



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

بررسی اثر میوه هلبله سیاه (*Terminalia Chebula Retz.*) بر اختلالات
شناختی و علائم مثبت و منفی در افراد مبتلا به اسکیزوفرنی مزمن

توسط:

محمد بنازاده

اساتید راهنما:

دکتر فاطمه دباغ زاده

دکتر میترا مهربانی

دکتر نبی بنازاده



**Kerman University of Medical Sciences
Faculty of Pharmacy**

PharmD Thesis

Title:

**Evaluating the effect of black myrobalan fruit
(*Terminalia Chebula* Retz.) on cognitive impairments, and positive and
negative symptoms in patients with chronic schizophrenia**

By:

Mohammad Banazadeh

Supervisors:

Dr. Fatemeh Dabaghzadeh

Dr. Mitra Mehrabani

Dr. Nabi Banazadeh

Winter 2020

Thesis No: 1158

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
I.....	خلاصه فارسی
۳	ABSTRACT
V.....	فهرست مطالب
VII	فهرست جدول‌ها
VIII	فهرست شکل‌ها
IX	فهرست کوتاه‌نوشته‌ها

فصل اول: مقدمه

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.	۱-۱- پیشگفتار و هدف
ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.	۲-۱- اسکیزوفرنیا
Error! Bookmark not defined.	۱-۲-۱- اتیولوژی
Error! Bookmark not defined.	۲-۲-۱- علامت‌شناسی
Error! Bookmark not defined.	۳-۲-۱- تشخیص
Error! Bookmark not defined.	۴-۲-۱- درمان
ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.	۳-۱- گیاه دارویی
Error! Bookmark not defined.	۱-۳-۱- هلیله سیاه
Error! Bookmark not defined.	۲-۳-۱- مشخصات گیاه
Error! Bookmark not defined.	۳-۳-۱- مواد مؤثره گیاه
Error! Bookmark not defined.	۴-۳-۱- کاربردهای گیاه

فصل دوم: مواد، دستگاه‌ها و روش‌ها

- ۱-۲- مواد و دستگاه‌های مورد استفاده ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
- ۲-۲- روش کار ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
- ۳-۲- مشخصات ابزار جمع‌آوری اطلاعات و نحوه جمع‌آوری آن ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
- DEFINED.
- ۴-۲- روش محاسبه حجم نمونه و تعداد آن ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
- ۵-۲- روش محاسبه و تجزیه و تحلیل داده‌ها ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
- ۶-۲- ملاحظات اخلاقی ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
- ۷-۲- بررسی وضع ظاهری کپسول‌ها ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
- ۸-۲- بررسی یکنواختی وزن کپسول‌ها ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

فصل سوم: نتایج

- ۱-۳- خصوصیات دموگرافیک بیماران ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
- ۲-۳- نتایج بالینی ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
- ۳-۳- عوارض جانبی ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
- ۴-۳- کپسول‌های هلیله ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری

- ۱-۴- بحث ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
- ۲-۴- محدودیت‌های بالینی ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
- ۳-۴- نتایج ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
- ۴-۴- کاربرد احتمالی نتایج ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

منابع

منابع ٤

پیوست‌ها

پیوست الف: مقیاس علائم مثبت و منفی در اسکیزوفرنی (PANSS) **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

DEFINED.

پیوست ب: مقیاس غربالگری نقایص شناختی در روانپزشکی (SCIP) **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

DEFINED.

پیوست ج: رضایت‌نامه آگاهانه **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

PharmD Thesis کرمان آروسازی

فهرست جدول‌ها

صفحه	عنوان
	جدول ۱-۲- دستگاه‌ها و تجهیزات مورد استفاده. ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
	جدول ۲-۲- مواد مورد استفاده ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
	جدول ۱-۳- خصوصیات دموگرافیک بیماران در گروه کنترل و هلیله ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
	NOT DEFINED.
	جدول ۲-۳- تغییر در امتیازها برای هر مقیاس در گروه‌های هلیله و کنترل در آغاز و یک ماه پس از
	انجام مطالعه ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
	جدول ۳-۳- نتایج حاصل از بررسی یکنواختی وزن کپسول‌های هلیله ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
	NOT DEFINED.

فهرست شکل‌ها

صفحه

عنوان

شکل ۳-۱- دیاگرام شرکت‌کنندگان در این مطالعه. **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

فهرست کوتاه‌نوشته‌ها

BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition
ECT	Electroconvulsive Therapy
FGA	First-Generation Antipsychotics
GABA	Gamma-Aminobutyric acid
HIV	Human Immunodeficiency Virus
INOS	Inducible Nitric Oxide Synthase
NF- κ B	Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
SGA	Second-Generation Antipsychotics
SCI-PANSS	Structured Clinical Interview-Positive and Negative Syndrome Scale
SCIP	Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry
SOD	Superoxide Dismutase
TMAP	Texas Medication Algorithm Project
TNF- α	Tumor Necrosis Factor Alpha
PRN	Pro Re Nata

اظہارنامہ و حق انتشار

اینجانب محمد بنازادہ متعهد می‌شوم موارد مذکور در این پایان‌نامه حاصل فعالیت‌های پژوهشی خود بوده و مسئولیت صحت داده‌ها و اطلاعات گزارش شده در این پایان‌نامه را به عہدہ می‌گیرم. تمامی حقوق مادی و معنوی این پایان‌نامه متعلق بہ دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بہداشتی درمانی کرمان بوده و ہر گونه استفادہ تنها با کسب اجازہ ممکن خواهد بود. استناد بہ مطالب و نتایج این پایان‌نامہ در صورتیکہ بہ نحو مناسبی ارجاع دادہ شود، بلامانع است.



امضا دانشجو

تاریخ ۹۹/۰۱/۱۸

خلاصه فارسی

مقدمه: اسکیزوفرنی یک بیماری روانی مزمن و ناتوان‌کننده می‌باشد. این بیماری طیف وسیعی از علائم من جمله اختلالات شناختی، علائم مثبت، علائم منفی و علائم خلقی را ایجاد می‌نماید. در میان این علائم؛ علائم شناختی و منفی درمان مشخصی ندارند. هلپله سیاه (*Terminalia chebula Retz.*) یک گیاه دارویی از خانواده بادامیان (Combretaceae) می‌باشد که اثرات آنتی‌اکسیدان، مهارکننده استیل‌کولین‌استراز و ضدالتهاب را از خود بروز می‌دهد. این اثرات می‌توانند در بهبود علائم اسکیزوفرنی مؤثر باشند؛ بنابراین مطالعه حاضر جهت بررسی اثر هلپله سیاه بر روی اختلالات شناختی، علائم مثبت و منفی در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی مزمن انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه به صورت دوسویه کور کنترل شده با دارونما انجام گرفت. حجم نمونه این مطالعه ۴۵ نفر به صورت منقسم در گروه‌های درمان و دارونما بود. بیماران شش کیسول هلپله سیاه یا دارونما را در دو دوز منقسم دریافت نمودند. اکثریت بیماران طیف وسیعی از داروهای مختلف را دریافت می‌نمودند. علائم شناختی بیماران با استفاده از مقیاس غربالگری برای نقایص شناختی در روانپزشکی (SCIP) و خرده مقیاس مربوطه در مقیاس سندروم علائم مثبت و منفی (PANSS) سنجیده شد. علائم مثبت و منفی، افسردگی و اضطراب، هیجان/فعالیت نیز با خرده مقیاس مربوطه در مقیاس (PANSS) سنجیده شدند. نتایج مطالعه با استفاده از نرم‌افزار SPSS26 تحلیل آماری گردید. سطح معناداری آماری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج: بیماران به لحاظ خصوصیات دموگرافیک به جز در بخش مدت‌زمان بستری فعلی تفاوت معناداری نداشتند. اختلالات شناختی در مقیاس (SCIP)؛ علائم منفی در خرده مقیاس (PANSS)؛

علائم هیجان / فعالیت در خرده مقیاس (PANSS) به طرز معناداری بهبود یافتند. عوارض جانبی شدیدی گزارش نگردید.

نتیجه‌گیری: هلیله سیاه با مکانیسم‌های سلولی - مولکولی متنوعی (اثرات مهارکننده استیل‌کولین‌استراز، آنتی‌اکسیدان، نوروپروتکتیو، ضدالتهاب عصبی و گابائرتریک) می‌تواند باعث بهبود اختلالات شناختی، علائم منفی و هیجان / فعالیت بیماران بگردد.

واژه‌های کلیدی: اسکیزوفرنی، اختلالات شناختی، علائم منفی، علائم هیجان / فعالیت، هلیله سیاه.

Abstract

Introduction: Schizophrenia is a chronic and debilitating mental illness. It causes a wide range of symptoms including cognitive impairments, positive symptoms, negative symptoms and mood symptoms. Among these symptoms, there are no clear treatments for cognitive and negative symptoms. Black Myrobalan (*Terminalia chebula* Retz.) is a medicinal plant of the family (Combretaceae) that exerts antioxidant, anti-acetylcholinesterase and anti-inflammatory effects. These effects can be effective in ameliorating the symptoms of schizophrenia. Therefore, the present study was conducted to investigate the effect of black Myrobalan on cognitive impairments, positive and negative symptoms in patients with chronic schizophrenia.

Methods: This study was a double-blind placebo-controlled study. The sample size of this study was 45 patients divided into treatment and placebo groups. Patients received six capsules of black Myrobalan or placebo in two divided doses. The majority of patients received a range of different medications. Patients' cognitive impairments were assessed using the (SCIP) and the relevant subscale on the (PANSS). Positive, negative, depression/anxiety, excitement/activity symptoms were also measured with the relevant subscales of PANSS. Statistical analysis was performed using SPSS 26 software. Statistical Significance level was considered less than 0.05.

Results: There were no significant differences in demographic characteristics except for the current hospital stay. Cognitive Impairments (SCIP); Negative Symptoms (PANSS Subscale); Excitement/Activity (PANSS Subscale) were significantly improved. No serious adverse effects were reported.

Conclusion: Black Myrobalan with a variety of cellular-molecular mechanisms (anti-acetylcholinesterase, antioxidant, neuroprotective, anti-inflammatory and GABAergic effects) can improve cognitive impairments, negative symptoms, and excitement/activity of patients.

Keywords: Schizophrenia, Cognitive Impairments, Negative Symptoms, Excitement/Activity Symptoms, Black Myrobalan.

منابع

- [1] Kitchen H, Rofail D, Heron L, Sacco P. Cognitive impairment associated with schizophrenia: a review of the humanistic burden. **Adv Ther** 2012;29:148-62.
- [2] Schaefer J, Giangrande E, Weinberger DR, Dickinson D. The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the world. **Schizophr Res** 2013;150:42-50.
- [3] Afshari AR, Sadeghnia HR, Mollazadeh H. A review on potential mechanisms of *Terminalia chebula* in Alzheimer's disease. **Adv Pharmacol Sci** 2016;2016.
- [4] Lee H-S, Jung S-H, Yun B-S, Lee K-W. Isolation of chebulic acid from *Terminalia chebula* Retz. and its antioxidant effect in isolated rat hepatocytes. **Arch Toxicol** 2007;81:211-8.
- [5] Kaur S, Jaggi R. Antinociceptive activity of chronic administration of different extracts of *Terminalia bellerica* Roxb. and *Terminalia chebula* Retz. fruits. **Indian J Exp Biol** 2010;48:925-30.
- [6] Rathinamoorthy R, Thilagavathi G. *Terminalia chebula*-review on pharmacological and biochemical studies. **Int J Pharmtech Res** 2014;6:97-116.
- [7] Geerts H, Spiros A, Roberts P. Assessing the synergy between cholinomimetics and memantine as augmentation therapy in cognitive impairment in schizophrenia. A virtual human patient trial using quantitative systems pharmacology. **Front Pharmacol** 2015;6:198.
- [8] Chen EY, Hui CL. HT1001, A proprietary north american ginseng extract, improves working memory in schizophrenia: A double-blind, placebo-controlled study. **Phytother Res** 2012;26:1166-72.
- [9] Tayeb HO, Murad HA, Rafeeq MM, Tarazi FI. Pharmacotherapy of schizophrenia: toward a metabolomic-based approach. **CNS Spectr** 2019;24:281-6.
- [10] Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. **kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry**: Philadelphia, Wolters Kluwer Health, 2017:1409-25.
- [11] Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, *et al.* Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. **Schizophr Res** 2013;150:3-10.
- [12] Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: overview and treatment options. **Pharm Ther** 2014;39:638.

- [13] Zhang X-R, Kaunda JS, Zhu H-T, Wang D, Yang C-R, Zhang Y-J. The genus *terminalia* (combretaceae): An ethnopharmacological, phytochemical and pharmacological review. **Nat Prod Bioprospect** 2019;1-36.
- [14] Jokar A, Masoomi F, Sadeghpour O, Nassiri-Toosi M, Hamedi S. Potential therapeutic applications for *Terminalia chebula* in Iranian traditional medicine. **J Tradit Chin Med** 2016;36:250-4.
- [15] Chattopadhyay R, Bhattacharyya S. *Terminalia chebula*: An update. **Pharmacogn Rev** 2007;1.
- [16] Sharma R, Raizada S, Gautam A, Bhatia AK. **Phytochemical and antibacterial analysis of *Terminalia chebula* and *Terminalia bellirica***. In: Parmer VS, Malhotra P, Mathur D. **Green chemistry in environmental sustainability and chemical education**. Berlin: Springer 2018:131-7.
- [17] Riaz M, Khan O, Sherkheli M, Khan M, Rashid R. Chemical constituents of *Terminalia chebula*. **Indian J Nat Prod Resour** 2017;13:112-27.
- [18] Basha SJ, Code Q. A review on *Terminalia chebula*. **Int J Pharmacol Res** 2017;18:187-91.
- [19] Opler L, Kay S, Lindenmayer J, Fiszbein A. **Structured clinical interview: The positive and negative syndrome scale (SCI-PANSS)**. New York: Multi-Health Systems Inc 1999:3-15.
- [20] Khoshfekar V. Evaluation the effect of total extract and fractions of *Terminalia chebula* Retz. on the viability, mammosphere formation and gene expression rate of HIF-1 α in MCF-7 cells. [PhD Thesis]. German University of Medical Sciences, 2019: 22-35.
- [21] Ghamari Givi H, Moulavi P, Heshmati R. Exploration of the factor structure of positive and negative syndrome scale in schizophrenia spectrum disorder. **J Clin Psychol** 2010;2:1-10.
- [22] Rodriguez-Jimenez R, Bagny A, Mezquita L, Martinez-Gras I, Sanchez-Morla E-M, Mesa N, *et al*. Cognition and the five-factor model of the positive and negative syndrome scale in schizophrenia. **Schizophr Res** 2013;143:77-83.
- [23] Shafer A, Dazzi F. Meta-analysis of the positive and negative syndrome scale (PANSS) factor structure. **J Psychiatr Res** 2019;115:113-20.

[24] Banazadeh N, Khalili N, Mazhari S, Anaridokht F. Validity and reliability of a persian version of the screen for cognitive impairment in psychiatry scale in patients with bipolar type one disorder. **Afzalipour Journal of Clinical Research** 2017;2:20-8.

[25] Gómez-Benito J, Guilera G, Pino Ó, Rojo E, Tabarés-Seisdedos R, Safont G, *et al.* The screen for cognitive impairment in psychiatry: diagnostic-specific standardization in psychiatric ill patients. **BMC Psychiatry** 2013;13:127-50.

[26] Haghdoost A. Do you want to gain a profound insight into sample size and statistical power. **IJE** 2009;5:57-63.

[۲۷] بنزاده ن، خلیلی ن، مظہری ش، اناری دخت ف. پایایی و روایی نسخه فارسی مقیاس

غربالگری نقایص شناختی در روان‌پزشکی در بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی نوع یک. **مطالعات**

ایرانی مطالعات بالینی ۲۰۱۷؛ ۲:۱۴-۲۲.

[28] Sadeghnia HR, Jamshidi R, Afshari AR, Mollazadeh H, Forouzanfar F, Rakhshandeh H. *Terminalia chebula* attenuates quinolinate-induced oxidative PC12 and OLN-93 cell death. **Mult Scler Relat Dis** 2017;14:60-۷.

[29] Pugazhendhi A, Shafreen RB, Devi KP, Suganthi N. Assessment of antioxidant, anticholinesterase and antiamyloidogenic effect of *Terminalia chebula*, *Terminalia arjuna* and its bioactive constituent 7-methyl gallic acid—An *in vitro* and *in silico* studies. **J Mol** 2018;257:69-81.

[30] Cole RD, Parikh V. **Nicotine dependence in schizophrenia: contributions of nicotinic acetylcholine receptors.**In: Victor R. Preedy. **Neuroscience of nicotine.** London: Elsevier 2019:135-43.

[31] Steullet P, Cabungcal J, Coyle J, Didriksen M, Gill K, Grace A, *et al.* Oxidative stress-driven parvalbumin interneuron impairment as a common mechanism in models of schizophrenia. **Mol Psychiatr** 2017;22:936-43.

[32] Park JH, Joo HS, Yoo K-Y, Shin BN, Kim IH, Lee CH, *et al.* Extract from *Terminalia chebula* seeds protect against experimental ischemic neuronal damage *via* maintaining SODs and BDNF levels. **Neurochem Res** 2011;36:2043.

[33] Rahimi VB, Askari VR, Shirazinia R, Soheili-Far S, Askari N, Rahmanian-Devin P, *et al.* Protective effects of hydro-ethanolic extract of *Terminalia chebula* on primary

microglia cells and their polarization (M1/M2 balance). **Mult Scler Relat Dis** 2018;5:5-13.

[34] Neniskyte U, Gross CT. Errant gardeners: glial-cell-dependent synaptic pruning and neurodevelopmental disorders. **Nat Rev Neurosci** 2017;18:658.

[35] Kumar R, Arora R, Agarwal A, Gupta Y. Protective effect of *Terminalia chebula* against seizures, seizure-induced cognitive impairment and oxidative stress in experimental models of seizures in rats. **J Ethnopharmacol** 2018;215:124-31.

[36] Chandrasekhar Y, Phani Kumar G, Navya K, Ramya EM, Anilakumar KR. Tannins from *Terminalia chebula* fruits attenuates GABA antagonist-induced anxiety-like behaviour via modulation of neurotransmitters. **J Pharm Pharmacol** 2017;69:1662-74.

[37] Shaw AD, Knight L, Freeman T, Williams GM, Moran R, Friston KJ, *et al.* Oscillatory, computational and behavioural evidence for impaired GABAergic inhibition in schizophrenia. **Schizophr Bull** 2020;46:345-53.



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی

پایان نامه آقای محمد بنزاده دانشجوی داروسازی ورودی ۹۱ به شماره: ۱۱۵۸
تحت عنوان:

"بررسی اثر میوه هلیله سیاه (*Terminalia chebula Retz.*) بر احتمالات شناختی و علائم

مثبت و منفی در افراد مبتلا به اسکیزوفرنی مزمن"

اساتید راهنما:

- ۱- دکتر فاطمه دباغ زاده
- ۲- دکتر میترا مهربانی
- ۳- دکتر نبی بنزاده

هیئت محترم داوران به ترتیب حروف الفبا:

- ۱- دکتر فریبا شریفی فر
- ۲- دکتر زهره عقابیان
- ۳- دکتر ناعمه نیک ورز

در تاریخ ۹۸/۱۱/۱۲ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ۱۹.۶۵
(با حروف) به تصویب رسید.

دکتر مصطفی پورناصیری
رئیس اداره پایان نامه

دکتر باقر امیرحیدری
رئیس دانشکده



از طرف