ORIGINAL ARTICLE

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

Zahra Mirzaie[1],
Ali Bastani[2],
Ali Akbar Haji-Aghamohammadi[3],
Mohamadreza Rashidi Nooshabadi[4],
Bahman Ahadi Nezhad[5],
Hossein Khadem Haghighian[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 Haghighian -** Research Institute for Prevention of Non-Communicable Diseases, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran (E-mail: khademnut@yahoo.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-16]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی ام شماره 191 آذر سال 1399 (12-1)

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

زهرا میرزایی[1]
علی باستانی[2]
علی اکبر حاجی آقا محمدی[3]
محمدرضا رشیدی نوش آبادی[4]
بهمن احدی نژاد[5]
حسین خادم حقیقیان[6,7]

چکیده

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

مواد و روش‌ها: این مطالعه کارآزمایی 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 به‌مدت 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، پرسشنامه‌های دموگرافیک، فعالیت بدنی، یادآمد خوراک 24 ساعته تکمیل گردید. فاکتورهای آشفتگی، پاسخ اجتماعی، نگرانی‌های سلامتی، تصویر بدنی، ارتباطات، روابط جنسی، ممنوعیت غذایی و اختلال فعالیت روزانه توسط پرسشنامه کیفیت زندگی ویژه بیماران IBS (IBS-QOL-34) تکمیل شد. یافته‌ها با نرم‌افزار SPSS Statistics V20 تجزیه و تحلیل شدند.

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

استنتاج: مصرف پلی فنول‌های غذایی مانندEA، احتمالا از طریق کاهش استرس اکسیداتیو، باعث بهبود عملکرد روده و کیفیت زندگی در بیماری IBS می‌شود.

شماره ثبت کارآزمایی بالینی : IRCT20141025019669N11

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

مقدمه

سندرم روده تحریک‌پذیر (Irritable Bowel Syndrome:IBS) از جمله اختلالات عملکردی دستگاه گوارش می‌باشد که با درد مزمن در ناحیه شکم، احساس ناراحتی و تغییرات در عادات روده‌ای مشخص می گردد

مولف مسئول: حسین خادم حقیقیان - قزوین: بلوار باهنر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین E-mail : khademnut@yahoo.com
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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-16]

و این علائم ممکن است سال‌ها (به‌طور میانگین ده سال) به‌طول بیانجامد(1). شیوع IBS در آمریکا 15-10 درصد و در اروپا حدود 11/5 درصدگزارش شده است(2). شیوع IBS در ایران از 3/5 تا 5/8 درصد می‌باشد. فاکتورهای مواد غذایی، اسیدهای صفراوی، آنتی‌بیوتیک، عفونت و وقایع روانی و اجتماعی با وقوع IBS مرتبط می‌باشند و این عوامل ممکن است باعث تغییرات در سلول‌های اپیتلیال روده شوند(3). افزایش نفوذپذیری روده از طریق فعال‌سازی واکنش‌های ایمنی موضعی، مغزی و پاسخ‌های نورواندوکراین و تغییرات در فلور میکروبی روده، می‌تواند باعث ایجاد ترشح غیرطبیعی 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 بیماری‌های مزمن کاهش می‌یابد(5). این بیماران به ویژه محدودیت‌های غذایی، اختلالات خلقی و اختلال در فعالیت روزانه را گزارش کرده‌اند. 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 می‌کنند(6).

در مطالعه‌ای که توسط Amouretti و همکاران در 253 بیمار مبتلا به IBS در فرانسه انجام شد، بیماران نسبت به افراد عادی شاخص کیفیت زندگی بسیار پایین‌تری داشتند(7). افزایش سطوح رادیکال‌های آزاد، پراکسیداسیون لیپیدی غشا را افزایش داده و منجر به آسیب بافت‌ها و تغییر بیومارکرهای استرس اکسیداتیو می‌شود(8). پراکسیداسیون لیپیدی و افزایش رادیکال‌های آزاد موجب کاهش حرکات لوله گوارش و جریان خون و آزاد شدن گاسترین از معده می‌شود و به دنبال آن اثرات تروفیک بر روده باریک می‌گذارد(9). دریافت منابع آنتی‌اکسیدانی به ویژه با منشا غذایی می‌تواند در ایجاد تعادل بین سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی و استرس اکسیداتیو کمک‌کننده باشد(10). در مطالعه میریان نشان داده شده است که منابع آنتی‌اکسیدانی مانند بره موم می‌تواند باعث بهبود کیفیت زندگی در بیماران IBS شود(11). همچنین در مطالعه Bundy، مصرف کنگر فرنگی با اثرات آنتی‌اکسیدانی سبب کاهش علائم و بهبود کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به IBS گردید(12). الاژیک اسید (Ellagic acid :EA) یکی از انواع پلی‌فنول‌ها می‌باشد که در کاهش چربی، کاهش پراکسیداسیون لیپید، بهبود آترواسکلروز، کاهش علائم التهابی دیابت نوع 1و بهبود نشانگرهای پلاسمای سندرم متابولیک موثر هستند(14،13). الاژیک اسید به طور طبیعی در میوه‌ها و سبزیجات متعدد از جمله توت‌فرنگی، تمشک، آجیل از جمله گردو، پسته، آجیل‌های بادام، بلوط، انار و انگور به ویژه در بذر و پوست آن‌ها وجود دارد(15).

با توجه به اثرات فراوان ترکیبات فنولی از جمله الاژیک اسید بر سلامت انسان و بهبود علائم بسیاری از بیماری‌ها و اثرات سودمند آن بر شاخص‌های التهابی، همچنین با توجه به این‌که سندرم روده تحریک‌پذیر از جمله بیماری‌های شایع گوارشی می‌باشد که کیفیت زندگی بیماران را به‌طور قابل توجهی تحت تاثیر قرار می‌دهد، لذا در این مطالعه اثرات مکمل الاژیک اسید بر کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر بررسی شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور، کنترل شده با پلاسبو با هدف ارزیابی تاثیر 180 میلی‌گرم اسید الاژیک روزانه به مدت 8 هفته بر کیفیت زندگی بر روی 44 بیمار مبتلا به IBS مراجعه‌کننده به کلینیک فوق تخصصی بیمارستان ولایت دانشگاه علوم پزشکی قزوین در سال 1398انجام 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 درنظر گرفته شده بودند(جدول شماره 1)(16).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-16]

جدول شماره 1: معیارهای Rome III در تشخیص سندرم روده تحریک‌پذیر

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 (Body mass index :BMI) در دامنه نرمال(25-18)، 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 کورتیکواستروییدها و سرکوب‌کننده‌های ایمنی، عدم مصرف داروهایی مانند متوکلوپرامید، سیزاپراید، مواد مخدر، دیفنوکسیلات و...، عدم مصرف داروهایی مانند آسپرین، وارفارین، هپارین، ورزشکار نبودن ،عدم بستری بودن، عدم اختلال شدید روانی ورفتاری، عدم سابقه ابتلا به سرطان پستان در خود فرد یا بستگان درجه یک خانواده، عدم مصرف داروهای ضدالتهابی غیر استروییدی 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 60-19 سال بودند. رضایت‌مندی آگاهانه از این افراد برای مشارکت در تحقیق به‌دست 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 (22نفر) و دارونما (21نفر) 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 می کرد. 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-16]

غیراشباع(MUFA)[2]، اسیدچرب چند غیراشباع(PUFA)[3]، ویتامین‌های E، C و سلنیوم در شروع و پایان پژوهش، یادآمد خوراک 24 ساعته در مورد یک روز تعطیل و دو روز غیرتعطیل غیرمتوالی، از طریق مصاحبه حضوری و تلفنی تکمیل شد. تجزیه و تحلیل یادآمدهای خوراک 24 ساعته با استفاده از نرم افزار تغذیه‌ای Nutritionist IV (N4) صورت گرفت. برای بررسی کیفیت زندگی افراد شرکت‌کننده 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 شامل34 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 10روز یک بار به‌صورت 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.

$$N= [(Z1-\alpha/2 + Z1-\beta)\ 2\ (SD12+SD22)]\ /\Delta 2$$

MDA قبل از تجویز عصاره پوست انار: 3/3±1

MDA بعد از تجویز عصاره پوست انار: ½ ±0/7

1. Monounsaturated fatty acid
2. polyunsaturated fatty acid

برای تجزیه و تحلیل آماری یافته‌ها از نرم‌افزار SPSS Statistics نسخه 20 استفاده شد. برای توصیف متغیرهای کمی از میانگین و انحراف‌معیار 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.

یافته ها

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-16]

سن افراد شرکت‌کننده در مطالعه 34/91±5/34 سال بود که تفاوت معنی‌داری بین گروه الاژیک اسید و پلاسبو وجود نداشت (35/29±5/84 و 34/55±4/93). همچنین تفاوت معنی‌داری 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 دوگروه الاژیک اسید و دارونما قبل و بعد از مداخله

متغیرها	الاژیک اسید (22نفر) (انحراف معیار ± میانگین)	دارونما (21نفر) (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)			
قبل از مداخله	63/67±7/91	63/48±9/14	0/941
بعد از مداخله	63/66±7/81	63/03±8/45	0/799
* P2	0/903	0/843	
BMI (کیلوگرم/متر^2)			
قبل از مداخله	23/81±1/34	23/75±1/42	0/827
بعد از مداخله	23/81±1/39	23/61±1/36	0/69
* P2	0/89	0/813	
فعالیت فیزیکی (met h/week)			
قبل از مداخله	37/53±2/76	36/21±2/91	0/136
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 معنی‌داری 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، درشت‌مغذی‌ها 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 معنی‌داری 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 در جدول شماره 4 آورده شده است. بر اساس نتایج، در انتهای مطالعه میانگین امتیاز کلی کیفیت زندگی در گروه دریافت‌کننده EA به‌طور معنی‌داری 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 دوگروه الاژیک اسید و دارونما قبل و بعد از مداخله

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-16]

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

متغیرها	الاژیک اسید (22نفر) (انحراف معیار ± میانگین)	دارونما (21نفر) (انحراف معیار ± میانگین)	P1*
امتیاز کلی کیفیت زندگی			
قبل از مداخله	123/18±4/89	119/9±9/02	0/144
بعد از مداخله	78/31±6/15	114/57±8/25	0/001>
*P2	0/001>	0/152	
Mean change	- 44/87±1/26	-5/33 ±0/77	0/001>
آشفتگی			
قبل از مداخله	33/05±3/76	33/29±5/56	0/87
بعد از مداخله	16/68±3/65	31/43±4/85	0/001>
P2	0/001>	0/617	
Mean change	- 16/37±0/11	0/14±0/71	0/001>
پاسخ های اجتماعی			
قبل از مداخله	14/36±1/59	13/57±3/88	0/382
بعد از مداخله	6/77±1/44	13/00±3/20	0/001>
P2	0/001>	0/804	
Mean change	-7/59±0/15	- 0/57±0/68	0/001>
نگرانی های سلامتی			
قبل از مداخله	11/14±1/72	10/81±2/50	0/79
بعد از مداخله	6/82±1/50	10/05±2/03	0/001>
P2	0/001>	0/719	
Mean change	-4/32±0/22	- 0/76±0/47	0/001
تصویر بدنی			
قبل از مداخله	12/73±1/85	12/19±2/69	0/454
بعد از مداخله	10/8±1/25	11/34±2/27	0/5
P2	0/073	0/24	0/109
Mean change	- 1/93±0/6	- 0/85±0/42	
ارتباطات			
قبل از مداخله	10/64±1/84	10/19±1/50	0/408
بعد از مداخله	8/64±1/43	10/38±2/01	0/002
P2	0/001	0/734	0/001
Mean change	- 2±0/41	0/19±0/11	
جنسی			
قبل از مداخله	6/91±1/19	6/57±1/07	0/336
بعد از مداخله	4/41±0/59	6/76±1/26	0/001>
P2	0/001>	0/802	
Mean change	- 2/5±0/6	0/19±0/19	0/001>
ممنوعیت غذایی			
قبل از مداخله	6/73±1/12	6/76±1/44	0/93
بعد از مداخله	4/91±0/68	6/52±1/63	0/001>
P2	0/001>	0/85	
Mean change	- 1/82±0/44	- 0/24±0/19	0/002
اختلال فعالیت روزانه			
قبل از مداخله	25/64±3/21	26/52±5/04	0/499
بعد از مداخله	19/27±4/15	25/24±5/15	0/021
P2	0/02	0/063	
Mean change	-6/37±0/94	- 1/28±0/11	0/039

*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)

همچنین آنالیز درون گروهی نشان داد که در انتهای مطالعه میانگین امتیاز کلی کیفیت زندگی در گروه مداخله نسبت به ابتدای مطالعه کاهش معنی‌دار داشته است (P<0/05)، با این حال این تغییرات در گروه پلاسبو معنی‌دار نبود(P>0/05). با توجه به نتایج این مطالعه، در مولفه‌های کیفیت زندگی (آشفتگی، پاسخ‌های اجتماعی، نگرانی‌های سلامتی، ممنوعیت غذایی، پاسخ‌های اجتماعی، ارتباطات و روابط جنسی) گروه مداخله نسبت به گروه پلاسبو تغییر معنی‌داری را نشان داده است (جدول شماره 4، P <0/05).

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که دریافت روزانه 180 میلی‌گرم الاژیک اسید به مدت دو ماه در بیماران IBS می‌تواند باعث ارتقا کیفیت زندگی شود. مصرف پلی‌فنول‌های غذایی مانند الاژیک اسید، احتمالا از طریق کاهش استرس اکسیداتیو، باعث بهبود عملکرد روده و در نتیجه بهبود کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به IBS می‌گردد(11). استرس اکسیداتیو و التهاب با اختلال در رفلکس‌های مختلف سیستم گوارشی، باعث بدتر شدن علائم این بیماری می‌شوند (افزایش تولیدگونه‌های فعال اکسیژن (ROS: Reactive Oxygen Species) و به هم خوردن تعادل آنتی‌اکسیدانی به سمت استرس اکسیداتیو از طریق افزایش بیان واسطه‌های پیش التهابی مثل سیتوکین‌ها و فعال کردن سیگنال‌های بین سلولی و به دنبال آن حساس شدن سیستم عصبی باعث افزایش حس درد می‌شوند(8). بنابراین ممکن است این فرضیه وجود داشته باشد که مکمل یاری با آنتی‌اکسیدان‌های غذایی باعث افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و خنثی‌کردن ROS، باعث بهبود علائم التهابی مربوط به این بیماری می‌شود(22).

در مطالعه Al-Hadidy و همکاران در سال 2014، مصرف 6 میلی‌لیتر/کیلوگرم وزن بدن، آب انار حاوی الاژیک اسید، باعث افزایش مقادیر سرمی TAC و کاهش CRP در خرگوش‌های مبتلا به آترواسکلروز گردید(23).

مطالعه Rosillo نشان داد که عصاره انار با توقف ترشح لوکوسیت‌ها و فعال کردن سیتوکین‌های ضد التهابی، با اثرات پیشگیری‌کننده و درمانی EA، موجب کاهش التهاب در کولون می شود(24). الاژیک اسید می‌تواند برخی مسیرهای سیگنالینگ سلولی همچون

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-16]

فاکتورهای هسته‌ای را سرکوب کند. این فاکتورها شامل IKB[4] (کمپلکس آنزیمی مسئول انتشار پاسخ‌های سلولی به التهاب)، NFKB[5] (کمپلکس پروتئینی مسئول کنترل تولید سیتوکین‌ها)، MAPK–ERK[6] (زنجیره پروتئینی مسئول ارتباط پیام‌ها از گیرنده به DNA)، JNK[7] (پاسخ به محرک‌های استرس مثل سیتوکین‌ها) می‌باشند(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 می‌شود. درمان روانشناختی و درمان اضطراب و افسردگی باعث بهبود روده و علائم دیگری مانند درک درد می‌شود(26). دیده شده است که در بیماران مبتلا به IBS، کورتکس میدسینگولار فعالیت شدیدتری دارد. این ناحیه همان منطقه در مغز است که پیام‌های عصبی احشایی در آن پردازش می‌شوند. این مشاهده می‌تواند نشان‌دهنده آن باشد که چرا استرس و اضطراب موجب بدتر شدن درد احشایی و آرامش و راحتی باعث کاهش درد در بیماران IBS می‌شود. اتفاقات ناگوار زندگی فرد، بر نوع پاسخ مرکزی بیمار نسبت به درد، اثرات سویی می‌گذارد(27). استرس دائمی می‌تواند 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 هریک از این اختلالات بین 80-40 درصد می‌باشد(28). ارتباط واضحی با اختلالات دستگاه گوارش و درد مزمن در IBS و شرایط روانپزشکی مانند فیبرومیالژیا، میگرن، اضطراب یا افسردگی وجود دارد(29,4). از مکانیسم‌های دیگر ارتباط سیستم عصبی و فاکتورهای روانی با سیستم ایمنی روده، محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال (HPA)[8] می‌باشد که می‌تواند با استفاده از استرس‌های روانی فعال گردد(30).

مطالعات قبلی نشان می‌دهند که میزان ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی با افسردگی و اضطراب در این بیماران ارتباط معکوس دارد(31). با توجه به افزایش میزان استرس اکسیداتیو و تاثیر آن بر التهاب، دریافت الاژیک اسید به عنوان آنتی‌اکسیدان با منشا غذایی در کاهش وضعیت استرس اکسیداتیو و در نتیجه بهبود حالت‌های روانی در این افراد موثر می‌باشد که نتایج مطالعه حاضر نشانگر بهبود فاکتورهای مرتبط با سلامتی در ارتباط با کیفیت زندگی پس از دریافت الاژیک اسید بود. اگرچه دقیقا مطالعه کارآزمایی بالینی با این هدف تا به حال در پایگاه‌های داده‌های علمی منتشر نشده است ولی تاثیرات مفید سایر آنتی‌اکسیدان‌ها در کیفیت زندگی این بیماران گزارش شده است. در مطالعه عباس‌نژاد و همکاران در سال 2016، تجویز ویتامین D در افراد مبتلا به IBS، باعث افزایش مولفه‌های سلامتی مرتبط با کیفیت زندگی شد. در این مطالعه مکمل L-carnitine با کاهش سطوح ROS و افزایش فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز، باعث بهبود کیفیت زندگی وکاهش خستگی دراین بیماران‌گردید(32). با این حال در مطالعه مولودی و همکاران در سال 1398، دریافت پروبیوتیک آنتی‌اکسیدان لاکتوباسیلوس رامنوز در افراد مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی، با این‌که باعث افزایش کیفیت زندگی شد ولی با وجود افزایش در سیستم آنتی‌اکسیدانی و کاهش فاکتورهای التهابی، این تغییرات معنی دار نبودند(33). فعالیت ROS ها در سیستم عصبی و افزایش اکسیداسیون چربی‌ها و تولید مالون دی‌آلدئید، باعث مختل شدن سیستم انتقال‌دهنده عصبی و سنتز سروتونین و نوروتروفین‌ها می‌شود(30) و EA با خنثی کردن رادیکال‌های آزاد می‌تواند در بهبود کیفیت

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-16]

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 استرس زا نیز باعث تغییر در ترشحات و تحرک دستگاه گوارش می‌شود(34). این سیستم ارتباطی شامل سیستم عصبی مرکزی (Central nervous system)، سیستم ایمنی غدد درون ریز، 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 ترشحی 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 می کند، در غیاب باکتری ها 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 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 بیماری های 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 دست یابی به نتایج قابل اعتمادتر نیاز است.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-16]

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

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Han YM, Hahm KB, Park JM, Hong SP, Kim EH. Paradoxically augmented anti-tumorigenic action of proton pump inhibitor and GastrininAPCMin/+ intestinal polyposis model. Neoplasia 2014; 16(1): 73-83.
10. 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.
11. 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.
12. Bundy R, Walker AF, Middleton RW, Marakis G, Booth JC. Artichoke leaf extract reduces symptoms of irritable bowel syndrome and

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-16]

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 glycative 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-16]

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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-16]