملکرد کبدی، فرمول شمارش گلبول های سفید، کراتینین و میزان تومور مارکر CA-125 در ابتدا و انتهای درمان مورد ارزیابی قرار گرفتند. تمام آزمایشات در یک آزمایشگاه و توسط یک نفر انجام شد.

حجم تومور و متاستاز (با معاینه و سونوگرافی و سی تی اسکن مشخصات دستگاه سون و سیتی) در شروع و پس از پایان درمان ارزیابی قرار گرفت و امکان انجام جراحی سایتوریداکتیو اپتیمال پس از اتمام درمان نئوادجوانت در انتهای درمان در دو گروه مورد بررسی قرار گرفته شد.

تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۳) انجام شد. با توجه به نرمال نبودن توزیع داده ها برای مقایسه داده های کمی در دو گروه از آزمون من ویتنی، در سه گروه از کروسکال والیس و برای مقایسه قبل و بعد از مداخله از آزمون آماری ویلکاکسون و برای مقایسه عوارض در دو گروه از آزمون فیشر دقیق استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه میانگین سطح CA125^۱ در ابتدای مطالعه در دو گروه از نظر آماری معنادار نبود ($p=۰/۶۵$). در گروه پروپولیس کاهش معنی داری در مقدار CA125 بین قبل و بعد از درمان مشاهده شد ($p=۰/۰۱$). در گروه دارونما نیز در میزان مارکر قبل و بعد از درمان ارتباط معنی داری وجود داشت ($p=۰/۰۱۲$). اما میانگین سطح CA125 در انتهای درمان بین دو گروه معنی دار نبود ($p=۰/۱۹$). کاهش حجم تومور در گروه پروپولیس بعد از درمان معنی دار بود ($p=۰/۰۱۲$). در گروه دارونما کاهش حجم تومور بعد از درمان معنی دار بود ($p=۰/۰۱$). کاهش اندازه توده بین دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود ($p=۰/۸۷$).

¹ carcinoma antigen 125

جدول ۱- مقایسه حجم توده قبل و بعد از درمان در دو گروه

آزمون من ویتنی	گروه دارونما			گروه پروپولیس			حجم توده
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	میانگین	انحراف معیار	میانگین	
قبل درمان	۱۰۰/۲۵	۸۶/۲۱	۱۲۴/۸۱	۱۰۱/۲۵	۷۸/۱۹	۱۱۴/۳۹	
بعد درمان	۴۲/۷۵	۲۹/۵۹	۴۶/۵	۳۶	۴۷/۷۶	۵۲/۹	
میزان کاهش	۶۲	۷۴/۵	۷۸/۳۱	۴۶/۷	۴۶/۲۹	۶۱/۴۸	
آزمون ویل کاکسون	Z=۲/۵			Z=۲/۵			
	p-value=۰/۰۱			p-value=۰/۰۱۲			

مقایسه با کموتراپی تنها رخ داد. علاوه بر آن بهبود سیتوپنی ناشی از ۵ فلورواوراسیل در مورد گلبول های سفید و قرمز مشاهده شد (۲). در مطالعه حاضر میزان بروز لکوپنی در گروه دریافت کننده پروپولیس کمتر بود، اما پسرفت تومورال با اینکه در هر دو گروه پروپولیس و دارونما مطلوب بود، اما دو گروه تفاوت معنی داری نداشتند. در مطالعه اورسولیک و همکار (۲۰۰۵) از مدل های موش با کارسینوم پیوندی جهت بررسی اثر پروپولیس محلول در آب در درمان انواع مختلف سیتوپنی ناشی از کموتراپی و رادیاسیون استفاده کردند. همچنین اثر ضد متاستازی پروپولیس به تنهایی یا در ترکیب با کموتراپی بررسی شد و به این نتیجه رسیدند که ترکیب پروپولیس با کموتراپی یا رادیوتراپی منجر به بهبود سیتوپنی شده و اثر ضد متاستازی داروهای شیمی درمانی را افزایش می دهد. در بررسی های آزمایشگاهی و بررسی هایی که بر روی گرافت های سرطان پستان روی موش های ماده انجام دادند به این نتیجه رسیدند که پروپولیس، رشد سلول های سرطان پستان انسان را با کاهش توکسیسیته روی سلول های نرمال بدون این اثر روی سلول های تومورال مهار می کند (۱۳). افزایش فعالیت آنتی اکسیدانی، اثر روی آپوپتوز، سیکل سلولی و آنژیوژنز باعث شده است که پروپولیس به عنوان ماده درمانی جدیدی به تنهایی یا همراه با داروهای استاندارد کموتراپی پیشنهاد شود. از آنجایی که سیستم ایمنی و فیزیولوژیک افراد متفاوت است و این مسأله می تواند بر شدت علائم و پاسخ به درمان تأثیر بگذارد، لذا باید آن را در تفسیر نتایج مد نظر داشت. همچنین باید خاطر نشان کنیم که در سرطان اپی تلیال تخمدان عوامل متعددی در رشد سلول های سرطان مؤثر

فراوانی لکوپنی در گروه دارونما ۲۵٪ و در گروه پروپولیس عارضه لکوپنی مشاهده نشد. نسبت فراوانی لکوپنی در دو گروه تفاوت آماری معناداری نداشت (p=۰/۴۲). اختلال کبدی در هیچ یک از بیماران وجود نداشت. در گروه پروپولیس همگی جراحی سیتورداکتیو شدند، اما در گروه دارونما در ۲ نفر (۲۵٪) جراحی سیتورداکتیو قابل انجام نبود، ولی از نظر آماری تفاوت بین دو گروه معنی دار نبود.

بحث

بر اساس نتایج این مطالعه کاهش حجم تومور و تومور مارکر CA125 در بیماران دریافت کننده پروپولیس و شیمی درمانی مطلوب بود. اگرچه این کاهش نسبت به گروه دریافت کننده دارونما معنی دار نبود، به نظر می رسد تجویز پروپولیس در کنار شیمی درمانی اگر اثر درمانی شیمی درمانی معمول را بهتر نکند، تأثیر سوئی نیز بر آن نداشته باشد. اگرچه در مورد پروپولیس و اثرات مفید آن در زمینه های مختلف پزشکی و درمان بیماری های مختلف مطالعات زیادی انجام شده و مقالات زیادی چاپ شده است، ولی در جستجو و بررسی های انجام شده هیچ مقاله چاپ شده معتبری از مطالعات انسانی و مطالعه ای با موضوع و روش مشابه مطالعه حاضر یعنی بررسی اثر پروپولیس و شیمی درمانی بر سرطان تخمدان یافت نشد. در مطالعه سوزوکی و همکاران (۲۰۰۲) با تجویز همزمان پروپولیس خام محلول در آب و ۵ فلورواوراسیل زیر جلدی یا میتوماکسین C به موش هایی که تحت تلقیح سلول های سرطانی قرار گرفته بودند، در مواردی که پروپولیس و کموتراپی همزمان استفاده شده بود، پسرفت تومورال وسیع در مراحل پیشرفته در

بیمار مبنای صحت قرار گرفت. با توجه به اینکه مطالعه ای مشابه تاکنون در انسان انجام نشده بود و با توجه به رعایت قوانین انسانی، بررسی بیشتر با حجم مطالعات زیادتر پیشنهاد می شود.

نتیجه گیری

با توجه به اثرات شناخته شده مفید پروپولیس و استفاده از آن به عنوان مکمل در درمان سرطان تخمدان، به نظر می رسد تجویز پروپولیس در کنار شیمی درمانی بدون تأثیر سوئی درمان اثربخشی شیمی درمانی معمول را بهبود می بخشد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از تمامی همکارانی که در انجام این مطالعه ما را یاری کردند، تشکر و قدردانی می گردد.

هستند، بنابراین احتمال اثر این عوامل در درمان با پروپولیس را باید مدنظر داشت.

چون این مطالعه به صورت پایلوت و بر تعداد محدودی از بیماران انجام شد، از طرفی به دلیل عدم مطالعات و بررسی های کافی و ملاحظات اخلاقی، امکان تجویز پروپولیس به تنهایی به عنوان درمان جهت بررسی دقیق تر اثر درمانی آن وجود نداشت. با توجه به اثرات شناخته شده مفید پروپولیس و استفاده از آن به عنوان مکمل و درمان بیماری های مختلف، این مطالعه پایلوت می تواند مقدمه ای برای مطالعات بزرگ تر با حجم نمونه و مدت زمان کافی برای بررسی دقیق تر اثر درمانی پروپولیس و اثر آن بر عوارض شیمی درمانی باشد. همچنین پیشنهاد می شود در مطالعات بعدی پیگیری طولانی تر جهت بررسی میزان عود بیماری و اثر احتمالی بر کاهش آن انجام شود. از آنجایی که کنترل مصرف منظم دارو توسط بیمار از سوی پژوهشگر به طور دقیق ممکن نبود، لذا ناگزیر گفته

منابع

1. Padmavathi R, Senthilnathan P, Sakthisekaran D. Therapeutic effect of propolis and paclitaxel on hepatic phase I and II enzymes and marker enzymes in dimethylbenz(a)anthracene-induced breast cancer in female rats. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2006; 143(3): 349-54.
2. Suzuki I, Hayashi I, Takaki T, Groveman D, Fujimiya Y. Antitumor and anticypopenic effects of aqueous extracts of propolis in combination with chemotherapeutic agents. *Cancer Biother Radiopharm* 2002; 17(5):553-6.
3. Wu J, omene C, Karkoszka J. Caffeic acid phenethyl ester(CAPE), derived from a honey bee product propolis, exhibits a diversity of anti tumor effects in pre-clinical model of human breast cancer. *Cancer letters* 2011; 308(1):43-53.
4. Siegel R, Ward E, Brawley O. Cancer statistics 2011. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(4):212-36.
5. Olson SH, Mignone L, Nakraseive C. Symptoms of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2011; 98(2):212-7.
6. Engelen MJA, Kos HE, Willemse PHB. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2006; 106(3):589-98.
7. Ou Bois A, Luck JU, Meier W. A randomized clinical trial of cisplatinpaclitaxel versus carboplatinpaclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Nail Cancer Ins* 2003; 95(17): 1320-30.
8. Afrouzan H, Bankova V, Tahmasebi GH. Comparison of Gymnosperms and Angiosperms plants on quality and antibacterial activity of propolis. *Pharmacognosy Magazine* 2007; 3(9):156-63.
9. Najafi M, Vahedy F, Seyyedani M. Effect of the water extracts of propolis on stimulation and inhibition of different cells. *Cytotechnology* 2007; 54(1):49-56.
10. Popova M, Silici S, Kaftanoglu O. Antibacterial activity of Turkish propolis and its qualitative and quantitative chemical composition. *Phytomedicin J* 2005; 12(3):221-8.
11. Gregory SR, Piccolo N, Piccolo MT, Piccolo MS, Hegggers JP. Comparison of propolis skin cream to silver sulfadiazine: a naturopathic alternative to antibiotics in treatment of minor burns. *J Altern Complement Med* 2002; 8(1):77-83.
12. Imhof M, Lipovac M, Kurz CH, Barta J, Verhoeven HC, Huber JC. Propolis solution for the treatment of chronic vaginitis. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 89(2): 127-32.
13. Orsolic N, Basic I. Immunomodulation by water-soluble derivative of propolis: a factor of antitumor reactivity. *J Ethnopharmacol* 2003; 84(2-3): 265-73.