

Efficacy of Ginger in Patients Uncontrolled on Standard Moderate Asthma Treatment

Davood Farzin¹,
Ali Sharifpour²,
Seyedeh Nazanin Mansouri³,
Masud Aliyali⁴,
Siavash Abedi⁵

¹ Psychiatry & Behavioral Sciences Research Center, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Assistant, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received December 17, 2011 ; Accepted February 8, 2012)

Abstract

Background and purpose: The goal of asthma therapy is to achieve clinical control and near normal lung functions. Many patients with moderate persistent asthma fail to achieve this goal with a low dose of inhaled corticosteroid (ICS) plus long-acting β_2 agonist (LABA). In the present study, we have checked whether another controller medication (in the form of ginger capsule) add on to ICS_{low dose} + LABA helps in achieving the asthma goal or not.

Materials and methods: Thirty two adult asthmatics (17 male and 15 female) completed a 10 week trial consisting of a 1 week single blind run in period, during which placebo (250 mg capsule of lactose 3 times a day) was added to usual treatment (inhaled beclomethasone dipropionate 200 μ g/twice daily plus salmeterol 50 μ g/twice daily), a 4 week double blind active treatment period in which subjects received ginger (250 mg capsule of powdered ginger 3 times a day) or placebo capsule, a single blind 1 week washout period receiving placebo and a final 4 week double blind cross-over active treatment period. The primary efficacy variable was the forced expiratory volume at 1 second (FEV₁); secondary efficacy variables were the peak expiratory flow (PEF) and the asthma control test (ACT) scores. These variables were measured at the completion of each phase, i.e. the end of weeks 1, 5, 6 and 10. Statistical comparisons of all variables were made by two-way analysis of variance (ANOVA) with patient, period, and treatment as fixed factors. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: All the patients of the ginger group had significant improvement in FEV₁, PEF and ACT scores ($P < 0.001$) at the end of 10 weeks. Mean (95% CI) measurements for ginger vs placebo treatment periods were 1.99 vs 1.49 (0.32 to 0.68) L for FEV₁, 255.8 vs 205.4 (27.1 to 73.8) L min⁻¹ for PEF and 20.6 vs 17.3 (2.77 to 3.73) for ACT scores. There was a similar frequency of minor adverse effects reported during placebo (13%) and ginger (16%) treatments ($P > 0.05$).

Conclusion: Powdered ginger rhizome capsule as an add on to inhaled corticosteroid and long-acting β_2 agonist is effective in the improvement of FEV₁, PEF, and ACT scores of the patients of a moderate type of persistent asthma uncontrolled on standard treatment.

(Clinical Trials Registry Number: IRCT201010194970N1)

Key words: Moderate persistent asthma, cross-over trial, add-on therapy, ginger

J Mazand Univ Med Sci 2012; 22(Supple 1): 139-151 (Persian).

اثربخشی زنجبیل در بیماران مبتلا به آسم

داوود فرزین^۱
علی شریف پور^۲
سیده نازنین منصوری^۳
مسعود علیایی^۲
سیاوش عابدی^۲

چکیده

سابقه و هدف: هدف از درمان آسم، رسیدن به کنترل بالینی و نزدیک شدن به عملکرد طبیعی ریه است. در بعضی از بیماران مبتلا به آسم پایدار متوسط رسیدن به این هدف با دوز کم کورتیکواستروئید استنشاقی (ICS) همراه با بتا-۲ آگونیست طولانی اثر (LABA) امکان پذیر نیست. هدف مطالعه حاضر، بررسی اضافه کردن یک داروی کنترل کننده دیگر (در شکل کپسول زنجبیل) به دو گروه دارویی فوق الذکر در رسیدن به هدف درمان آسم سودمند می باشد.

مواد و روش ها: سی و دو بیمار مبتلا به آسم (۱۷ نفر مرد و ۱۵ نفر زن) یک کارآزمایی ۱۰ هفته ای را کامل کردند که شامل یک دوره ورود به مطالعه ۱ هفته ای یک سوکور، که در طی آن دارونما (کپسول ۲۵۰ میلی گرمی لاکتوز سه بار در روز) به درمان رایج استاندارد (بکلومتازون دی پروپیونات، ۲۰۰ میکروگرم دو بار در روز به اضافه سالمتروئید استنشاقی، ۵۰ میکروگرم دو بار در روز) اضافه گردید. یک دوره درمان فعال ۴ هفته ای دو سوکور که در آن بیماران، زنجبیل (کپسول ۲۵۰ میلی گرم پودر زنجبیل ۳ بار در روز) یا دارونما دریافت می کردند، یک دوره پاک سازی ۱ هفته ای یک سوکور که بیماران، دارونما دریافت کردند و یک دوره درمان متقاطع نهایی ۴ هفته ای دو سوکور درمان متقاطع فعال. متغیر اصلی، حجم بازدم فعال در ثانیه اول (FEV_1) و متغیرهای فرعی، حداکثر جریان بازدمی (PEF) و نمرات آزمون کنترل آسم (ACT) بود. این متغیرها در پایان هر فاز یعنی پایان هفته های ۱، ۵، ۶ و ۱۰ اندازه گیری شد. برای مقایسه آماری متغیرها، از آنالیز واریانس دو طرفه با فاکتورهای فیکس شده بیمار، دوره و درمان استفاده می گردید.

یافته ها: تمام بیماران گروه زنجبیل بهبود معنی داری در FEV_1 ، PEF و نمرات ACT در پایان هفته دهم داشتند ($p < 0.001$). میانگین (۹۵ CI) درصد به دست آمده برای زنجبیل در برابر دارونما به ترتیب برای FEV_1 ۱/۹۹ در برابر ۱/۴۹ لیتر (۰/۳۲ تا ۰/۶۸)، برای PEF ۲۵۵/۸ در برابر ۲۰۵/۴ لیتر/دقیقه (۲۷/۱ تا ۷۳/۸) و برای ACT ۲۰/۶ در برابر ۱۷/۳۴ (۲/۷۷ تا ۳/۷۳) بود. از نظر عوارض جانبی، فراوانی مشابهی در طول درمان با دارونما (۱۳ درصد) و زنجبیل (۱۶ درصد) گزارش گردید ($p > 0.05$).

استنتاج: کپسول پودر ریشه زنجبیل به عنوان مکمل درمانی کورتیکواستروئید استنشاقی و بتا-۲ آگونیست طولانی اثر در بهبود FEV_1 ، PEF و نمرات ACT بیماران مبتلا به آسم پایدار متوسط کنترل نشده با درمان استاندارد موثر است.

شماره ثبت کارآزمایی بالینی: IRCT201010194970 N1

واژه های کلیدی: آسم پایدار متوسط، کارآزمایی متقاطع، درمان مکمل، زنجبیل

مقدمه

آسم یکی از شایع ترین بیماری های مزمن در تمام دنیا می باشد. در حال حاضر، بیش از ۳۰۰ میلیون نفر به این بیماری مبتلا هستند. این بیماری با ازدیاد پاسخ دهی راه هوایی به آلرژن ها و افزایش ترشحات موکوسی و

E-mail: davoodfarzin@yahoo.com

مؤلف مسئول: داوود فرزین - ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خردآباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی

۱. مرکز تحقیقات روان پزشکی و علوم رفتاری، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲. گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۳. دستیار داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۹۰/۹/۲۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۰/۱۰/۱۸ تاریخ تصویب: ۹۰/۱۱/۱۹

التهاب انوزینوفیل توصیف می‌شود. الگوی التهاب در آسم مشخصه بیماری‌های آلرژیک است و سلول‌های التهابی و مدیاتورهای زیادی را درگیر می‌کند (۵، ۱). صرف نظر از علل ایجاد کننده آسم، درمان این بیماری ساده با رویکرد قدم به قدم می‌باشد. این رویکرد، بر اساس شدت^۱ آسم و توانایی کنترل علائم آن تعریف می‌شود. راهنماهای تشخیص و درمان آسم، این بیماری را بر اساس شدت به چهار دسته متناوب^۲، مزمن خفیف^۳، مزمن متوسط^۴ مزمن شدید^۵ تقسیم می‌کنند. نوع خفیف^۶ به یک $FEV_1 \geq 80\%$ میزان پیش بینی شده، متوسط^۷ به یک $FEV_1 > 60\%$ but $< 80\%$ میزان پیش بینی شده و شدید^۸ به یک $FEV_1 \geq 60\%$ درصد میزان پیش بینی شده گفته می‌شود (۶). اهداف درمان آسم، جلوگیری از بروز علائم بیماری، برقراری عملکرد طبیعی ریه، کمک به بیمار در بازبازی فعالیت طبیعی، جلوگیری از عود بیماری، فراهم کردن درمان دارویی مطلوب با حداقل عوارض جانبی و رضایت‌مندی بیمار و خانواده او از درمان می‌باشد (۶، ۹). کورتیکواستروئیدهای استنشاقی (ICSs) به عنوان اولین خط درمان بیماران مبتلا به آسم پایدار که علائم آن‌ها تنها با مصرف یک بتا-۲ آگونیست کوتاه اثر کنترل نمی‌شود به کار می‌رود. در بعضی از موارد، علائم بیماری با مصرف یک ICS کنترل نمی‌شود. راهنماهای بین‌المللی، این بیماران را در دسته آسم متوسط تا شدید طبقه‌بندی می‌کنند. در آسم متوسط تا شدید، تجویز همزمان یک بتا-۲ آگونیست طولانی اثر (LABA) و یک ICS توصیه می‌شود (۸، ۶). بیماران مبتلا به آسم متوسط پایدار که معمولاً با علائم تنگی نفس، خس‌خس سینه و سرفه در هر روز هفته و یا بیشتر از ۱ شب در هفته شناخته می‌شوند، با تجویز دوزهای کم یک کورتیکواستروئید استنشاقی (ICS_{low doses}) به همراه

یک بتا-۲ آگونیست طولانی اثر تحت کنترل قرار می‌گیرند. ترکیب LABA + ICS_{low doses} موجب کاهش شدت علائم، بهبود عملکرد ریه و کاهش نیاز به درمان‌های بخش می‌شود (۶، ۸). هرچند، مطالعات مختلف نشان داده است که ۳۰ درصد از بیماران مبتلا به آسم دریافت کننده LABA + ICS_{low doses} حتی با مراقبت‌های ویژه نیز به حد با کفایتی کنترل نمی‌شوند (۱۰، ۱۳). از مهمترین دلایل این یافته، می‌توان به آموزش ناکافی بیمار، پیروی ضعیف از دستورات دارویی، تکنیک ضعیف استنشاق، عوامل محیطی، چاقی، کشیدن سیگار و وجود پلی مورفیسم و Down-Regulation برای گیرنده‌های بتا-۲ آدرنرژیک در هنگام مصرف طولانی مدت LABA اشاره کرد (۱۴، ۱۵). بهبود این وضعیت، با درمان ترکیبی LABA + ICS_{High doses} امکان‌پذیر است. هر چند، افزایش دوز ICS موجب افزایش جذب سیستمیک کورتیکواستروئید و افزایش پتانسیل بروز عوارض جانبی آن به ویژه دیسفونی و کاندیدیازیس دهان می‌گردد (۱۶، ۱۷). این یافته و همچنین وجود منحنی مقدار-رساننس نسبتاً پهن و مسطح برای ICS، استفاده از حداقل مقدار موثر کورتیکواستروئید را برای کنترل علائم آسم توصیه می‌کند (۱۷، ۶). در این راستا، مصرف نامناسب LABA نیز با افزایش مرگ و میر وابسته به آسم و عوارض قلبی عروقی در جوامع حساس و مستعد همراه است (۱۲، ۱۳). مطالعات مختلف نشان داده است که افزودن درمان‌های مکمل مهارکننده انتخابی ۵-لیپواکسی ژناز و آنتاگونیست‌های اختصاصی گیرنده‌های سیستئیل لکوتری ان و همچنین مهارکننده‌های سایتوکین‌های پیش التهابی به رژیم درمانی LABA + ICS_{low doses} در کنترل علائم آسمی بسیار سودمند است (۱۸، ۳۱). در این راستا، به نظر می‌رسد اثر

1. Severity
2. Intermittent
3. Mild persistent
4. Moderate persistent
5. Severe persistent
6. Mild
7. Moderate
8. Severe

ضد التهابی تعدیل کننده‌های سیستم لکوتتری ان به اثر ضد التهابی درمان LABA + ICS اضافه شود (۳۲، ۳۷).

زنجبیل که ریشه گیاه *Zingiber officinale* می‌باشد، به‌عنوان یکی از ادویه‌های مهم خوراکی و همچنین یک گیاه دارویی به‌طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرد. در طب سنتی، زنجبیل در درمان طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها مانند آسم، آرتریت روماتوئید، بیماری‌های عصبی، دیابت، یبوست، زکام، بیماری حرکت، التهاب لثه و دندان درد استفاده می‌شود (۳۸، ۴۰). مطالعات فیتوشیمیایی نشان داده است که گیاه زنجبیل غنی از جینجرول‌ها و شاگاول‌ها است (۴۱) که در بین آن‌ها، ۶- جینجرول و ۶- شاگاول مهار کننده‌های پر قدرت ۵- لیپواکسی ژناز هستند (۴۲، ۴۳). زنجبیل توانایی مهار سنتز بعضی از سایتوکین‌های پیش التهابی مانند اینتر لوکین-۱ (IL-1) و IL-8 و فاکتور نکروز تومور-آلفا (TNF- α) را دارد (۴۴) و می‌تواند پاسخ‌های مشتق از فعالیت T-helper₁ (Th₁) را مهار کند (۴۵). علاوه بر این، زنجبیل می‌تواند پاسخ‌های ایمنی ناشی از Th₂ را نیز مهار کند که نقش مهمی در پاتوژنز بیماری آسم دارد (۴۶).

از یافته‌های فوق چنین استنباط می‌شود که زنجبیل در درمان علایم آسم موثر است. هدف از مطالعه حاضر، تعیین اثربخشی زنجبیل در بیماران مبتلا به آسم متوسط کنترل نشده با ICS low doses (بکلومتازون دی پروپیونات ۲۰۰ میکروگرم دو بار در روز) به اضافه LABA (سالمترول استنشاقی ۵۰ میکروگرم دو بار در روز) می‌باشد. زنجبیل توسط FDA به‌عنوان یک ماده خوراکی ایمن طبقه بندی شده است (۴۰).

مواد و روش‌ها

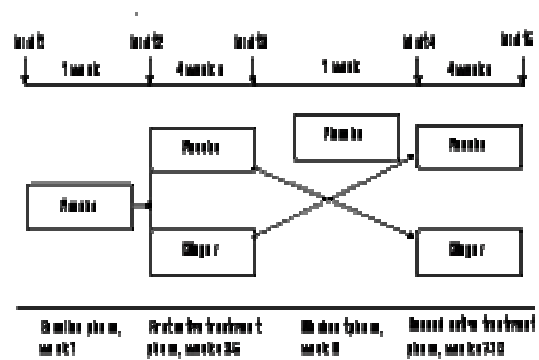
افراد مورد مطالعه: در این مطالعه، بیماران مبتلا به آسم متوسط که به درمان با دوزهای کم کورتیکواستروئید استنشاقی + ۲-آگونیست طولانی اثر استنشاقی پاسخ مناسب نمی‌دادند بررسی شد.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل تمامی بیماران غیر سیگاری از هر دو جنس با محدوده سنی ۱۸ تا ۷۵ سال و با $FEV_1 \geq 60\%$ میزان پیش‌بینی شده، سابقه مثبت از تست 15% Bronchodilator reversibility (BR) بهبودی در FEV_1 حداقل ۲۰ تا ۳۰ دقیقه پس از استنشاق ۲۰۰ میکروگرم سالبوتامول و نمرات آزمون کنترل آسم $ACT \leq 19$ بود. معیارهای خروج نیز شامل مصرف هر نوع کورتیکواستروئیدهای خوراکی یا مقادیر بالای کورتیکواستروئید استنشاقی، کرومولین استنشاقی، ندوکرومیل، فرآورده‌های تنوفیلین، آنتی‌هیستامین‌های طولانی‌اثر، داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی و داروهای inducer مانند فنی توئین بود. علاوه بر این، افراد مبتلا به COPD و یا مبتلا به آسم ناپایدار و نیز کسانی که به بیماری‌های مزمن غیر آسمی ریه، بیماری‌های قلبی، کلیوی و یا سایر بیماری‌های مزمن مبتلا بودند و همچنین خانم‌های باردار از مطالعه خارج می‌شدند.

برنامه درمانی: در این مطالعه متقاطع، دوسوکور کنترل شده با دارونما، اثربخشی کپسول‌های ۲۵۰ میلی گرمی پودر ریزوم زنجبیل (Zintoma, Goldaru) در بیماران مبتلا به آسم کنترل نشده با دوزهای کم کورتیکواستروئید استنشاقی (بکلومتازون دی پروپیونات، ۲۰۰ میکروگرم دو بار در روز) به اضافه ۲-آگونیست طولانی اثر (سالمترول استنشاقی، ۵۰ میکروگرم دو بار در روز) مورد ارزیابی قرار گرفت. مطالعه از چهار دوره درمانی تشکیل شده بود (تصویر شماره ۱).

- یک دوره یک هفته ای یک سوکور (خط پایه)
کپسول‌های حاوی پودر ریزوم زنجبیل یا کپسول‌های دارونما را با درمان LABA + ICS low doses دریافت می‌کردند (هفته اول)، یک دوره چهار هفته‌ای دوسوکور که بیماران کپسول‌های حاوی پودر ریزوم زنجبیل یا کپسول‌های دارونما را با درمان LABA + ICS low doses دریافت می‌کردند (هفته دوم تا پنجم)، یک دوره یک هفته‌ای یک سوکور دوره پاک‌سازی (washout)، که در این

دوره بیماران کپسول‌های دارونما (سه بار در روز) را همراه با درمان LABA + ICS^{low doses} دریافت می‌کردند (هفته ششم) و یک دوره نهایی چهار هفته‌ای دوسوکور که در این دوره بیماران دریافت‌کننده LABA + ICS^{low doses} از گروه درمانی زنجبیل در گروه دارونما یا بالعکس به صورت متقاطع^۱ قرار می‌گرفتند (هفته هفتم تا دهم).



تصویر شماره ۱: طرح کلی مطالعه

در طول دوره‌های فعال و دو سوکور، بیماران یکی از دو رژیم درمانی ذیل را دریافت می‌کردند:

- کپسول‌های ۲۵۰ میلی گرمی پودر ریزوم زنجبیل سه بار در روز به همراه بکلومتازون دی پروپونات استنشاقی ۲۰۰ میکروگرم/دو بار در روز به اضافه سالمترول استنشاقی ۵۰ میکروگرم دو بار در روز
 - کپسول‌های ۲۵۰ میلی گرمی لاکتوز دارونما سه بار در روز به همراه بکلومتازون دی پروپونات استنشاقی ۲۰۰ میکروگرم/دو بار در روز به اضافه سالمترول استنشاقی ۵۰ میکروگرم دو بار در روز.
- کپسول‌های حاوی پودر ریزوم زنجبیل این مطالعه (زینتوما) توسط شرکت گل دارو (اصفهان، ایران) تامین گردید. پودر ریزوم فوق‌الذکر، بر پایه وزنی حاوی ۰/۳۲۵ درصد ۶- جینجرول و ۰/۱۲۷ درصد ۶- شاگاول بود (۱ گرم از پودر ریزوم زنجبیل حاوی ۳/۲۵ میلی گرم ۶- جینجرول و ۱/۲۷ میلی گرم ۶-

شاگاول). شرکت گل دارو، کپسول‌های دارونما را نیز در اختیار مطالعه قرار داد.

ابزارهای اندازه‌گیری: اطلاعات دموگرافیک بیماران
در شروع مطالعه ثبت گردید. پیش از مرحله تصادفی‌سازی، بیماران در یک دوره یک هفته‌ای run-in وارد می‌شدند تا عملکرد ریه و اطلاعات علایم آسمی خط پایه آن‌ها به دست آید. ابزارهای تشخیصی و اندازه‌گیری شامل شرح حال بالینی، معاینه فیزیکی، اسپرومتری و تکمیل پرسشنامه آزمون کنترل آسم (ACT) بود که اطلاعات آن در ویزیت‌های مطالعه ثبت می‌گردید. اسپرومتری بیماران توسط یک پرستار آموزش دیده با استفاده از دستگاه اسپرومتر Fukuda Sangyo ساخت ژاپن انجام می‌شد. شاخص‌های اسپرومتری مورد استفاده در مطالعه شامل FEV₁ Percent، FEV₁ و PEF Percent بود. این شاخص‌ها در فرم‌های جمع‌آوری اطلاعات ثبت و قبل و بعد از درمان مورد مقایسه قرار می‌گرفت. تصادفی‌سازی بر مبنای طرح ۱:۱ در بین دو گروه دارونما و زنجبیل برقرار گردید. ویزیت‌های مطالعه، شامل ویزیت‌های شروع دوره run-in (ویزیت ۱) و پایان هفته‌های ۱، ۵، ۶ و ۱۰ بود. در طول دوره ۱۰ هفته‌ای مطالعه، از بیماران خواسته می‌شد تا هرگونه عوارض و علایم ناسازگار و مضر را یادداشت کنند و آن را به اطلاع هماهنگ‌کننده کارآزمایی برسانند. بیمارانی که برنامه درمانی را به‌خوبی رعایت نمی‌کردند و یا علایم آسم آن‌ها در طول کارآزمایی تشدید می‌گردید از مطالعه خارج می‌شدند. بهبودی بالینی در بیماران بر پایه بهبود علایم اسپرومتری و افزایش نمرات آزمون کنترل آسم (ACT) استوار بود. آزمون کنترل آسم که بر اساس معیار GINA^۲ (۸) تنظیم شده است، به بیماران آسمی ۱۲ سال به بالا این اجازه را می‌دهد تا وضعیت کنترل آسم خود را در ۴ هفته ارزیابی کنند. این آزمون، مشکل از ۵ پرسش در حیطه انجام کارهای معمول، تنگی نفس، بیدار شدن از خواب، استفاده از

2. Global Initiatives for Asthma

1. Cross-over

داروهای استنشاقی رهایی بخشی مانند آئروسل استنشاقی سالبوتامول و ارزیابی کنترل آسم با پاسخهای رتبه دار ۱، ۲، ۳، ۴ و ۵ است. بیمار در هر پرسش، وضعیت بالینی خود را با پاسخ ها تطبیق می دهد و با انتخاب یک پاسخ، نمره مربوطه را ثبت می کند. نمرات ثبت شده با یکدیگر جمع می شوند تا نمره کل حاصل گردد. از نمره کل برای ارزیابی وضعیت کنترل آسم به صورت ذیل استفاده می شود: نمره ۲۵: آسم در ۴ هفته گذشته کاملاً تحت کنترل بوده است، نمره ۲۰ تا ۲۴: آسم در ۴ هفته گذشته تحت کنترل بوده است و نمره ۱۹ و کمتر: آسم در ۴ هفته گذشته تحت کنترل نبوده است.

آزمون ACT ابزار سودمندی برای کنترل بیمارانی است که بر طبق معیار GINA آسم آنها به خوبی کنترل نمی شود. پايایی این آزمون در مطالعات مختلف بالا (۰/۹۴ ICC) گزارش شده و روایی آن نیز بر اساس همبستگی های بین ACT و دیگر ابزارهای اندازه گیری وضعیت بهبودی آسم مورد تأیید قرار گرفته است (۴۷-۶۸،۵۱).

ملاحظات اخلاقی: تمامی بیماران با رضایت نامه کتبی وارد مطالعه شدند و در طول مطالعه نیز بکولمنازون و سالمترو استنشاقی دریافت نمودند. در اجرای کارآزمایی، کلیه ضوابط مصوب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران رعایت گردید.

آنالیز آماری: متغیر اصلی، FEV₁ و متغیرهای فرعی، PEF و ACT بود. این متغیرها در پایان هر فاز (پایان هفته های ۱، ۵، ۶ و ۱۰) اندازه گیری و ثبت شد. داده های به دست آمده با استفاده از آنالیز واریانس (ANOVA) دو طرفه با فاکتورهای فیکس شده بیمار، دوره و درمان و همچنین تست بن فرونی^۱ مورد مقایسه آماری قرار می گرفت. تفاوت با $p < 0.05$ در هر نقطه از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته می شد. بر پایه FEV₁

به دست آمده و محاسبه انحراف معیار ۰/۴ لیتر، حجم نمونه برای نمایان کردن تغییر ۱۵ درصدی (در حدود ۰/۲ لیتر) در سطح دوطرفه معنی دار ۵ درصد و با قدرت ۸۰ درصد، ۳۲ نفر محاسبه گردید. تمامی داده ها با استفاده از نرم افزار کامپیوتری (V5) GraphPad Prism تجزیه و تحلیل آماری شد.

یافته ها

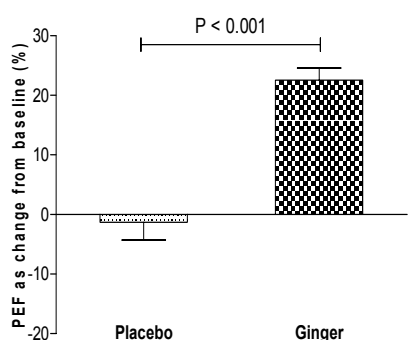
بیماران: چهل و پنج بیمار در ویزیت غربالگری مورد ارزیابی قرار گرفتند و ۳۸ بیمار واجد معیارهای ورود به مطالعه، وارد شدند. چهار بیمار نتوانستند مطالعه را به پایان برسانند. این بیماران فقط دارونما دریافت کرده بودند. دو بیمار نیز به دلایل شخصی از ادامه کارآزمایی انصراف دادند. بنابراین، آنالیز محدود به ۳۲ بیمار گردید که تمامی دوره های مطالعه را کامل کردند. در این بین، ۱۷ نفر مذکر و ۱۵ نفر مونث بودند. دو گروه درمانی دارونما- زنجبیل و زنجبیل- دارونما بر حسب جنس، سن، عملکرد ریوی (FEV₁, PEF) و نمرات آزمون کنترل آسم (ACT) قابل مقایسه بودند (جدول شماره ۱). مقایسه آماری این شاخص ها بین دوره های run-in و پاک سازی هیچ اختلاف معنی داری را نشان نداد.

جدول شماره ۱: خصوصیات دموگرافیک بیماران و شاخص های دیگر خط پایه

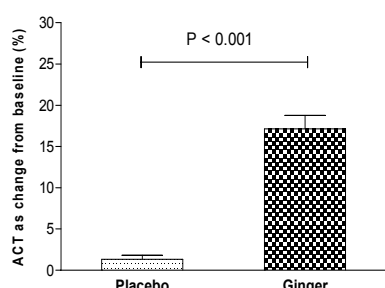
متغیر	دارونما- زنجبیل	زنجبیل- دارونما
میانگین سن (سال)	۴۸/۹ ± ۱۲/۸	۴۷ ± ۱۲/۷
نسبت جنسی (مذکر/مونث)	۷/۹	۸/۸
FEV ₁ (L)	۱/۴۸ ± ۰/۴	۱/۵۲ ± ۰/۳۸
FEV ₁ (% predicted)	۶۳/۳ ± ۲/۸	۶۴/۵ ± ۴/۱
PEF (L min ⁻¹)	۱۹۸/۲ ± ۴۴/۹	۱۹۳/۱ ± ۴۶/۳
نمره ACT	۱۷/۱ ± ۱/۰۵	۱۷/۶ ± ۱/۲

داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار یا نسبت نشان داده شده است.

1. Bonferroni



نمودار شماره ۲: میانگین درصد تغییر از خط پایه برای PEF با $\pm$ خطای معیار



نمودار شماره ۳: میانگین درصد تغییر از خط پایه برای ACT با $\pm$ خطای معیار

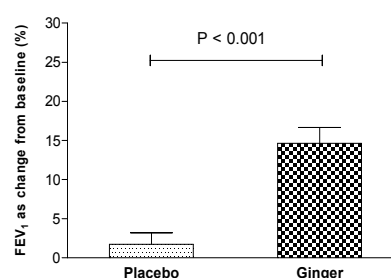
بحث

در این کارآزمایی متقاطع، دو سو کور و کنترل شده با دارونما، اثربخشی کپسول‌های حاوی پودر ریزوم زنجبیل در بهبود عملکرد ریه (FEV₁, PEF) و امتیازهای آزمون کنترل آسم (ACT) بیماران مبتلا به آسم کنترل نشده با دوزهای کم بکلومتازون دی پروپیونات (۲۰۰ میکروگرم دو بار در روز) به اضافه سالمتروئول استنشاقی (۵۰ میکروگرم دو بار در روز) بررسی گردید. زنجبیل در بهبود شاخص‌های FEV₁, PEF و ACT موثر بود.

التهاب یکی از مولفه‌های اصلی آسم می‌باشد. بنابراین، دستورالعمل‌های درمان ضد آسمی، تجویز داروهای ضدالتهاب را در بیماران مبتلا به آسم توصیه می‌کنند. التهاب توصیف شده در آسم پیچیده است و

اثربخشی: پس از درمان، بهبود معنی‌داری در شاخص FEV₁ بیماران دریافت‌کننده کپسول حاوی پودر ریزوم زنجبیل در مقایسه با دارونما به دست آمد (جدول شماره ۲). میانگین درصد تغییر از خط پایه برای FEV₁ در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است. همان‌طوری که مشاهده می‌گردد، زنجبیل به‌طور معنی‌داری این شاخص را بهبود داده است. به‌طور مشابه، کپسول‌های حاوی پودر ریزوم زنجبیل بهبود معنی‌داری در شاخص‌های PEF و ACT بیماران در مقایسه با گروه دارونما ایجاد نمود (جدول شماره ۲). میانگین تغییر از خط پایه برای PEF و ACT به ترتیب در نمودار شماره ۲ و ۳ نشان داده شده است. همان‌طوری که مشاهده می‌شود، زنجبیل به‌طور معنی‌داری این شاخص‌ها را بهبود بخشیده است.

عوارض جانبی: عوارض ناخواسته و جانبی مشابهی ($p > 0.05$) در طول درمان با دارونما (۱۳ درصد) و زنجبیل (۱۶ درصد) گزارش گردید. شایع‌ترین عوارض جانبی گزارش شده، سوء هاضمه، سوزش معده و اسهال بود. هیچ راش پوستی در این مطالعه گزارش نشد.



نمودار شماره ۱: میانگین درصد تغییر از خط پایه برای FEV₁ با $\pm$ خطای معیار

جدول شماره ۲: اثر زنجبیل یا دارونما بر روی متغیر FEV₁، PEF و ACT سی و دو بیمار مبتلا به آسم

متغیر	دارونما	زنجبیل	میانگین تفاوت (۹۵٪ فاصله اطمینان)	ارزش P
FEV ₁ (L)	۱/۴۹	۱/۹۹	۰/۵ (۰/۳۲ تا ۰/۶۸)	< ۰/۰۰۱
PEF (L min ⁻¹)	۲۰۵/۴	۲۵۵/۸	۵۰/۴ (۲۷/۱ تا ۷۳/۸)	< ۰/۰۰۱
ACT	۱۷/۳	۲۰/۶	۳/۳ (۲/۸۷ تا ۳/۷۳)	< ۰/۰۰۱

میانگین و ۹۵ درصد فاصله اطمینان تفاوت بین درمان‌ها

سلول‌ها و واسطه‌های شیمیایی مختلف را درگیر می‌کند (۵۲، ۵۵).

لنفوسیت‌های T-helper (Th) از مهم‌ترین سلول‌های شرکت‌کننده در بیماری آسم می‌باشند. لنفوسیت‌های Th از طریق آزادسازی سایتوکین‌ها، نقش مهمی در تنظیم واکنش‌های ایمنی و التهابی دارند (۵۶، ۵۸). سایتوکین‌ها، پروتئین‌های کوچکی هستند که توسط لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها، فیرو بلاست‌ها و دیگر سلول‌ها در محل التهاب تولید و ترشح می‌شوند. این ترکیبات بین سلول‌های شرکت‌کننده در پاسخ‌های ایمنی و التهابی به‌عنوان پیامبران شیمیایی عمل می‌کنند. لنفوسیت‌های Th بر اساس الگوی ترشح سایتوکین‌ها به دو زیر مجموعه Th_1 و Th_2 تقسیم می‌شوند. لنفوسیت‌های Th_1 بیشتر با تولید اینترلوکین-۲ (IL-2)، اینترفرون- γ (IFN- γ) و فاکتور نکروز تومور-آلفا (TNF- α) توصیف می‌شوند در صورتی که لنفوسیت‌های Th_2 بیشتر در تولید اینترلوکین‌های IL-4، IL-5 و IL-6 نقش دارند و ستر Ige را تسهیل می‌کنند. لنفوسیت‌های Th_2 در مقایسه با Th_1 ، نقش مهم‌تری در پاتوفیزیولوژی آسم دارند. زیرا سایتوکین‌های پیش التهابی Th_2 از واسطه‌های شیمیایی مهم القاء کننده آسم می‌باشند (۵۹، ۶۰). به‌طور کلی، واکنش‌های آلرژیک در راه‌های هوایی از دو طریق واسطه‌گری می‌شود. در مسیر اول، تولید gE توسط سلول‌های B وجود دارد که از طریق فعالیت اینترلوکین-۴ آزاد شده از سلول‌های Th_2 و مست سل‌ها واسطه‌گری می‌شود (۶۱، ۶۶). مطالعات صورت گرفته در ریه موش نشان داده است که زنجبیل می‌تواند با مهار تولید اینترلوکین-۴، سطح IgE را به‌طور معنی‌داری کاهش دهد (۴۶). بنابراین، اثر مهار زنجبیل بر روی التهاب راه‌های هوایی ممکن است از طریق کاهش تولید اینترلوکین-۴ واسطه‌گری شود. در مسیر دوم، به کار گماشته شدن یا سربازگیری^۱ ائوزینوفیل‌ها از طریق آزادسازی اینترلوکین-۵ و ائوتاکسین (eotaxin)

از سلول‌های Th_2 و یا مست سل‌ها وجود دارد. مطالعه Ahui و همکاران (۲۰۰۸) نشان داده است که کاهش تعداد ائوزینوفیل‌ها در مایع BAL (مایع برونکوآلوئولار لاواژ) و بافت ریه موش دریافت‌کننده زنجبیل همراه با کاهش معنی‌دار در سطح اینترلوکین-۵ و ائوتاکسین می‌باشد (۴۶). علاوه بر این، زنجبیل توانایی مهار سربازگیری نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها (۴۶) و مهار تولید سایتوکین‌های Th_1 نظیر اینترلوکین-۱، اینترلوکین-۸ و TNF- α و متاثر کردن پاسخ‌های حاصل از آن و سایتوکین‌های پیش التهابی از ماکروفاژها را دارد (۴۵، ۴۴، ۶۷). در این راستا، زنجبیل از طریق مهار پاسخ‌های ایمنی واسطه‌گری شده توسط Th_2 (۴۶)، می‌تواند در درمان آسم سودمند باشد. نتایج مطالعه حاضر، با داده‌های فوق مطابقت دارد و نشان می‌دهد که زنجبیل علایم بیماران مبتلا به آسم کنترل نشده با دوزهای کم بکلومتازون دی پروپونات به اضافه سالمترول استنشاقی را بهبود می‌بخشد.

مطالعات فیتوشیمیایی نشان داده است که ۶-جینجرول و ۶-شاگول موجود در ریزوم زنجبیل از مهارکننده‌های پر قدرت ۵-لیپواکسی ژناز می‌باشند (۴۲، ۴۳). لیپواکسی ژنازها، خانواده‌ای از آنزیم‌های سیتوزولی هستند که اکسیداسیون اسیدهای چرب پلی‌ان را به هیدروپراکسیدهای لپیدی کاتالیز می‌کنند. اسید آراشیدونیک که یک اسید چرب پلی‌ان است، توسط لیپواکسی ژنازها به فرآورده‌های حاوی گروه‌های هیدروپراکسی متابولیزه می‌شود. لیپواکسی ژنازها بر اساس نحوه قرار دادن گروه هیدروپراکسی و همچنین استقرار در بافت‌ها با یکدیگر متفاوت هستند. به‌طور مثال، پلاکت‌ها منحصرأ ۱۲-لیپواکسی ژناز دارند. در صورتی که، لکوسیت‌ها حاوی ۱۲-لیپواکسی ژناز و ۵-لیپواکسی ژناز می‌باشد. توزیع ۱۵-لیپواکسی ژناز محدود است و این آنزیم منحصرأ در ائوزینوفیل‌ها وجود دارد. مسیر آنزیمی ۵-لیپواکسی ژناز به علت

تولید لکوتری ان ها، از مهم ترین این مسیرها می باشد. لکوتری ان ها ترکیبات پر قدرتی هستند که در مسیر ۵-لیپواکسی ژناز نوتروفیل ها، مونوسیت ها، ماکروفاژها، مست سل ها و کراتینوسیت ها و همچنین در ریه، طحال، مغز و قلب ساخته می شوند. در هنگام فعال شدن سلول ها، سطح کلسیم سیتوزولی آن ها بالا می رود. در این شرایط، ۵-لیپواکسی ژناز سیتوزولی به یک پروتئین فعال کننده ۵-لیپواکسی ژناز (FLAP) متصل می شود. این عمل، ۵-لیپواکسی ژناز را به غشاء سلولی متصل و مسیرهای سنتز ۵-هیدروپراکسی ایکوزا تترا نوائیک اسید (5-HPETE) را فعال می کند. 5-HPETE تولید شده می تواند با واکنش آنزیمی لکوتری ان A سنتاز، به لکوتری ان A₄ (LTA₄) تبدیل شود. LTA₄ نیز در مسیرهای دیگر، به LTB₄، LTC₄، LTD₄ و LTE₄ تبدیل می گردد. به LTB₄، LTC₄، LTD₄ و LTE₄ پتیدولکوتری ان یا سیستینیل لکوتری ان می گویند که از ترکیبات پر قدرت منقبض کننده برونشی هستند. این ترکیبات بیشتر در مست سل ها، مونوسیت ها و ائوزینوفیل ها تولید می شوند (۱۸، ۲۲). مسیر آنزیمی ۵-لیپواکسی ژناز و برونکواسپاسم حاصل از لکوتری ان ها به عملکرد ضد التهابی کورتیکواستروئیدها غیر حساس است (۳۵، ۳۶). بنابراین، طرز عمل اثر ضد آسمی داروهای تعدیل کننده مسیر آنزیمی ۵-لیپواکسی ژناز نسبت به طرز عمل اثر کورتیکواستروئیدها متفاوت است و به نظر می رسد، اثر ضد التهابی تعدیل کننده های تولید و عملکرد لکوتری ان به اثر ضد التهابی کورتیکواستروئیدها و بتا-۲ آگونیست ها اضافه شود (۳۶، ۳۷). این فرضیه در مطالعات مختلف تأیید شده است. به طوریکه، اضافه شدن داروهای مهار کننده انتخابی ۵-لیپواکسی ژناز و یا آنتاگونیست های رسپتور سیستینیل لکوتری ان به رژیم درمانی LABA + ICS در کنترل علائم آسمی بسیار سودمند است (۱۸، ۳۱). بنابراین، زنجبیل می تواند با اعمال اثر مهار خود بر فعالیت ۵-لیپواکسی ژناز و وقفه تولید لکوتری ان ها اثر ضد آسمی خود را اعمال کند.

این فرضیه با داده های مطالعه حاضر همخوانی دارد. نیتریک اکسید سنتاز القاء پذیر (inos) یک آنزیم التهابی مسئول تولید نیتریک اکسید (NO) است. نیتریک اکساید در پاتوژن بیماری های التهابی نظیر آسم نقش دارد. بعضی از سلول های موجود در راه های هوایی به ویژه سلول های اپی تلیال و ماکروفاژها قادرند نیتریک اکساید تولید کنند. غلظت نیتریک اکساید در هوای بازدمی بیماران مبتلا به آسم بیشتر از افراد طبیعی است و با التهاب ائوزینوفیلیک در ارتباط است. افزایش تولید نیتریک اکساید ممکن است در اتساع عروق برونشی بیماران مبتلا به آسم نقش داشته باشد. از میزان دفع نیتریک اکساید در هوای بازدمی می توان جهت تشخیص و کنترل التهاب در این بیماران استفاده کرد (۱، ۲). جینجولای موجود در زنجبیل می تواند با مهار آنزیم نیتریک اکسید سنتاز القاء پذیر و کاهش تولید نیتریک اکساید، فرایند التهابی را در این بیماری کاهش دهند و این یک مکانیسم قابل قبول برای فعالیت ضد آسمی زنجبیل است (۶۸). یافته های فوق با نتایج حاصل از مطالعه حاضر همخوانی دارد.

در مجموع، از داده های این مطالعه می توان چنین نتیجه گرفت که پودر ریزوم زنجبیل در بهبود علائم بیماران مبتلا به آسم کنترل نشده با دوزهای کم بکلو متازون دی پروپونات و سالمترول استنشاقی سودمند می باشد. این اثر احتمالاً از طریق مهار فعالیت آنزیم ۵-لیپواکسی ژناز، مهار تولید سایتوکین های پیش التهابی و مهار آنزیم نیتریک اکسید سنتاز القاء پذیر و کاهش تولید نیتریک اکساید واسطه گری می شود.

سپاسگزاری

بدین وسیله از معاون محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران برای تصویب طرح تحقیقاتی و اختصاص بودجه و همچنین از جناب آقای دکتر خلیلیان برای راهنمایی ارزنده در تجزیه و تحلیل آماری کمال تقدیر و تشکر را ابراز می داریم.

References

1. Buss, WW, Lemanski, RF. Asthma, N.Engl.J Med 2001; 344: 350-362.
2. Barnes, PJ., Asthma, in: Harrison's principles of internal medicine (17 ed.), 2008; 1596-1607, McGraw-Hill Companies Inc., New York, USA.
3. Mosmann, TR, Cherwinski, H., Bond, MW, Geldin, MA, Coffman, RL. Two types of murine T cell clones.I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins, J. Immunol. 1986; 136: 2348-2357.
4. Mosmann, TR, Sad, S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. Immunol. Today, 1996; 17: 138-146.
5. Mosmann, TR, Coffman. RL, Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties, Annu. Rev. Immunol., 1989; 7: 145-173.
6. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. US Department of Health and Human Services; Bethesda, MD: 2007.
7. National Institutes of Health. Global strategy for asthma management and prevention. Washington, DC: NIH Publication; 2002.
8. Global initiative for asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health publication No. 02-3659; 2006.
9. Rabe KF, Adachi M, Lai C, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma and insights reality surveys. J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 40-7.
10. Nelson HS. Advair: combination treatment with fluticasone propionate/salmeterol in the treatment of asthma. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 398-416.
11. Wooltorton E. Salmeterol (Serevent) asthma trial halted early. CMAJ 2003; 168(6): 738.
12. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM, SMART Study Group. The salmeterol multicenter asthma research trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. Chest 2006; 129: 3-5.
13. Pauwels RA, Lo'fdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. N Eng J Med 1997; 337: 1405-11.
14. Israel E. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomized, placebo-controlled cross-over trial. Lancet 2004; 364: 1505-12.
15. Wechsler M. b-adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol. Am J Resp Crit Care Med 2006; 173: 519-26.
16. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 410-8.
17. Lipworth BJ, Sims EJ, Das SK, Buck H, Paterson M. Dose-response comparison of budesonide dry powder inhalers using adenosine monophosphate bronchial challenge. Ann Allergy Asthma Immunol 2005; 94: 675-81.

18. Weiss JN, Drazen JM, Coles N. Bronchoconstrictor effects of leukotriene C in humans. *Science* 1982; 216: 196–8.
19. Lewis RA, Austen KF, Soberman RJ. Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway. *N Eng J Med* 1990; 323: 645–55.
20. Reid GK, Kargman S, Vickers PJ, Mancini JA, Leveille C, Ethier D, et al. Correlation between expression of 5-lipoxygenaseactivating protein, 5-lipoxygenase, and cellular leukotriene synthesis. *J Biol Chem* 1990; 265: 19818–23.
21. Goldyne ME, Burrish GH, Poubelle P, Borgeat P. Arachidonic acid metabolism among human mononuclear leukocytes. Lipoxygenase-related pathways. *J Biol Chem* 1984; 259: 8815–9.
22. Weller PF, Lee CW, Foster DW, Corey EJ, Austen KF, Lewis RA. Generation and metabolism of 5-lipoxygenase pathway leukotrienes by human eosinophils; predominant production of leukotriene C4. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 7626–30.
23. Sorensen LS, Mullarkey MF, Bean MA, Mochizuki DY, Chi EY, Henderson WR. Propagation and characterization of human blood basophils. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988; 86: 267–80.
24. MacGlashan Jr DW, Schleimer RP, Peters SP, Schulman ES, Adam III GK, Newball HH, et al. Generation of leukotrienes by purified human lung mast cells. *J Clin Invest* 1982; 70: 747–51.
25. Fels AO, Pawlowski NA, Cramer EB, King TK, Cohn ZA, Scott WA. Human alveolar macrophages produce leukotriene B4. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 7866–70.
26. Louis R, Lau NC, Bron AO, Roldaan AC, Radermecker M, Djukanovic R. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 9–16.
27. Brightling CE, Bradding P, Pavord ID, Wardlaw AJ. New insights into the role of the mast cell in asthma. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 550–6.
28. Horwitz RJ, McGill KA, Busse WW. The role of leukotriene modifiers in the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1363–71.
29. Werz O, Steinhilber D. Pharmacological intervention with 5-lipoxygenase: new insights and novel compounds. *Expert Opin Ther Patients* 2005; 15: 505–19.
30. Kemp JP. Leukotriene receptor antagonists for the treatment of asthma. *Drugs* 2000; 3, 430–41.
31. O'Connor BJ, Löfdahl CG, Balter M, Szczeklik A, Boulet LP, Cairns B, Zileuton added to low-dose inhaled beclomethasone for the treatment of moderate to severe persistent asthma. *Respiratory Medicine* 2007; 101: 1088–1096.
32. Malonne H, Lachman A, Van den Brande P. Impact of montelukast on symptoms in mild-to-moderate persistent asthma and exercise-induced asthma: Results of the ASTHMA survey. Adding Singulair Treatment to handle symptoms in mild to moderate asthmatics. *Curr Med Res Opin.* 2002; 18: 512–9.
33. Devillier P, Baccard N, Advenier C. Leukotrienes, leukotriene receptor antagonists and leukotriene synthesis inhibitors in asthma: An update. Part II: Clinical studies with leukotriene receptor antagonists and leukotriene synthesis inhibitors in asthma. *Pharmacol Res.* 1999; 40: 15–29.

34. O'Shaughnessy K, Wellings R, Gillies B, Fuller RW. Differential effects of fluticasone propionate on allergen-evoked bronchoconstriction and increased urinary leukotriene E4 excretion. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 147: 1472–6.
35. Dworski R, Fitzgerald GA, Oates JA, Sheller JR. Effect of oral prednisone on airway inflammatory mediators in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149: 953–9.
36. Pavord I, Ward R, Woltmann G, Wardlaw AJ, Sheller JR, Dworski R. Induced sputum eicosanoid concentrations in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 1905–9.
37. Bisgaard H. Role of Leukotrienes in asthma pathophysiology. *Pediatr Pulmonol*. 2000; 30: 166–76.
38. Awang, DVC. Ginger. *Can. Pharm. J*. 1992; 125: 309–311.
39. Wang, WH, Wang, ZM Studies of commonly used traditional medicine-ginger. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2005; 30: 1569–1573.
40. Ali BH, Blunden G, Tanira MO, Nemmar A. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): A review of recent research. *Food and Chemical Toxicology* 2008; 46: 409–420.
41. Jolad, SD, Lantz, RC, Solyom, AM, Chen, GJ, Bates, RB, Timmermann, BN. Commercially processed dry ginger (*Zingiber officinale*): composition and effects on LPS-stimulated PGE2 production. *Phytochemistry* 2005; 66: 1614–1635.
42. Tjendraputra, E, Tran, VH, Liu-Brennan, D, Roufogalis, BD, Duke, CC. Effect of ginger constituents and synthetic analogues on cyclooxygenase-2 enzyme in intact cells. *Bioorg. Chem*. 2001; 29: 156–163.
43. van Breemen RB, Tao Y, Li W, Cyclooxygenase-2 inhibitors in ginger (*Zingiber officinale*). *Fitoterapia* 2011; 82: 38–43.
44. Grzanna, R, Lindmark, L, Frondoza, CG, Ginger: a herbal medicinal product with broad anti-inflammatory actions. *J.Med.Food* 2005; 8: 125-132.
45. Shen, CL, Hong, KJ, Kim, SW, Comparative effects of ginger root (*Zingiber officinale* Rosc.) on production of inflammatory mediators in normal and osteoarthrotic sow chondrocytes. *J.Med.Food* 2005; 8: 149-153.
46. M L B Ahui, P Champy, A Ramadan, LP Van, L Araujo, KB André, S Diem, D Damotte, S Kati-Coulibaly, MA Offoumou, M Dy, N Thieblemont, A Herbelin, Ginger prevents Th2-mediated immune responses in a mouse model of airway inflammation. *International Immunopharmacology* 2008; 8: 1626–1632.
47. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 59-65.
48. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 549-56.
49. Schatz M, Mosen DM, Kosinski M, et al. Validity of the Asthma Control Test completed at home. *Am J Manag Care* 2007; 13: 661-7.
50. Vega JM, Badia X, Badiola C, et al. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT). *J Asthma* 2007; 44: 867-72.
51. Thomas M, Kay S, Pike J, Williams A, Rosenzweig JRC, Hillyer EV, Price D. The

- Asthma Control TestTM (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Primary Care Respiratory Journal* 2009; 18: 41-49.
52. Ray A, Cohn, L. Th2 cells and GATA-3 in asthma: new insights into the regulation of airway inflammation, *J Clin Invest* 1999; 104: 985-993.
 53. Viegi, G, Annesi, I, Matteelli, G. Epidemiology of asthma. In: F. Chung and L.M. Fabbri, Editors, *Asthma*, European respiratory monograph no. 23. Sheffield, UK: European Respiratory Journals Ltd. 2003; 1-25.
 54. Busse, WW, Lemanski, RF. Asthma, *N Engl J Med* 2001; 344: 350-362. Larche, M, Robinson, DS, Kay, AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma, *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 450-463.
 55. Larche, M, Robinson, DS, Kay, AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma, *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 450-463.
 56. Barnes, JB. Pathophysiology of asthma. In: P.J. Barnes, I.W. Rodger and N.C. Thomson, Editors, *Asthma: basic mechanisms and clinical management*, Academic Press, London 1998; 487-506.
 57. Mosmann, TR, Cherwinski, H, Bond, MW, Giedlin, MA, Coffman, RL. Two types of murine T cell clones. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins, *J Immunol* 1986; 136: 2348-2357.
 58. Mosmann, TR, Sad, S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more, *Immunol Today* 1996; 17: 138-146.
 59. Barnes, PJ. TH2 cytokines and asthma: an introduction. *Respir Res* 2001; 2: 64-65.
 60. Mosmann, TR, Coffman, RL. Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties, *Annu Rev Immunol* 1989; 7: 145-173.
 61. Aktan, F, Henness, S, Tran, VH, Duke, CC, Roufogalis, BD, Ammit, AJ, Gingerol metabolite and a synthetic analogue capsarol inhibit macrophage NF-kappa B-mediated iNOS gene expression and enzyme activity. *Planta Med.* 2006; 72: 727-734.
 62. Zhu, Z, Homer, RJ, Wang, Z, Chen, Q, Geba, GB, Wang, J, et al. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production, *J Clin Invest*, 1999; 103: 779-788.
 63. Romagnani, S, T-cell responses in allergy and asthma, *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2001; 1: 73-78.
 64. . Renauld, JC, New insights into the role of cytokines in asthma, *J Clin Pathol*, 2001; 54: 577-589.
 65. Steinke, JW, Borish, L, Th2 cytokines and asthma. Interleukin-4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists, *Respir Res*, 2001; 2: 66-70.
 66. Zimmermann, N, Hershey, GK, Foster, PS, Rothenberg, ME. Chemokines in asthma: cooperative interaction between chemokines and IL-13, *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 111: 227-242.
 67. Williams, AS, Richards, PJ, Thomas, E, Carty, S, Nowell, MA, Goodfellow, RM, et al. Interferon-gamma protects against the development of structural damage in experimental arthritis by regulating polymorphonuclear neutrophil influx into

- diseased joints, *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 2244–2254.
68. Aktan, F, Henness, S, Tran, VH, Duke, CC, Roufogalis, BD, Ammit, AJ. Gingerol metabolite and a synthetic analogue capsarol inhibit macrophage NF-kappa B-mediated iNOS gene expression and enzyme activity. *Planta Med.* 2006; 72: 727–734.