

Effects of Ellagic Acid Supplementation on Quality of Life in Patients with Irritable Bowel Syndrome: A Double Blind Randomized Clinical Trial

Zahra Mirzaie¹,
Ali Bastani²,
Ali Akbar Haji-Aghamohammadi³,
Mohamadreza Rashidi Nooshabadi⁴,
Bahman Ahadi Nezhad⁵,
Hossein Khadem Haghghighian^{6,7}

¹ MSc Student in Nutrition, School of Health, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

² Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

³ Associate Professor, Department of Internal Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

⁵ Assistant Professor, Department of Health Services Management, School of Health, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

⁶ Assistant Professor, Department of Nutrition, School of Health, Qazvin University of Medical Science, Qazvin, Iran

⁷ Metabolic Diseases Research Center, Research Institute for Prevention of Non-Communicable Diseases, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

(Received June 15, 2020 ; Accepted September 21, 2020)

Abstract

Background and purpose: Irritable Bowel Syndrome (IBS) is a type of intestinal dysfunction. Oxidative stress plays a significant pathological role in this disease. Ellagic acid (EA) as a dietary polyphenol is known to have antioxidant effects. This study was designed to investigate the effect of ellagic acid supplementation on quality of life in patients with IBS.

Materials and methods: A randomized double blind placebo-controlled clinical trial was carried out in 44 patients with IBS in Qazvin University of Medical Sciences, Iran 2019. The participants were randomly allocated to receive either a capsule containing 180 mg EA per day (n=22) or placebo, a capsule containing 180 mg wheat flour, (n=22) for 8 weeks. At the beginning and end of the study, demographic characteristics and frequency of physical activity were recorded, and 24-hour dietary recall index and the Irritable Bowel Syndrome Quality of Life (IBS-QOL-34) questionnaire were completed. Data analysis was performed in SPSS V20.

Results: At the beginning and end of the study, there were no significant differences between the two groups in anthropometric indices, food intake, and physical activity ($P>0.05$). At the end of the study, EA consumption significantly decreased the mean IBS-QOL total score compared to baseline and significantly increased quality of life ($P<0.05$). The study showed no significant change in the quality of life in the placebo group ($P>0.05$).

Conclusion: According to this study, dietary polyphenols such as ellagic acid improve bowel function, possibly by reducing oxidative stress, thereby improving the quality of life in patients with IBS.

(Clinical Trials Registry Number: IRCT20141025019669N11)

Keywords: ellagic acid, quality of life, irritable bowel syndrome, clinical trial

J Mazandaran Univ Med Sci 2020; 30 (191): 1-12 (Persian).

* **Corresponding Author: Hossein Khadem Haghghighian** - Research Institute for Prevention of Non-Communicable Diseases, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran (E-mail: khademnut@yahoo.com)

بررسی تاثیر مکمل یاری خوراکی الاژیک اسید بر کیفیت زندگی در سندرم روده تحریک پذیر: مطالعه کار آزمایی بالینی دوسوکور

زهرا میرزایی¹
 علی باستانی²
 علی اکبر حاجی آقا محمدی³
 محمدرضا رشیدی نوش آبادی⁴
 بهمن احدی نژاد⁵
 حسین خادم حقیقیان^{6,7}

چکیده

سابقه و هدف: سندرم روده تحریک پذیر (IBS) نوعی اختلال در عملکرد روده است. استرس اکسیداتیو نقش قابل توجهی در این بیماری دارد. با توجه به اثرات آنتی اکسیدانی الاژیک اسید (EA)، این مطالعه با هدف بررسی تاثیر مکمل یاری الاژیک اسید بر کیفیت زندگی در بیماری IBS طراحی شد.

مواد و روش ها: این مطالعه کار آزمایی بالینی دوسوکور در دانشگاه علوم پزشکی قزوین در سال 1398 انجام شد و در آن 44 بیمار واجد شرایط با روش تقسیم تصادفی ساده به دو گروه تقسیم و به مدت 8 هفته روزانه یک کپسول 180mg EA (گروه مداخله) و یک کپسول 180mg حاوی آرد گندم (گروه پلاسبو) دریافت کردند. در ابتدا و انتهای مطالعه، پرسشنامه های دموگرافیک، فعالیت بدنی، یادآمد خوراک 24 ساعته تکمیل گردید. فاکتورهای آشفتگی، پاسخ اجتماعی، نگرانی های سلامتی، تصویر بدنی، ارتباطات، روابط جنسی، ممنوعیت غذایی و اختلال فعالیت روزانه توسط پرسشنامه کیفیت زندگی ویژه بیماران IBS (IBS-QOL-34) تکمیل شد. یافته ها با نرم افزار SPSS Statistics V20 تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها: در ابتدا و انتهای مطالعه به لحاظ فاکتورهای تن سنجی، تفکیک جنسیتی (52 درصد مرد، 48 درصد زن)، میانگین سنی (مداخله: $36/55 \pm 4/93$ و داونما: $35/29 \pm 5/84$ سال، دریافت مواد غذایی و فعالیت بدنی دو گروه تفاوت معنی داری نداشتند ($P > 0/05$). در انتهای مطالعه، مصرف EA، باعث کاهش معنی داری در میانگین امتیاز کلی IBS-QOL نسبت به ابتدا شده و کیفیت زندگی افزایش معنی داری داشت ($P < 0/05$). تغییر معنی داری در کیفیت زندگی در گروه پلاسبو مشاهده نشد ($P > 0/05$).

استنتاج: مصرف پلی فنول های غذایی مانند EA، احتمالاً از طریق کاهش استرس اکسیداتیو، باعث بهبود عملکرد روده و کیفیت زندگی در بیماری IBS می شود.

شماره ثبت کار آزمایی بالینی: IRCT20141025019669N11

واژه های کلیدی: الاژیک اسید، کیفیت زندگی، سندرم روده تحریک پذیر، کار آزمایی بالینی

مقدمه

گوارش می باشد که با درد مزمن در ناحیه شکم، احساس ناراحتی و تغییرات در عادات روده ای مشخص می گردد

سندرم روده تحریک پذیر (Irritable Bowel Syndrome: IBS) از جمله اختلالات عملکردی دستگاه

E-mail: khademnut@yahoo.com

مؤلف مسئول: حسین خادم حقیقیان - قزوین: بلوار باهنر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین

1. دانشجوی کارشناسی ارشد تغذیه، گروه علوم تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
 2. استادیار، گروه آموزشی داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
 3. دانشیار، گروه آموزشی داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
 4. استادیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران
 5. استادیار، گروه مدیریت خدمات بهداشتی درمانی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
 6. استادیار، گروه علوم تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
 7. مرکز تحقیقات بیماری های متابولیک، پژوهشکده پیشگیری از بیماریهای غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
- تاریخ دریافت: 1399/3/26 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1399/4/3 تاریخ تصویب: 1399/6/31

می تواند باعث بهبود کیفیت زندگی در بیماران IBS شود (11). همچنین در مطالعه Bundy، مصرف کنگر فرنگی با اثرات آنتی اکسیدانی سبب کاهش علائم و بهبود کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به IBS گردید (12). الاژیک اسید (Ellagic acid: EA) یکی از انواع پلی فنولها می باشد که در کاهش چربی، کاهش پراکسیداسیون لیپید، بهبود آترواسکلروز، کاهش علائم التهابی دیابت نوع آو بهبود نشانگرهای پلاسماي سندرم متابولیک موثر هستند (13، 14). الاژیک اسید به طور طبیعی در میوه ها و سبزیجات متعدد از جمله توت فرنگی، تمشک، آجیل از جمله گردو، پسته، آجیل های بادام، بلوط، انار و انگور به ویژه در بذر و پوست آن ها وجود دارد (15).

با توجه به اثرات فراوان ترکیبات فنولی از جمله الاژیک اسید بر سلامت انسان و بهبود علائم بسیاری از بیماری ها و اثرات سودمند آن بر شاخص های التهابی، همچنین با توجه به این که سندرم روده تحریک پذیر از جمله بیماری های شایع گوارشی می باشد که کیفیت زندگی بیماران را به طور قابل توجهی تحت تاثیر قرار می دهد، لذا در این مطالعه اثرات مکمل الاژیک اسید بر کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر بررسی شد.

مواد و روش ها

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور، کنترل شده با پلاسبو با هدف ارزیابی تاثیر 180 میلی گرم اسید الاژیک روزانه به مدت 8 هفته بر کیفیت زندگی بر روی 44 بیمار مبتلا به IBS مراجعه کننده به کلینیک فوق تخصصی بیمارستان ولایت دانشگاه علوم پزشکی قزوین در سال 1398 انجام شد. این بیماران برای درمان مشکلات گوارشی (احساس ناراحتی در ناحیه شکم، درد شکمی، نفخ و عدم رضایت از قوام مدفوع) به درمانگاه مراجعه کرده بودند و بنا بر تشخیص فوق تخصص گوارش براساس معیارهای ROME III مبتلا به IBS در نظر گرفته شده بودند (جدول شماره 1) (16).

و این علائم ممکن است سالها (به طور میانگین ده سال) به طول بیانجامد (1). شیوع IBS در آمریکا 15-10 درصد و در اروپا حدود 11/5 درصد گزارش شده است (2). شیوع IBS در ایران از 3/5 تا 5/8 درصد می باشد. فاکتورهای مواد غذایی، اسیدهای صفاوی، آنتی بیوتیک، عفونت و وقایع روانی و اجتماعی با وقوع IBS مرتبط می باشند و این عوامل ممکن است باعث تغییرات در سلول های اپیتلیال روده شوند (3). افزایش نفوذپذیری روده از طریق فعال سازی واکنش های ایمنی موضعی، مغزی و پاسخ های نورواندوکرین و تغییرات در فلور میکروبی روده، می تواند باعث ایجاد ترشح غیر طبیعی و فعال شدن سنسور حرکتی روده شود که با مدت و شدت علائم در ارتباط است (4). کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به IBS نسبت به افراد سالم در ابعاد جسمی، عاطفی، روانی و اجتماعی به میزان بیماری های مزمن کاهش می یابد (5). این بیماران به ویژه محدودیت های غذایی، اختلالات خلقی و اختلال در فعالیت روزانه را گزارش کرده اند. این بررسی نشان داد که بیماران مبتلا به IBS حدود 25 درصد از عمر باقیمانده خود را (به طور متوسط 15 سال) صرف این بیماری می کنند (6).

در مطالعه ای که توسط Amouretti و همکاران در 253 بیمار مبتلا به IBS در فرانسه انجام شد، بیماران نسبت به افراد عادی شاخص کیفیت زندگی بسیار پایین تری داشتند (7). افزایش سطوح رادیکال های آزاد، پراکسیداسیون لیپیدی غشا را افزایش داده و منجر به آسیب بافت ها و تغییر بیومارکرهاي استرس اکسیداتیو می شود (8). پراکسیداسیون لیپیدی و افزایش رادیکال های آزاد موجب کاهش حرکات لوله گوارش و جریان خون و آزاد شدن گاسترین از معده می شود و به دنبال آن اثرات تروفیک بر روده باریک می گذارد (9). دریافت منابع آنتی اکسیدانی به ویژه با منشا غذایی می تواند در ایجاد تعادل بین سیستم دفاع آنتی اکسیدانی و استرس اکسیداتیو کمک کننده باشد (10). در مطالعه میریان نشان داده شده است که منابع آنتی اکسیدانی مانند بره موم

جدول شماره 1: معیارهای Rome III در تشخیص سندرم روده

تحریک پذیر

درد یا ناراحتی راجعه در شکم به طوری که حداقل به مدت 3 روز در هر ماه و طی 3 ماه گذشته رخ داده باشد و همراه با دو مورد یا بیش تر از موارد زیر باشد:

- 1- بهبود با اجابت مزاج
- 2- همراه با تغییر در دفعات اجابت مزاج
- 3- همراه با تغییر در شکل (ظاهر) مدفوع

این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قزوین با کد IR.QUMS.REC.1397.201 تأیید شده و همچنین با کد IRCT20141025019669N11 در سایت کارآزمایی‌های بالینی ایران به ثبت رسیده است. معیارهای ورود به این مطالعه شامل تمایل به همکاری، نمایه توده بدنی (BMI: Body mass index) در دامنه نرمال (18-25)، عدم بارداری یا شیردهی، عدم مصرف الکل و مکمل‌های غذایی، عدم هرگونه بیماری ارگانیک روده‌ای و عفونت روده‌ای، عدم تاریخچه پزشکی بیماری مزمن گوارشی و کولورکتال، عدم هرگونه جراحی عمده روده، عدم وجود بیماری مزمن و عفونت‌های شدید، عدم مصرف منظم داروهای مسهل یا ضد اسهال، عدم مصرف مزمن آنتی‌بیوتیک‌ها و کورتیکواستروئیدها و سرکوب‌کننده‌های ایمنی، عدم مصرف داروهای مانند متوکلوپرامید، سیزاپراید، مواد مخدر، دیفنوکسیلات و...، عدم مصرف داروهای مانند آسپرین، وارفارین، هپارین، ورزشکار نبودن، عدم بستری بودن، عدم اختلال شدید روانی و رفتاری، عدم سابقه ابتلا به سرطان پستان در خود فرد یا بستگان درجه یک خانواده، عدم مصرف داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی و آسپرین در هفته گذشته (اثر بر نفوذپذیری روده) می‌باشد. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل عدم تمایل به ادامه همکاری، تغییر رژیم غذایی در طول مطالعه، عدم ادامه مطالعه به دلیل عارضه جانبی دارو، بارداری حین مطالعه، استفاده از دارو درمانی برای بهبود علائم بیماری در طول مدت مطالعه، مصرف شیرین‌کننده‌های مصنوعی (اثر بر نفوذپذیری روده) در دو روز قبل از ورود به مطالعه و حین آن می‌باشد. شرکت‌کنندگان در

این مطالعه بیماران از هر دو جنس مرد و زن مبتلا به IBS در سنین 19-60 سال بودند. رضایت‌مندی آگاهانه از این افراد برای مشارکت در تحقیق به دست آمد. شرکت‌کنندگان از لحاظ سن، جنس و وزن همسان سازی شده، سپس این افراد با استفاده از روش‌های بلوک تصادفی به‌طور تصادفی به دو گروه مداخله (22 نفر) و دارونما (21 نفر) تخصیص یافته و قرار گرفتند. هر فرد یک بار در روز همراه وعده‌های غذایی یک کپسول اسید الاژیک (180 میلی‌گرم) یا کپسول دارونما حاوی آرد گندم دریافت می‌کرد. رنگ، شکل و اندازه کپسول مکمل شبیه به کپسول دارونما بود. در این مطالعه دوسوکور، عواملی که می‌تواند باعث منحرف شدن نتیجه آزمایش شوند، مانند اطلاع از دریافت مکمل یا دارونما، هم از دید شرکت‌کننده (بیماران) و هم از دید پژوهشگر مخفی ماند. دوز انتخابی موثر برای مکمل گیاهی الاژیک اسید از مقاله Falsaperela و همکاران گرفته شد (17). مکمل از نماینده شرکت SupplementSpot در ایران خریداری شد و دارونما توسط دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز ساخته شد. برای هر یک از افراد، وزن با استفاده از ترازوی Seca با لباس سبک و با دقت 100 گرم و قد با استفاده از متر نواری در حالت ایستاده و مستقیم به وسیله خط‌کشی که روی سر فرد قرار داده شد، بدون کفش و در حالی که کتف‌ها در وضعیت عادی هستند، با دقت 0/5 سانتی‌متر اندازه‌گیری شده و BMI با تقسیم نمودن وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (مترمربع) محاسبه شد. میزان فعالیت بدنی افراد ابتدا و در پایان هفته هشتم، با تکمیل پرسشنامه بین‌المللی فعالیت بدنی (IPAQ)¹ روا و پایا از طریق مصاحبه با افراد اندازه‌گیری شد (18). داده‌های IPAQ با استفاده از دستورالعمل‌های موجود به معادل متابولیک دقیقه/هفته تبدیل شدند (19). بررسی رژیم غذایی بیماران از نظر دریافت انرژی، کربوهیدرات، پروتئین، کل چربی، اسید چرب اشباع، اسید چرب تک

1. International Physical Activity Questionnaire

برای تجزیه و تحلیل آماری یافته‌ها از نرم‌افزار SPSS Statistics نسخه 20 استفاده شد. برای توصیف متغیرهای کمی از میانگین و انحراف معیار استفاده گردید. برای اطمینان از نرمال بودن توزیع یافته از آزمون one-sample Kolmogrov-Smirnov استفاده شد. جهت مقایسه میانگین تغییرات متغیرهای کمی بین دو گروه از آزمون Independent sample t test و داخل گروه‌ها از آزمون Paired t-test استفاده شد. در این پژوهش مقدار P کم‌تر از 0/05 از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تعداد 44 نفر بیمار مبتلا به IBS در این مطالعه شرکت کردند که 22 نفر در گروه مداخله و 21 نفر در گروه کنترل بودند. یک نفر از گروه کنترل به دلایل شخصی از مطالعه خارج شد. میزان همکاری بیماران در این مطالعه 97/72 درصد بود (تصویر شماره 1).



تصویر شماره 1: دیاگرام کلی طراحی پژوهش

همچنین، هیچ عوارض جانبی ناشی از دریافت مکمل و یا دارونما در این مطالعه گزارش نشد. نتایج مربوط به شاخص‌های دموگرافیک در دو گروه مداخله و دارونما در جدول شماره 2 نشان داده شده است. میانگین

غیراشباع (MUFA)²، اسیدچرب چند غیراشباع (PUFA)³، ویتامین‌های E، C و سلنیوم در شروع و پایان پژوهش، یادآمد خوراکی 24 ساعته در مورد یک روز تعطیل و دو روز غیرتعطیل غیرمتوالی، از طریق مصاحبه حضوری و تلفنی تکمیل شد. تجزیه و تحلیل یادآمدهای خوراکی 24 ساعته با استفاده از نرم افزار تغذیه‌ای Nutritionist IV (N4) صورت گرفت. برای بررسی کیفیت زندگی افراد شرکت کننده از پرسشنامه کیفیت زندگی ویژه بیماران IBS (IBS-QOL-34) در ابتدا و انتهای مطالعه استفاده شد (20). این ابزار در سال 1998 طراحی و از بهترین ابزارهای موجود برای ارزیابی کیفیت زندگی در این بیماران است. این پرسشنامه به چندین زبان ترجمه و اعتبارسنجی شده است. این مقیاس شامل 34 پرسش است که هر سؤال در یک مقیاس لیکرتی پنج درجه‌ای (1 هرگز، 2 به ندرت، 3 معمولاً، 4 اغلب و 5 همیشه) نمره‌گذاری می‌شود. نسخه ایرانی پرسشنامه نیز از روایی تشخیصی مناسبی برخوردار است (21). پیگیری بیماران به منظور کنترل مصرف مکمل و جلوگیری از ریزش نمونه‌ها هر 10 روز یک بار به صورت تلفنی انجام گردید و در پایان پژوهش نیز با بررسی باقی مانده مکمل، میزان رعایت بیماران از نظر مصرف مکمل، مورد ارزشیابی قرار گرفت و بیمارانی که بیش از ده درصد مکمل دریافتی خود را مصرف نکرده بودند از روند بررسی حذف شدند. برای محاسبه حجم نمونه از فاکتور میزان مالون دیآلدئید قبل و بعد از تجویز عصاره پوست انار در مطالعه حسینی و همکاران استفاده گردید (10). طبق این فرمول برای هر گروه، 18 نفر محاسبه می‌شود که به خاطر احتمال ریزش در هر گروه 22 نفر در نظر گرفته شد.

$$N = [(Z1 - \alpha/2 + Z1 - \beta) 2 (SD1^2 + SD2^2)] / \Delta^2$$

MDA قبل از تجویز عصاره پوست انار: $3/3 \pm 1$

MDA بعد از تجویز عصاره پوست انار: $1/2 \pm 0/7$

1. Monounsaturated fatty acid
2. polyunsaturated fatty acid

در جدول شماره 4 آورده شده است. بر اساس نتایج، در انتهای مطالعه میانگین امتیاز کلی کیفیت زندگی در گروه دریافت کننده EA به طور معنی داری در مقایسه با گروه پلاسبو کاهش و کیفیت زندگی در این گروه افزایش داشته است ($P < 0/05$).

جدول شماره 3: مقایسه دریافت انرژی و درشت مغذی‌ها بین دو گروه الاژیک اسید و دارونما قبل و بعد از مداخله

متغیرها	الاژیک اسید (22 نفر) (انحراف معیار ± میانگین)	دارونما (21 نفر) (انحراف معیار ± میانگین)	*P1
انرژی (کیلو کالری)	1961/31 ± 367/27	1908/27 ± 380/67	0/307
قبل از مداخله			
بعد از مداخله	1973/20 ± 360/09	1890/49 ± 401/19	0/299
* P2	0/499	0/503	
پروتئین	76/41 ± 19/02	74/34 ± 17/14	0/314
قبل از مداخله			
بعد از مداخله	76/88 ± 21/1	73/63 ± 16/97	0/3
P2	0/48	0/407	
کربوهیدرات	254/67 ± 42/97	248/83 ± 41/93	0/54
قبل از مداخله			
بعد از مداخله	256/21 ± 43/1	245/52 ± 41/53	0/492
P2	0/643	0/607	
چربی	72/14 ± 20/48	71/47 ± 16/22	0/716
قبل از مداخله			
بعد از مداخله	71/31 ± 24/11	68/55 ± 37/01	0/695
P2	0/382	0/291	
اسید چرب اشباع	19/45 ± 5/72	19/27 ± 5	0/705
قبل از مداخله			
بعد از مداخله	20/08 ± 3/23	18/17 ± 6/4	0/612
P2	0/541	0/415	
اسید چرب تک غیر اشباع	28/02 ± 6/08	27/19 ± 7/09	0/749
قبل از مداخله			
بعد از مداخله	28/91 ± 6/11	26/11 ± 5/03	0/546
P2	0/719	0/617	
اسید چرب چند غیر اشباع	22/85 ± 7/29	22/09 ± 8/13	0/78
قبل از مداخله			
بعد از مداخله	21/01 ± 4/18	21/19 ± 6/12	0/803
P2	0/243	0/307	
فیبر	6/48 ± 1/04	6/39 ± 0/91	0/407
قبل از مداخله			
بعد از مداخله	6/71 ± 2/17	6/03 ± 2/24	0/354
P2	0/21	0/207	
Vit C	69/47 ± 13/27	68/09 ± 17/09	0/704
قبل از مداخله			
بعد از مداخله	68/27 ± 9/67	66/28 ± 4/71	0/501
P2	0/609	0/57	
Vit E	6/79 ± 0/27	6/39 ± 0/11	0/405
قبل از مداخله			
بعد از مداخله	6/8 ± 0/4	5/83 ± 0/91	0/102
P2	0/821	0/311	
سلنیوم	120/08 ± 21/14	119/47 ± 29/12	0/457
قبل از مداخله			
بعد از مداخله	119/13 ± 23/04	118/6 ± 27/13	0/263
P2	0/451	0/302	

* P1: تفاوت میانگین دریافت غذایی بین دو گروه الاژیک و دارونما (Independent samples t-test)
* P2: تفاوت میانگین دریافت غذایی در هر گروه در ابتدا و انتهای مطالعه (Paired samples t-test)

سن افراد شرکت کننده در مطالعه $34/91 \pm 5/34$ سال بود که تفاوت معنی داری بین گروه الاژیک اسید و پلاسبو وجود نداشت ($34/55 \pm 4/93$ و $35/29 \pm 5/84$). همچنین تفاوت معنی داری در وزن و BMI بین دو گروه مورد مطالعه در ابتدا و انتهای مطالعه وجود نداشت ($P > 0/05$ ، جدول شماره 2).

جدول شماره 2: مقایسه متغیرهای دموگرافیک بین دو گروه الاژیک اسید و دارونما قبل و بعد از مداخله

متغیرها	الاژیک اسید (22 نفر) (انحراف معیار ± میانگین)	دارونما (21 نفر) (انحراف معیار ± میانگین)	*P1
سن (سال)	34/55 ± 4/93	35/29 ± 5/84	0/611
جنس مرد	51	53	0/781
زن	49	47	
وزن (کیلوگرم)	63/67 ± 7/91	63/48 ± 9/14	0/941
قبل از مداخله			
بعد از مداخله	63/66 ± 7/81	63/03 ± 8/45	0/799
* P2	0/903	0/843	
BMI (کیلوگرم متر ²)	23/81 ± 1/34	23/75 ± 1/42	0/827
قبل از مداخله			
بعد از مداخله	23/81 ± 1/39	23/61 ± 1/36	0/69
* P2	0/89	0/813	
فعالیت فیزیکی (meth/week)	37/53 ± 2/76	36/21 ± 2/91	0/136
قبل از مداخله			
بعد از مداخله	38/20 ± 2/80	36/72 ± 3/03	0/104
* P2	0/189	0/603	

* P1: تفاوت میانگین متغیرها بین دو گروه الاژیک و دارونما (Independent samples t-test)
* P2: تفاوت میانگین متغیرها در هر گروه در ابتدا و انتهای مطالعه (Paired samples t-test)

با توجه به داده‌های جدول شماره 2 تفاوت معنی داری از لحاظ فعالیت فیزیکی بین گروه مداخله و پلاسبو قبل و بعد از مطالعه وجود نداشت (جدول شماره 1، $P > 0/05$). دریافت متوسط روزانه انرژی، درشت مغذی‌ها و برخی ریزمغذی‌ها در گروه مداخله و پلاسبو در ابتدا و انتهای مطالعه در جدول شماره 3 نشان داده شده است. با توجه به این جدول، تفاوت معنی داری بین متوسط دریافت روزانه انرژی، پروتئین، کربوهیدرات، چربی، اسیدهای چرب اشباع و غیر اشباع، فیبر و برخی ریزمغذی‌ها بین دو گروه در ابتدا و انتهای مطالعه وجود نداشت (جدول شماره 3، $P > 0/05$). میانگین نمره کیفیت زندگی در بیماران در دو گروه مداخله و پلاسبو قبل و بعد از مداخله

جدول شماره 4: مقایسه امتیاز کیفیت زندگی بین دو گروه الاژیک اسید و دارونما قبل و بعد از مداخله

متغیرها	الاژیک اسید (22 نفر) (انحراف معیار ± میانگین)	دارونما (21 نفر) (انحراف معیار ± میانگین)	P1*
امتیاز کلی کیفیت زندگی	123/18±4/89	119/9±9/02	0/144
قبل از مداخله	78/31±6/15	114/57±8/25	0001>
بعد از مداخله	0001>	0/152	0001>
Mean change	-44/87±1/26	-5/33±0/77	0001>
آشفتگی	33/05±3/76	33/29±5/56	0/87
قبل از مداخله	16/68±3/65	31/43±4/85	0001>
بعد از مداخله	0001>	0/617	0001>
P2	-16/37±0/11	0/14±0/71	0001>
Mean change			
پاسخ های اجتماعی	14/36±1/59	13/57±3/88	0/382
قبل از مداخله	6/77±1/44	13/00±3/20	0001>
بعد از مداخله	0001>	0/804	0001>
P2	-7/59±0/15	-0/57±0/68	0001>
Mean change			
نگرانی های سلامتی	11/14±1/72	10/81±2/50	0/79
قبل از مداخله	6/82±1/50	10/05±2/03	0001>
بعد از مداخله	0001>	0/719	0001>
P2	-4/32±0/22	-0/76±0/47	0001>
Mean change			
تصور بدنی	12/73±1/85	12/19±2/69	0/454
قبل از مداخله	10/8±1/25	11/34±2/27	0/5
بعد از مداخله	0001>	0/24	0/109
P2	-1/93±0/6	-0/85±0/42	0001>
Mean change			
ارتباطات	10/64±1/84	10/19±1/50	0/408
قبل از مداخله	8/64±1/43	10/38±2/01	0/002
بعد از مداخله	0001>	0/734	0001>
P2	-2±0/41	0/19±0/11	0001>
Mean change			
جنسی	6/91±1/19	6/57±1/07	0/336
قبل از مداخله	4/41±0/59	6/76±1/26	0001>
بعد از مداخله	0001>	0/802	0001>
P2	-2/5±0/6	0/19±0/19	0001>
Mean change			
منوعیت غذایی	6/73±1/12	6/76±1/44	0/93
قبل از مداخله	4/91±0/68	6/52±1/63	0001>
بعد از مداخله	0001>	0/85	0002
P2	-1/82±0/44	-0/24±0/19	0002
Mean change			
اختلال فعالیت روزانه	25/64±3/21	26/52±5/04	0/499
قبل از مداخله	19/27±4/15	25/24±5/15	0021
بعد از مداخله	0/02	0/063	0039
P2	-6/37±0/94	-1/28±0/11	0039
Mean change			

*P1: تفاوت میانگین نمره کیفیت زندگی بین دو گروه الاژیک و دارونما (Independent samples t-test)

*P2: تفاوت میانگین نمره کیفیت زندگی در هر گروه در ابتدا و انتهای مطالعه (Paired samples t-test)

مطالعه، در مولفه های کیفیت زندگی (آشفتگی، پاسخ های اجتماعی، نگرانی های سلامتی، ممنوعیت غذایی، پاسخ های اجتماعی، ارتباطات و روابط جنسی) گروه مداخله نسبت به گروه پلاسبو تغییر معنی داری را نشان داده است (جدول شماره 4، $P < 0/05$).

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که دریافت روزانه 180 میلی گرم الاژیک اسید به مدت دو ماه در بیماران IBS می تواند باعث ارتقا کیفیت زندگی شود. مصرف پلی فنول های غذایی مانند الاژیک اسید، احتمالاً از طریق کاهش استرس اکسیداتیو، باعث بهبود عملکرد روده و در نتیجه بهبود کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به IBS می گردد (11). استرس اکسیداتیو و التهاب با اختلال در رفلکس های مختلف سیستم گوارشی، باعث بدتر شدن علائم این بیماری می شوند (افزایش تولید گونه های فعال اکسیژن (ROS: Reactive Oxygen Species) و به هم خوردن تعادل آنتی اکسیدانی به سمت استرس اکسیداتیو از طریق افزایش بیان واسطه های پیش التهابی مثل سیتوکین ها و فعال کردن سیگنال های بین سلولی و به دنبال آن حساس شدن سیستم عصبی باعث افزایش حس درد می شوند (8). بنابراین ممکن است این فرضیه وجود داشته باشد که مکمل یاری با آنتی اکسیدان های غذایی باعث افزایش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی و خنثی کردن ROS، باعث بهبود علائم التهابی مربوط به این بیماری می شود (22).

در مطالعه Al-Hadidy و همکاران در سال 2014، مصرف 6 میلی لیتر/کیلوگرم وزن بدن، آب انار حاوی الاژیک اسید، باعث افزایش مقادیر سرمی TAC و کاهش CRP در خرگوش های مبتلا به آترواسکلروز گردید (23). مطالعه Rosillo نشان داد که عصاره انار با توقف ترشح لوکوسیت ها و فعال کردن سیتوکین های ضد التهابی، با اثرات پیشگیری کننده و درمانی EA، موجب کاهش التهاب در کولون می شود (24). الاژیک اسید می تواند برخی مسیرهای سیگنالینگ سلولی همچون

همچنین آنالیز درون گروهی نشان داد که در انتهای مطالعه میانگین امتیاز کلی کیفیت زندگی در گروه مداخله نسبت به ابتدای مطالعه کاهش معنی دار داشته است ($P < 0/05$)، با این حال این تغییرات در گروه پلاسبو معنی دار نبود ($P > 0/05$). با توجه به نتایج این

و فاکتورهای روانی با سیستم ایمنی روده، محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال (HPA)⁸ می باشد که می تواند با استفاده از استرس های روانی فعال گردد (30). مطالعات قبلی نشان می دهند که میزان ظرفیت آنتی اکسیدانی تام و فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی با افسردگی و اضطراب در این بیماران ارتباط معکوس دارد (31). با توجه به افزایش میزان استرس اکسیداتیو و تأثیر آن بر التهاب، دریافت الازیک اسید به عنوان آنتی اکسیدان با منشا غذایی در کاهش وضعیت استرس اکسیداتیو و در نتیجه بهبود حالت های روانی در این افراد موثر می باشد که نتایج مطالعه حاضر نشانگر بهبود فاکتورهای مرتبط با سلامتی در ارتباط با کیفیت زندگی پس از دریافت الازیک اسید بود. اگرچه دقیقاً مطالعه کارآزمایی بالینی با این هدف تا به حال در پایگاه های داده های علمی منتشر نشده است ولی تأثیرات مفید سایر آنتی اکسیدان ها در کیفیت زندگی این بیماران گزارش شده است. در مطالعه عباس نژاد و همکاران در سال 2016، تجویز ویتامین D در افراد مبتلا به IBS، باعث افزایش مولفه های سلامتی مرتبط با کیفیت زندگی شد. در این مطالعه مکمل L-carnitine با کاهش سطوح ROS و افزایش فعالیت آنزیم گلو تاتیون پراکسیداز، باعث بهبود کیفیت زندگی و کاهش خستگی در این بیماران گردید (32). با این حال در مطالعه مولودی و همکاران در سال 1398، دریافت پروبیوتیک آنتی اکسیدان لاکتوباسیلوس رامنوز در افراد مبتلا به بیماری های قلبی عروقی، با این که باعث افزایش کیفیت زندگی شد ولی با وجود افزایش در سیستم آنتی اکسیدانی و کاهش فاکتورهای التهابی، این تغییرات معنی دار نبودند (33). فعالیت ROS ها در سیستم عصبی و افزایش اکسیداسیون چربی ها و تولید مالون دی آلدئید، باعث مختل شدن سیستم انتقال دهنده عصبی و سنتز سروتونین و نوروتروفین ها می شود (30) و EA با خنثی کردن رادیکال های آزاد می تواند در بهبود کیفیت

فاکتورهای هسته ای را سرکوب کند. این فاکتورها شامل IKB⁴ (کمپلکس آنزیمی مسئول انتشار پاسخ های سلولی به التهاب)، NFkB⁵ (کمپلکس پروتئینی مسئول کنترل تولید سیتوکین ها)، MAPK-ERK⁶ (زنجیره پروتئینی مسئول ارتباط پیام ها از گیرنده به DNA)، JNK⁷ (پاسخ به محرک های استرس مثل سیتوکین ها) می باشند (17). عوامل روانشناختی نقش مهمی در شروع و پیشرفت IBS دارند. اضطراب و افسردگی در این بیماران بسیار شایع است و ارتباط مستقیمی بین استرس و علائم روده بیماران گزارش شده است (25). حالات ناگوار روانی منجر به تغییر در الگوی مدفوع و درد حاد شکمی می شود. درمان روانشناختی و درمان اضطراب و افسردگی باعث بهبود روده و علائم دیگری مانند درک درد می شود (26). دیده شده است که در بیماران مبتلا به IBS، کورتکس میدسینگولار فعالیت شدیدتری دارد. این ناحیه همان منطقه در مغز است که پیام های عصبی احشایی در آن پردازش می شوند. این مشاهده می تواند نشان دهنده آن باشد که چرا استرس و اضطراب موجب بدتر شدن درد احشایی و آرامش و راحتی باعث کاهش درد در بیماران IBS می شود. اتفاقات ناگوار زندگی فرد، بر نوع پاسخ مرکزی بیمار نسبت به درد، اثرات سویی می گذارد (27). استرس دائمی می تواند در بروز و یا تداوم علائم IBS نقش به سزایی بازی کند. در پژوهشی، میزان شیوع هر یک از اختلالات میگرن، فیبرومیالژی و افسردگی در بین بیماران مبتلا به IBS مورد ارزیابی قرار گرفت. در این مطالعه مشخص شد که همزمانی ابتلای بیماران به هر یک از این اختلالات بین 80-40 درصد می باشد (28). ارتباط واضحی با اختلالات دستگاه گوارش و درد مزمن در IBS و شرایط روانپزشکی مانند فیبرومیالژی، میگرن، اضطراب یا افسردگی وجود دارد (4، 29). از مکانیسم های دیگر ارتباط سیستم عصبی

1. I-Kappa-B, a protein complex
2. Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
3. Mitogen Activated Protein Kinase- Extracellular Signal-Regulated Kinase
4. c-Jun N-terminal Kinase

5. Hypothalamic pituitary adrenal axis

و سیستم آنتی‌اکسیدانی در دستگاه گوارش در اثر افزایش اکسیدان‌ها می‌تواند باعث کم شدن مقدار پروبیوتیک‌ها شده و اختلال در ارتباط بین روده و دستگاه عصبی به وجود بیاید، که باعث ایجاد اختلالاتی مثل بیماری‌های خودایمنی، سرطان و بیماری‌های روانی از جمله آلزایمر، پارکینسون و افسردگی می‌گردد (36).

نقاط ضعف و قوت مطالعه: این مطالعه بالینی مانند سایر مطالعات می‌تواند نقاط قوت و ضعفی داشته باشد. یکی از نقاط قوت این مطالعه این است که برای اولین بار اثر مکمل خالص EA در بیماران IBS بر شاخص کیفیت زندگی مورد بررسی قرار گرفت. همچنین طراحی این مطالعه به عنوان یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور دارای گروه‌های موازی، نتایج این مطالعه را مورد توجه قرار می‌دهد. کنترل فاکتورهای مخدوش کننده مانند وزن، فعالیت بدنی و مصرف مواد غذایی در مطالعات بر روی افراد دارای بیماری‌های گوارشی نیز حائز اهمیت است که در این تحقیق انجام شده است. اما با توجه به بودجه کم و تعداد محدود شرکت کنندگان و مدت زمان کم مداخله، نتایج این مطالعه از نظر آماری مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است، لازم به ذکر است که برای نتیجه‌گیری‌های بالینی و بررسی اثرات بالینی، لازم است که مطالعات با تعداد افراد، مدت زمان بیش‌تر و دوزهای مختلف مکمل انجام بگیرد.

نتایج این مطالعه نشان داد که 8 هفته مکمل یاری با الاژیک اسید به میزان 180 میلی‌گرم در روز می‌تواند به لحاظ آماری باعث تغییرات افزایشی معنی‌داری در کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به بیماری سندروم روده تحریک‌پذیر شود. این نتایج شواهدی را برای حمایت از این دیدگاه فراهم می‌کند که گروه آنتی‌اکسیدانی پلی‌فنول احتمالاً با تعدیل عوارضی مثل استرس اکسیداتیو و التهاب، می‌تواند باعث بهبود عملکرد روده و همچنین ارتقای کیفیت زندگی در بیماران IBS گردد. با این حال، مطالعات بیش‌تری به منظور دست‌یابی به نتایج قابل‌اعتمادتر نیاز است.

زندگی این بیماران تاثیرگذار باشد. برطبق نتایج این مطالعه، مولفه‌های تاثیرگذار بر کیفیت زندگی مثل آشفتگی، پاسخ‌های اجتماعی، نگرانی‌های سلامتی، ممنوعیت غذایی، پاسخ‌های اجتماعی، ارتباطات و روابط جنسی در گروه مداخله نسبت به گروه پلاسبو کاهش معنی‌داری داشتند. افزایش تولید ROS در بیماری‌های دستگاه گوارش باعث از بین رفتن باکتری‌های مفید و غالب شدن باکتری‌های پاتوژن در محیط دستگاه گوارش می‌شوند. از طرفی بین مغز و روده باریک ارتباط مستمری وجود دارد. این تعامل دوطرفه زمانی آشکار می‌شود که اطلاعات مربوط به تغییرات عملکرد دستگاه گوارش به مغز منتقل می‌شود و موجب درک وقایع روده‌ای مانند تهوع یا درد می‌شود. تجربیات استرس‌زا نیز باعث تغییر در ترشحات و تحرک دستگاه گوارش می‌شود (34). این سیستم ارتباطی شامل سیستم عصبی مرکزی (Central nervous system)، سیستم ایمنی غدد درون‌ریز، محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - فوق کلیه (Hypothalamus-pituitary-adrenal axis)، سیستم عصبی خودکار، سیستم عصبی روده (Enteric nervous system) و میکروبیوم روده است (35). این ارتباط دوطرفه، امکان ایجاد سیگنال‌های مغزی از طرف مغز را فراهم می‌کند تا شرایط حرکتی، حسی و ترشحاتی دستگاه گوارش را تحت تأثیر قرار دهد و بالعکس، سیگنال‌ها از طرف روده نیز در تأثیر بر عملکرد مغز، به ویژه هیپوتالاموس و آمیگدال که در استرس دخیل هستند، نقش دارد (36). بدن انسان به طیف وسیعی از ترکیبات شیمیایی عصبی تولیدشده توسط این باکتری‌ها وابسته است. به عنوان مثال سیستم سروتونرژیک مغز که نقش کلیدی در فعالیت‌های عاطفی ایفا می‌کند، در غیاب باکتری‌ها به خوبی توسعه نمی‌یابد (37). محصولات شیمیایی عصبی که توسط باکتری‌های روده‌ای تولید می‌شوند، بسیار مشابه همان ترکیباتی هستند که به طور طبیعی در انسان یافت می‌شوند و همچنین مسیرهای سنتزی مشترکی دارند (38). از دست رفتن تعادل بین رادیکال‌های آزاد

سپاسگزاری

این تحقیق حاصل پایان‌نامه کارشناسی ارشد رشته تغذیه می‌باشد که در تاریخ 1398/08/29 در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قزوین با کد

IR.QUMS.REC.1397.201 به تصویب رسید. از معاونت محترم تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی قزوین به عنوان حمایت‌کننده مالی تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

References

- Hungin A, Chang L, Locke G, Dennis E, Barghout V. Irritable bowel syndrome in the United States: prevalence, symptom patterns and impact. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(11): 1365-1375.
- Thompson W, Irvine E, Pare P, Ferrazzi S, Rance L. Functional gastrointestinal disorders in Canada: first population-based survey using Rome II criteria with suggestions for improving the questionnaire. *Dig Dis Sci* 2002; 47(1): 225-235.
- Barbara G, Feinle-Bisset C, Ghoshal UC, Santos J, Vanner SJ, Vergnolle N, et al. The intestinal microenvironment and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2016; 150(6): 1305-1318. e8.
- Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Longitudinal impact of IBS-type symptoms on disease activity, healthcare utilization, psychological health, and quality of life in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2018; 113(5): 702-712.
- Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, Naliboff B, Mayer EA. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology*. 2000; 119(3): 654-660.
- Drossman DA, Morris CB, Schneck S, Hu YJ, Norton NJ, Norton WF, et al. International survey of patients with IBS: symptom features and their severity, health status, treatments, and risk taking to achieve clinical benefit. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43(6): 541-550.
- Amouretti M, Le Pen C, Gaudin A-F, Bommelaer G, Frexinos J, Ruszniewski P, et al. Impact of irritable bowel syndrome (IBS) on health-related quality of life (HRQOL). *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30(2): 241-246.
- Gilgun Sherki Y, Melamed E, Offen D. Oxidative stress induced-neurodegenerative diseases: the need for antioxidants that penetrate the blood brain barrier. *Neuropharmacology* 2001; 40(8): 959-975.
- Han YM, Hahm KB, Park JM, Hong SP, Kim EH. Paradoxically augmented anti-tumorigenic action of proton pump inhibitor and Gastrin/APCMin/+ intestinal polyposis model. *Neoplasia* 2014; 16(1): 73-83.
- Hosseini B, Saedisomeolia A, Wood LG, Yaseri M, Tavasoli S. Effects of pomegranate extract supplementation on inflammation in overweight and obese individuals: A randomized controlled clinical trial. *Complement Ther Clin Pract* 2016; 22: 44-50.
- Miryan M, Alavinejad P, Abbaspour M, Soleimani D, Ostadrahimi A. Does propolis affect the quality of life and complications in subjects with irritable bowel syndrome (diagnosed with Rome IV criteria)? A study protocol of the randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Trials* 2020; 21(1): 1-10.
- Bundy R, Walker AF, Middleton RW, Marakis G, Booth JC. Artichoke leaf extract reduces symptoms of irritable bowel syndrome and

- improves quality of life in otherwise healthy volunteers suffering from concomitant dyspepsia: a subset analysis. *J Altern Complement Med* 2004; 10(4): 667-669.
13. Ding Y, Zhang B, Zhou K, Chen M, Wang M, Jia Y, et al. Dietary ellagic acid improves oxidant-induced endothelial dysfunction and atherosclerosis: role of Nrf2 activation. *Int J Cardiol* 2014; 175(3): 508-514.
 14. Chao Cy, Mong Mc, Chan Kc, Yin Mc. Anti glycativ and anti inflammatory effects of caffeic acid and ellagic acid in kidney of diabetic mice. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54(3): 388-395.
 15. Landete J. Ellagitannins, ellagic acid and their derived metabolites: a review about source, metabolism, functions and health. *Food Research International* 2011; 44(5): 1150-1160.
 16. Toghiani A, Maleki I, Afshar H, Kazemian A. Translation and validation of the Farsi version of Rome III diagnostic questionnaire for the adult functional gastrointestinal disorders. *J Res Med Sci* 2016; 21(1): 103.
 17. Falsaperla M, Morgia G, Tartarone A, Ardito R, Romano G. Support ellagic acid therapy in patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC) on standard chemotherapy using vinorelbine and estramustine phosphate. *European Urology* 2005; 47(4): 449-455.
 18. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35(8): 1381-1395.
 19. Murphy JJ, Murphy MH, MacDonncha C, Murphy N, Nevill AM, Woods CB. Validity and reliability of three self-report instruments for assessing attainment of physical activity guidelines in university students. *Measurement in Physical Education and Exercise Science* 2017; 21(3):134-41.
 20. Broadbent E, Petrie KJ, Main J, Weinman J. The brief illness perception questionnaire. *J Psychosom Res* 2006; 60(6): 631-637.
 21. Haghayegh S, Kalantari M, Solati S, Molavi H, Adibi P. Study on Validity of Farsi Version of Irritable Bowel Syndrome Quality of Life Questionnaire (IBS-QOL-34). *Govaresh* 2008; 13(2): 99-105 (Persian).
 22. Rosillo MA, Sánchez-Hidalgo M, Cárdeno A, Aparicio-Soto M, Sánchez-Fidalgo S, Villegas I, et al. Dietary supplementation of an ellagic acid-enriched pomegranate extract attenuates chronic colonic inflammation in rats. *Pharmacol Res* 2012; 66(3): 235-242.
 23. Al-Hadidy AA, Al-Kattan MM, Jankeer MH. Relationships between Pomegranate (*Punica granatum*) and Paraoxonase Enzyme to Prevent the Development of Atherosclerosis in Male White New Zealand Rabbits. 2014.
 24. Rosillo M, Sanchez Hidalgo M, Cárdeno A, de La Lastra CAJBp. Protective effect of ellagic acid, a natural polyphenolic compound, in a murine model of Crohn's disease. *Biochemical Pharmacology* 2011; 82(7): 737-745.
 25. Edman JS, Greeson JM, Roberts RS, Kaufman AB, Abrams DI, Dolor RJ, et al. Perceived stress in patients with common gastrointestinal disorders: associations with quality of life, symptoms and disease management. *Explore* 2017; 13(2): 124-128.
 26. Elsaied HF, Sherra KS, Mahmoud EHM, Ebrahim MA. A study of sociodemographic factors and anxiety: depressive disorders among irritable bowel syndrome patients. *Egyptian Journal of Psychiatry* 2017; 38(2): 97-104.

27. Ringel Y, Whitehead W, Toner B, Diamant N, Hu Y, Jia H, et al. Sexual and physical abuse are not associated with rectal hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2004; 53(6): 838-842.
28. Cash BD, Schoenfeld P, Chey WD. The utility of diagnostic tests in irritable bowel syndrome patients: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(11): 2812-2819.
29. Doulberis M, Saleh C, Beyenburg S. Is there an association between migraine and gastrointestinal disorders? *J Clin Neurol* 2017; 13(3): 215-226.
30. Dinan TG, Cryan JF. Mood by microbe: towards clinical translation. *Genome Medicine* 2016; 8(1): 36.
31. Choghakhori R, Abbasnezhad A, Hasanvand A, Amani R. Inflammatory cytokines and oxidative stress biomarkers in irritable bowel syndrome: association with digestive symptoms and quality of life. *Cytokine* 2017; 93: 34-43 (Persian).
32. Gramignano G, Lusso MR, Madeddu C, Massa E, Serpe R, Deiana L, et al. Efficacy of l-carnitine administration on fatigue, nutritional status, oxidative stress, and related quality of life in 12 advanced cancer patients undergoing anticancer therapy. *Nutrition* 2006; 22(2): 136-145.
33. Moludi J, Alizadeh M, Mohammadzad MHS, Davari M. The Effect of Probiotic Supplementation on Depressive Symptoms and Quality of Life in Patients After Myocardial Infarction: Results of a Preliminary Double-Blind Clinical Trial. *Psychosomatic Medicine* 2019; 81(9): 770-777 (Persian).
34. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nature Reviews Microbiology* 2012; 10(11): 735-742.
35. Cong X, Henderson WA, Graf J, McGrath JM. Early life experience and gut microbiome: the brain-gut-microbiota signaling system. *Adv Neonatal Care* 2015; 15(5): 314-323.
36. Collins SM, Bercik P. Gut microbiota: intestinal bacteria influence brain activity in healthy humans. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10(6): 326-327.
37. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney R, Shanahan F, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Molecular Psychiatry* 2013; 18(6): 666-673.
38. Evengård B, Schacterle R, Komaroff A. Chronic fatigue syndrome: new insights and old ignorance. *Journal of Internal Medicine* 1999; 246(5): 455-469.