

فصلنامه علمی - پژوهشی طب مکمل، شماره ۳، پاییز ۱۳۹۶

## بررسی اثر دوزهای مختلف عصاره‌ی زیره‌ی سبز بر شاخص‌های سندرم متابولیک در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲: یک کارآزمایی بالینی

سحر جعفری کارگر<sup>۱</sup>، علیرضا مهدی‌زاده<sup>۲</sup>، سعید قوام‌زاده<sup>۳\*</sup>

۱. کارشناسی ارشد علوم تغذیه، گروه علوم تغذیه، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.
۲. دانشیار، دکترای علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، گروه پزشکی داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.
۳. دانشیار، دکترای علوم تغذیه، گروه علوم تغذیه، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۱۲/۰۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۹/۰۱

### چکیده

**مقدمه:** در سال‌های اخیر در مطالعات روی جانوران آزمایشگاهی، اثر زیره‌ی سبز در کنترل دیابت نوع ۲ آشکار شده است. هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثر دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرمی عصاره‌ی زیره‌ی سبز بر شاخص‌های آنتروپومتریک، پارامترهای هموستاز گلوکز و پروفایل لیپیدی در نمونه‌های انسانی مبتلا به دیابت نوع ۲ است.

**مواد و روش‌ها:** مطالعه‌ی حاضر، یک کارآزمایی بالینی دو سو کورکنترل‌شده با دارونماست که در کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ارومیه تأیید شد. نمونه‌ها از میان بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مراجعه‌کننده به درمانگاه‌های بیمارستان امام خمینی ارومیه انتخاب شدند. سپس، بر اساس معیارهای ورود و تخصیص تصادفی به ۳ گروه مصرف‌کننده‌ی دوز ۱۰۰ میلی‌گرمی و ۵۰ میلی‌گرمی عصاره‌ی الکلی زیره‌ی سبز و مصرف‌کننده‌ی دارونما (پارافین خوراکی) تقسیم شدند. قبل و پس از ۸ هفته مداخله، اندازه‌های آنتروپومتریک (قد، وزن، شاخص توده‌ی بدنی و ضخامت چین پوستی) و نمونه خون آنان گرفته شد. سپس اطلاعات وارد نرم‌افزار SPSS شد و با استفاده از آزمون K-S، تی زوجی، آنووا، بونفرونی و من کووا مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد که میانگین قند خون ناشتا، سطح انسولین سرم، بررسی مدل هموستاتیک مقاومت به انسولین (HOMA-IR)، لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL) و کلسترول توتال در دو گروه دریافت‌کننده‌ی مکمل، کاهش معنادار ( $P < 0/001$ ) داشت و لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) در دو گروه نسبت به گروه دارونما افزایش معنادار یافت.

**نتیجه‌گیری:** تجویز کوتاه‌مدت مکمل ۱۰۰ یا ۵۰ میلی‌گرمی الکلی زیره‌ی سبز در افراد دیابتی نوع ۲ می‌تواند در بهبود حساسیت به انسولین، کلسترول توتال و تری‌گلیسیرید مؤثر باشد.

**کلیدواژه‌ها:** زیره‌ی سبز؛ دیابت نوع ۲؛ پروفایل لیپیدی؛ شاخص‌های تن‌سنجی.

\*نویسنده مسئول: E.mail: Ghavamzadeh@hotmail.com

## مقدمه

دیابت، شامل گروهی از بیماری‌های متابولیک است که با هایپرگلیسمی ناشی از اختلال تراوش یا عملکرد انسولین و یا اختلال در هردو مورد، شناخته می‌شود. دیابت نوع دو، ۹۵٪ - ۹۰٪ افراد دیابتی را در بر می‌گیرد و وابسته به انسولین نیست (۱).

شیوع دیابت نوع ۲ طی سال‌های اخیر، همواره در حال افزایش بوده است (۲). دیابت نوع ۲ از عوامل خطر ابتلا به انواع بیماری‌های مزمن از جمله بیماری‌های قلبی و کلیوی است (۳، ۴).

اولین قدم در درمان دیابت، کنترل سطح گلوکز خون است (۵ و ۶) که از طریق رژیم‌درمانی، فعالیت فیزیکی، استفاده از داروهای کاهنده‌ی قند خون و انسولین‌درمانی امکان‌پذیر است. انسولین‌درمانی نیز عوارضی از جمله لیپوهایپرتروفی و لیپوآتروفی (از بین رفتن چربی زیرپوستی در محل تزریق) را در پی دارد (۷، ۸).

یکی از راه‌های مدیریت این بیماری، بهره‌گیری از درمان‌های گیاهی است (۹). کومینوم کایمینوم یا زیره‌ی سبز، گیاهی از خانواده‌ی چتریان بوده و منطقه‌ی بومی آن هند، ایران، مناطق مدیترانه‌ای و مصر است (۱۰). این گیاه دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی است و به‌عنوان محرک، ضدنفخ و ضدخون‌ریزی کاربرد دارد (۱۱). در بررسی روی جانوران آزمایشگاهی مشخص شد که عصاره‌ی زیره‌ی سبز خاصیت ضددیابتی دارد (۱۲). مواد کارآمد درونی آن، شامل کومین‌آلدهید، تیموکینون، گاماترپینین، سابینین، آلفافلاندین و آلفاکادینین است (۱۳). اصلی‌ترین ماده‌ی مؤثر آن، کومین‌آلدهید یا ۴-ایزوپروپیل بنزآلدهید است. این ماده، بازدارنده‌ی دو آنزیم آلفاگلوکوزیداز و آلدوزدوکتاز در مسیر متابولیسم کربوهیدرات‌ها است و به همین علت، احتمال می‌رود خاصیت ضددیابتی داشته باشد (۱۴).

تاکنون بیشتر مطالعات انجام‌شده در مورد اثر زیره‌ی سبز بر دیابت نوع ۲، روی جانوران آزمایشگاهی بوده و فقط دو مطالعه (مشابه مطالعه‌ی حاضر) روی نمونه‌های انسانی

انجام شده است (۱۵). نتایج یکی از این مطالعات، حاکی از آن بود که زیره‌ی سبز بر میزان گلوکز سرم در حالت ناشتا اثر مثبت و معنادار دارد؛ اما در مطالعه‌ای دیگر در افراد دچار اضافه‌وزن، تأثیر معناداری از زیره‌ی سبز بر گلوکز پلاسما در حالت ناشتا دیده نشد (۱۶).

مقایسه‌ی اثربخشی دوزهای مختلف عصاره‌ی زیره‌ی سبز ضروری است؛ زیرا بیشتر مطالعات انجام‌شده در این زمینه روی جانوران آزمایشگاهی بوده (۱۰، ۲۱-۱۷) و هیچ مقایسه‌ای در مورد میزان اثربخشی دوزهای مختلف این گیاه در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام نشده است؛ دلیل دیگر، نتایج ضد و نقیض دو مطالعه‌ی انجام‌شده روی نمونه‌ی انسانی است. بنابراین، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اثر دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرمی عصاره‌ی زیره‌ی سبز بر شاخص‌های حساسیت به انسولین (HOMA-IR و QUICKI، HOMA-B)، نمایه‌های پروفایل لیپیدی و نمایه‌های تن‌سنجی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ طراحی و اجرا شد.

## مواد و روش‌ها

این پژوهش یک کارآزمایی بالینی دو سو کور و کنترل‌شده با دارونماست که در کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ارومیه تأیید شد. تعداد بیماران در ابتدای مطالعه ۹۹ نفر بود که با احتساب ریزش نمونه‌ها و با استناد به تعداد آزمودنی‌ها در مطالعه‌ی تقی‌زاده و همکاران (۱۸)، روی ۹۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ که در مهرماه سال ۱۳۹۴ به درمانگاه بیمارستان امام خمینی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه مراجعه کردند، انجام شد. طول مدت مطالعه با استناد به مطالعه‌ی یادشده ۸ هفته بود و افرادی که قند خون ناشتای بالاتر از ۱۲۶ و کمتر از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر داشتند در آن شرکت کردند. توضیحات لازم در مورد اهداف مطالعه و روش کار و نیز شرایط ورود و خروج به مطالعه به‌وسیله‌ی پژوهشگر به نمونه‌ها ارائه شد و همه‌ی آنان رضایت‌نامه‌ی کتبی آگاهانه را تکمیل کردند.

۲ و ۳ هر بار یک پرل) مصرف کردند. از بیماران خواسته شد که رژیم معمول، فعالیت بدنی همیشگی و شرایط زندگی خود را در طول مطالعه تغییر ندهند. تمام شرکت‌کنندگان، از دو داروی گلیبنکلامید و متفورمین استفاده کردند. از انسولین خارجی نیز استفاده نکردند و از آنان خواسته شد که هرگونه تغییری در دوز داروها و یا نوع داروهایشان را گزارش کنند؛ در صورت هرگونه تغییری، از مطالعه خارج می‌شدند. پژوهشگر با تماس تلفنی انجام مداخله از سوی بیماران را پیگیری کرد.

پس از انتخاب نمونه‌ها، پرسش‌نامه‌های اطلاعات عمومی و یادآمد ۲۴ ساعته‌ی خوراک تکمیل شد. سپس وزن، قد و چین پوستی نمونه‌ها، به ترتیب، به وسیله‌ی ترازوی دیجیتالی با دقت ۱۰۰ گرم، متر نواری با دقت ۰/۱ سانتی‌متر و کالیپر اندازه‌گیری شد.

قد نمونه‌ها با متر نواری در حالت ایستاده و بدون کفش با دقت ۱/۱ سانتی‌متر و وزن افراد با لباس سبک بدون کفش و در حالت ناشتا به وسیله‌ی ترازو با دقت ۱۰۰ گرم اندازه‌گیری شد. BMI آنان با فرمول محاسبه شد. به علاوه، اطلاعات سن، جنس، سیگار کشیدن، وضعیت یائسگی، تاریخچه‌ی پزشکی و داروهای مصرفی آنان با پرسش‌نامه جمع‌آوری شد.

برای اندازه‌گیری ضخامت چین‌پوستی به‌عنوان نشانگر درصد چربی بدن از کالیپر استفاده شد. اساس کار کالیپر، مشابه میکرومتر است که فاصله‌ی بین دو نقطه را محاسبه می‌کند. با استفاده از انگشت شست و انگشت اشاره، یک چین از پوست و چربی زیرپوستی گرفته شد و برای جدا کردن از بافت عضلانی، بالا کشیده شد. دهانه‌ی کالیپر فشاری معادل  $310 \text{ g/cm}^2$  را در محل تماس با دو لایه‌ی پوست و بافت زیرپوستی اعمال می‌کند. محل‌های اندازه‌گیری شامل ناحیه‌ی عضله‌ی سه‌سر بازو، سوپراایلیاک و بالای ران بود. در این مرحله، درحالی‌که نمونه‌ی مورد مطالعه ایستاده بود، ۲ یا ۳ بار هر کدام از نواحی فوق در سمت راست بدن اندازه‌گیری شد.

معیارهای ورود نمونه‌ها به مطالعه عبارت بود از: تحت کنترل بودن از نظر وضعیت گلوکز و چربی خون، عدم تغییر در دوز دارو در طول مطالعه، دارا بودن برنامه‌ی دارویی واحد از نظر نوع داروهای مصرفی، عدم انسولین‌درمانی، عدم استعمال دخانیات و الکل، عدم ابتلا به بیماری‌های مزمن، عدم بارداری و شیردهی، عدم ورود نمونه‌های خانم به دوران یائسگی، عدم هورمون‌درمانی، عدم پیروی از رژیم‌های کاهش وزن و نیز عدم مکمل - درمانی با عصاره‌ی زیره‌ی سبز.

شرایط خروج از مطالعه شامل حساسیت به عصاره‌ی زیره - ی سبز، باردار شدن در طول مدت مطالعه، تغییر در دوز داروها در طول مدت مطالعه، ابتلا به یکی از بیماری‌های یادشده در طول مدت مطالعه و نیز عدم تمایل به ادامه‌ی همکاری بود.

نمونه‌های انتخاب‌شده به‌صورت تصادفی در سه گروه ۳۳ نفره قرار گرفتند؛ بدین‌صورت که پرسش‌نامه‌ها در ۳ دسته در اختیار مراجعه‌کنندگان قرار گرفت. هر دسته از پرسش‌نامه‌ها متعلق به یکی از ۳ گروه بود. سپس مراجعه‌کنندگان در درمانگاه، به ترتیب، وارد یکی از گروه‌های ۱، ۲ یا ۳ شدند. گروه ۱ مکمل ۱۰۰ میلی‌گرمی عصاره‌ی زیره‌ی سبز را دریافت کرد، گروه ۲ دریافت‌کننده‌ی مکمل ۵۰ میلی‌گرمی عصاره‌ی زیره‌ی سبز بود و گروه ۳ دارونما (پارافین خوراکی مشابه مکمل عصاره‌ی زیره‌ی سبز) را دریافت کرد. مکمل عصاره‌ی زیره‌ی سبز از شرکت باریج‌اسانس و دارونما از شرکت زهراوی تهیه شد. مکمل و دارونما از نظر شکل و رنگ ظاهری، مشابه یکدیگر بودند.

رژیم غذایی افراد، با استفاده از یادآمد تصویری ۲۴ ساعته‌ی خوراک در ابتدای مطالعه و سپس به‌طور مکرر در هفته‌های ۲، ۴ و ۶ مطالعه بررسی شد. داده‌های دریافت غذایی در نرم‌افزار Nutritionist IV نسخه‌ی ۱۵ تجزیه و تحلیل شد. نمونه‌ها مکمل خود را طی ۸ هفته پیش از وعده‌ی نهار و شام (گروه ۱ هر بار دو پرل و گروه

مانند سن، متغیرهای مورد بررسی پیش از مداخله و دریافت غذایی از آزمون من کووا استفاده شد. برای بررسی معنی داری دریافت‌های غذایی در طی ۴ بار اندازه‌گیری در طول دوره‌ی مداخله از روش تحلیل واریانس با اندازه‌های تکراری و آزمون‌های تعقیبی استفاده شد. سطح اطمینان تمام متغیرها ۹۵٪ در نظر گرفته شد. مقادیر معنی‌دار از لحاظ آماری با  $P < 0.05$  مشخص گردید.

### یافته‌ها

در این مطالعه، تعداد ۶۲ زن (۶۸/۹٪) و ۲۸ مرد (۳۱/۱٪) شرکت کردند. میانگین سنی کل افراد شرکت‌کننده  $47/33 \pm 6/36$  سال بود.

از لحاظ آماری در میانگین قد، وزن و سایر ویژگی‌های آنتروپومتریک افراد شرکت‌کننده در سه گروه، در مرحله‌ی پیش از مطالعه اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. میانگین وزن و BMI، پس از مداخله در ۸ هفته نیز در بین ۳ گروه اختلاف معنی‌دار نداشت (جدول شماره‌ی ۱ و ۲)؛ ولی پس از مصرف دوز ۱۰۰ و ۵۰ میلی‌گرمی مکمل در دو گروه در مقایسه با گروه شاهد، اندکی کاهش وزن (در مردان  $2/1 \pm 3/1$ ،  $1/1 \pm 1/6$  و  $2/1 \pm 0/8$ ، در زنان  $2/4 \pm 2/6$ ،  $2/3 \pm 1/1$  و  $1/0 \pm 2/9$  به ترتیب در گروه‌های مکمل ۱۰۰ میلی‌گرمی، مکمل ۵۰ میلی‌گرمی و شاهد) و کاهش BMI (در مردان  $0/7 \pm 1/1$ ،  $0/4 \pm 0/2$  و  $0/3 \pm 0/8$  و در زنان  $0/9 \pm 0/8$ ،  $0/7 \pm 0/4$  و  $0/1 \pm 0/4$ ) مشاهده شد. در تغییرات وزن و BMI بین دو گروه دریافت‌کننده‌ی مکمل ۱۰۰ میلی‌گرمی و مکمل ۵۰ میلی‌گرمی اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد.

طبق نتایج حاصل از پرسش‌نامه‌های یادآمد غذایی در طی مطالعه، از لحاظ مصرف کالری، کربوهیدرات، پروتئین و چربی هیچ‌گونه اختلاف معنی‌داری در بین ۳ گروه مشاهده نشد.

در سطح متغیرهای HOMA-IR و HDL، کلسترول تام پلاسما و TG با دریافت مکمل زیره‌ی سبز نسبت به ابتدای مطالعه در هر گروه اختلاف معنی‌داری مشاهده شد

در اولین مراجعه پس از ۱۲ ساعت ناشتایی جهت انجام آزمون بیوشیمیایی قند خون ناشتا، حساسیت به انسولین با شاخص QUICKI، HOMA-B، HOMA-IR و پروفایل لیپیدی خون (LDL-C، HDL-C، TC، VLDL و TG)، از شریان براکیال تمام افراد، ۱۰ سی‌سی خون گرفته شد. کیت‌های آزمایشگاهی مورد استفاده (گلوکز، LDL، HDL، TC و VLDL) از شرکت پارس‌آزمون تهیه شد. پس از نمونه‌گیری، افراد به صورت تصادفی در ۳ گروه یادشده قرار گرفتند.

در پایان هفته‌ی هشتم پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، مجدداً از شریان براکیال افراد هر گروه، جهت تکرار آزمایش‌های بیوشیمیایی ۱۰ سی‌سی خون‌گیری شد.

نمونه‌خون‌ها، در دمای  $70^{\circ}\text{C}$  تا زمان آنالیز، نگه‌داری شدند. LDL، HDL، VLDL، TG و TC با اتوآنالیز و قند خون به روش گلوکز اکسیداز اندازه‌گیری شد.

در این پژوهش از ۱۰۰ بیمار شرکت‌کننده، ۳ نفر به علت تغییر در دوز دارو، ۱ نفر به علت حساسیت دستگاه گوارش و ۶ نفر به علت عدم تمایل به همکاری، از مطالعه خارج شدند و ۹۰ نفر مطالعه را ادامه دادند. مشخصات افراد خارج‌شده از مطالعه با افراد باقی‌مانده در مطالعه تفاوت معناداری نداشت. داده‌ها به‌نرم افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ وارد و آنالیز شد. در این مطالعه مقدار کمتر از ۰/۰۵ به‌عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. تمام متغیرهای کمی به صورت  $\text{Mean} \pm \text{SD}$  و متغیرهای کیفی به صورت تعداد (درصد) گزارش شد. به منظور تعیین نرمال بودن داده‌ها از آزمون K-S استفاده شد. برای مقایسه‌ی میانگین پیش و پس از مداخله در داده‌های با توزیع نرمال، از آزمون Paired t-test و در داده‌های با توزیع غیرنرمال از آزمون ویلکاکسون استفاده شد. برای مقایسه‌ی میانگین‌ها در ۳ گروه از روش آنووا، برای مقایسه‌ی تفاوت‌های معنی‌دار بین هر یک از زوج میانگین‌ها از روش بونفرونی تی و برای تعدیل عوامل مخدوشگر

وزن بدن در رت‌های دیابتی، اثر نرمال داشت. پس از درمان با زیره‌ی سبز، حساسیت به انسولین با شاخص HOMA-IR به شکل معناداری افزایش یافت که با نتایج مطالعه‌ی کنونی هم‌راستاست. البته با وجود این که در مطالعه‌ی یادشده از زیره‌ی سبز و گلی بن‌کلامید جهت درمان در دو گروه متفاوت استفاده شده بود نتایج مقایسه‌ای تأثیر این دو عامل در رت‌ها ارائه نشد (۲۱). در مطالعه‌ای دیگر بر روی جانوران آزمایشگاهی، نتایجی مشابه پژوهش‌های فوق دیده شد. با دریافت زیره‌ی سبز در رت‌های دیابتی، شاخص‌های حساسیت به انسولین بهبود یافت که با مطالعه‌ی ما هم‌سوست. همچنین مشخص شد که افزایش سطح انسولین سرم بستگی به دوز مصرفی ترکیبات زیره‌ی سبز دارد (۱۹). نتیجه‌ی پژوهش ویلاتگاموا، بر روی رت‌های دیابتی، مشابه مطالعات یادشده بود؛ اما روی شاخص‌های فوق در رت‌های سالم تغییری مشاهده نشد (۲۳). مطالعه‌ی اردکانی روی رت‌ها، اثری مشابه سایر مطالعات نشان داد؛ بدین‌صورت که وزن، BMI و متغیرهای LDL، TG و CHOL کاهش و HDL نمونه‌ها افزایش معنی‌دار یافت. اما در این پژوهش‌ها، کوتاه بودن زمان مطالعه و مشخص نبودن بیماری دیابت و وضعیت قند خون در رت‌های مورد آزمایش و نیز عدم محدودیت میزان سطح گلوکز خون در رت‌های انتخابی می‌تواند از عوامل مخدوشگر مطالعات بوده و باعث اندکی تفاوت در نتایج باشد (۲۴).

بدین ترتیب، یافته‌های مطالعات روی جانوران آزمایشگاهی در مورد اثر زیره‌ی سبز بر شاخص‌های حساسیت به انسولین و پروفایل لیپیدی همانند نتایج حاصل از این مطالعه، معنادار بود؛ اما آثار آن‌ها بر شاخص‌های تن‌سنجی با مطالعه‌ی حاضر تفاوت داشت. ممکن است علت این تفاوت، کم بودن زمان مداخله در مطالعه‌ی حاضر و یا خطاهای احتمالی در مطالعات یادشده باشد. البته میزان تأثیر دوزهای مختلف زیره‌ی سبز در این مطالعات، ضدونقیض است. در مطالعات انجام‌شده بر روی انسان نیز،

(جدول شماره‌ی ۲). بر اساس آزمون آنووا و روش بونفرونی با دریافت مکمل ۱۰۰ میلی‌گرمی زیره‌ی سبز، سطح HDL پلاسما در مقایسه با مکمل ۵۰ میلی‌گرمی زیره، افزایش معنی‌داری یافت.

طبق یافته‌های این مطالعه، دریافت مکمل زیره‌ی سبز در مقایسه با گروه شاهد، هیچ‌گونه تأثیر معنی‌داری روی سطح VLDL، HOMA-B و QUICKI نداشت.

پس از تعدیل اثر متغیرهای پایه، یافته‌های فوق به‌جز در مورد TG ( $P=0/38$ )، HDL ( $P=67\%$ ) و HOMA-B ( $P=75\%$ ) معنی‌دار نبود. با تعدیل اثر عوامل مخدوشگر مانند سن و نمایه‌ی توده‌ی بدنی (BMI)، نتایج به‌دست‌آمده مشابه یافته‌های فوق بود و تنها ۳ متغیر TG ( $P=0/37$ )، HDL ( $P=76\%$ ) و HOMA-B ( $P=76\%$ ) در هر دو گروه دریافت‌کننده‌ی مکمل، تحت تأثیر عوامل مخدوشگر سن و BMI قرار گرفته بودند.

#### بحث

مطالعه‌ی حاضر نشان داد دریافت مکمل زیره‌ی سبز طی ۸ هفته در افراد مبتلا به دیابت، سبب کاهش HOMA-IR، TG، LDL و کلسترول تام پلاسما و افزایش مقدار HDL پلاسما می‌شود که جز در مورد تأثیر روی HDL در نتایج حاصل از دو دوز ۱۰۰ و ۵۰ میلی‌گرمی تفاوتی مشاهده نشد. همچنین نتایج نشان داد اثر دوز ۱۰۰ میلی‌گرمی روی سطح HDL سرم بیشتر از اثر دوز ۵۰ میلی‌گرمی آن است. نیز، در مقایسه با گروه شاهد، این مکمل روی متغیرهای آنتروپومتریک تأثیر چندانی نشان نداد. در این مطالعه دریافت مکمل زیره‌ی سبز، هیچ‌گونه اثر معنی‌داری روی مقادیر پلاسمایی VLDL، HOMA-B و QUICKI نداشت.

مطالعات مشابه تاکنون بیشتر روی جانوران آزمایشگاهی انجام شده چنان‌که اثر مکمل زیره‌ی سبز در رت‌های سالم و دیابتی بررسی شده است.

در یک مطالعه روی جانوران آزمایشگاهی، مشخص شد که مصرف مکمل زیره‌ی سبز در ۳ دوز مختلف به ازای

فرزند آن‌ها، باعث افزایش حساسیت به انسولین و بهبود پروفایل لیپیدی شد (۲۵). نتایج مطالعه‌ی بدر با مطالعه‌ی حاضر همسو بود که علت این امر ممکن است وجود تیموکینون به‌عنوان یکی از اجزای فعال در عصاره‌ی زیره‌ی سبز در مطالعه‌ی حاضر باشد که احتمالاً یکی از دلایل افزایش حساسیت به انسولین نیز هست.

در مطالعه‌ی حاضر، میزان کاهش وزن بعد از ۸ هفته تقریباً ۲ کیلوگرم بود. به‌هرحال، اگرچه این مقدار از کاهش وزن برای افراد چاق بسیار ناچیز است، اما پیشنهاد می‌شود که مکمل زیره‌ی سبز با افزایش فعالیت فیزیکی همراه شود تا نتیجه‌ی چشمگیرتری را در پی داشته باشد. از نقاط قوت این مطالعه، بررسی نمونه‌ی انسانی و مقایسه‌ی اثر دوزهای مختلف عصاره‌ی زیره‌ی سبز است. مدت‌زمان بررسی در این مطالعه ۸ هفته بود که ممکن است در مدت‌زمان بیشتر اثر مکمل روی عوامل مورد‌بحث بیشتر شود و یا در دوزهای کمتر تأثیر بهتر و بیشتری بگذارد.

### نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج این مطالعه و دیگر مطالعات، نتیجه‌گیری کلی، این است که عصاره‌ی زیره‌ی سبز می‌تواند به شکل معناداری بر بهبود پروفایل لیپیدی و حساسیت به انسولین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ تأثیر بگذارد و در نتیجه از عوارض این بیماری و هزینه‌های تحمیلی آن بر جامعه جلوگیری کند. گفتنی است که مکمل‌یاری در دوز ۱۰۰ میلی‌گرم در مطالعه‌ی حاضر، آثار به مراتب بزرگ‌تر و معنادارتری نسبت به دوز ۵۰ میلی‌گرم به‌خصوص بر روی هموگلوبین  $A_{1c}$  و TG ایجاد کرد.

### سپاس‌گزاری

این مطالعه بخشی از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی علوم تغذیه با کد ثبت IRCT۲۰۱۵۱۰۱۱۱۳۶۷۸N۹ در مرکز کارآزمایی‌های بالینی ایران بوده و تحت حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه و در مراکز درمانی آن دانشگاه انجام شد. از

یک مطالعه، مشابه مطالعه‌ی کنونی، روی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ با استفاده از پودر زیره‌ی سبز انجام شده بود (۱۷). در این مطالعه، اثر زیره‌ی سبز بر حساسیت به انسولین و نیز بهبود سطح LDL و TG در بیماران دیابتی تأیید شد اما در گروه کنترل، از داروی کاهنده‌ی قند خون و در گروه نمونه تنها از مکمل استفاده شده بود که می‌تواند در نتایج مطالعه مؤثر باشد. همچنین در این مطالعه کم بودن تعداد آزمودنی‌ها، شفاف نبودن روش نمونه‌گیری و شیوه‌ی مصرف مکمل یا پودر زیره‌ی سبز از عوامل محدودکننده بود که ممکن است باعث بروز خطا در نتایج شده باشد. در مطالعه‌ی دیگر، با بررسی اثر مکمل عصاره‌ی زیره‌ی سبز و اورلیستات بر شاخص‌های آنتروپومتریک، پارامترهای هموستاز گلوکز و پروفایل لیپیدی در افراد دچار اضافه‌وزن، در وزن و BMI نمونه‌ها کاهش معنی‌دار مشاهده شد. همچنین گلوکز خون ناشتا، سطح انسولین و HOMA-B کاهش یافت و در سطح QUICKI افزایش معنی‌دار دیده شد. در این مطالعه مکمل‌یاری با زیره‌ی سبز و اورلیستات، هیچ‌گونه تأثیر معنی‌داری را بر پروفایل لیپیدی و HOMA-IR نشان نداد (۱۸). نتایج این مطالعه از نظر سطح VLDL، TG و کاهش وزن مشابه مطالعه‌ی کنونی بود، اما نتایج آن‌ها از نظر HOMA-IR، HOMA-B، QUICKI، HDL، LDL، کلسترول تام پلاسما و نیز درصد چربی بدن ضدونقیض بود؛ در حالی که نتیجه‌ی مطالعه‌ی آندولا روی پروفایل لیپیدی در بیماران دیابتی مشابه نتایج مطالعه‌ی کنونی بود. در این مطالعه مکمل سبز در مقایسه با داروی گلیپیزاید، سبب کاهش معنی‌دار سطح LDL و افزایش معنی‌دار HDL سرم شد و روی VLDL تأثیر معنی‌داری را نشان نداد (۱۷).

در مطالعه‌ی بدر و همکاران، مشخص شد که استفاده از مکمل‌های غذایی دیابتی همراه با تیموکینون (یکی از اجزای فعال زیره) در حین حاملگی و شیردهی در رت‌های دیابتی، علاوه بر جلوگیری از گسترش ترکیبات دیابتی در

## همکاری شرکت‌کنندگان در این طرح، صمیمانه سپاس‌گزاری می‌شود.

جدول شماره‌ی (۱) ویژگی‌های تن‌سنجی نمونه‌ها در ۳ گروه دریافت‌کننده‌ی مکمل ۱۰۰ و ۵۰ میلی‌گرمی زیره‌ی سبز و دارونما قبل از مداخله و ۸ هفته بعد از آن (Mean±SD)

P	گروه دارونما ۱ (n=۳۰)		گروه مکمل ۵۰ میلی‌گرمی ۱ (n=۳۰)		گروه مکمل ۱۰۰ میلی‌گرمی ۱ (n=۳۰)		
	زن	مرد	زن	مرد	زن	مرد	
۰/۲۸	۷/۸±۱۶۴/۷	۱۰/۸±۱۶۷/۴	۷/۳±۱۶۷/۵	۷/۷±۱۶۳/۴	۹/۴±۱۶۹/۴	۵/۳±۱۶۷/۴	قد
۰/۶۹	۲/۱۰±۶/۷۱	۰/۱۲±۰/۷۲	±۱/۷۴ ۰/۱۱	۷/۶±۵/۷۲	۶/۸±۷۳/۷	۹/۵±۷۳/۷	وزن در ابتدای مطالعه (Kg)
۰/۷۲	۹/۹±۶/۷۰	۷/۱۲±۱/۷۱	±۹/۷۲ ۸/۱۰	۹/۶±۸/۷۱	۲/۷±۲/۷۱	۲/۱۰±۵/۷۱	وزن پس از مداخله (Kg)
۰/۱۱	۹/۲±۰/۱	۱/۲±۸/۰	۲/۳±۱/۱	۱/۱±۰/۶	۲/۶±۲/۴	۳/۱±۲/۱	تغییرات وزن (Kg)
۶۷/۰	۲/۵±۲۶/۳	۱/۹±۲۵/۴	۳/۰±۲۶/۳	۱/۸±۲۷/۱	۲/۲±۲۵/۷	۳/۸±۲۶/۳	شاخص توده بدنی (ابتدای مطالعه، kg/m <sup>2</sup> )
۰/۲۷	۲/۰±۲۵/۸	۲/۱±۲۵/۱	۳/۰±۲۵/۹	۱/۹±۲۶/۹	۲/۳±۲۵/۸	۳/۹±۲۵/۵	شاخص توده بدنی (پس از مداخله، kg/m <sup>2</sup> )
۰/۱۲	۱/۱±۰/۴	۰/۸±۰/۳	۰/۷±۰/۴	۰/۴±۰/۲	۰/۹±۰/۸	۱/۱±۰/۷	تغییرات شاخص توده بدنی
۰/۹۱	۹/۹±۳۱/۰	۱۱/۲±۲۲/۳	۱۲/۰±۲۸/۶	۱۰/۲±۳۳/۱	۱۲/۱±۲۵/۷	۱۵/۶±۳۱/۵	چربی بدن (%، ابتدای مطالعه)
۰/۸۸	۳۰/۲±۹/۲	۲۱/۹±۱۰/۸	۲۸/۲±۱۲/۲	۳۲/۷±۹/۷	۲۵/۶±۱۲/۱	۱۵/۷±۳۰/۸	چربی بدن (%، پس از مداخله)
۰/۷۶	۰/۷±۱/۴	۰/۳±۰/۶	۰/۳±۰/۷	۰/۳±۰/۷	۰/۱±۰/۴	۰/۶±۰/۹	تغییرات چربی بدن
۰/۹۱	۸۲/۳±۴/۷	۸۰/۷±۴/۰	۸۲/۰±۶/۲	۸۳/۴±۳/۶	۸۱/۸±۲/۸	۸۲/۹±۵/۷	دور کمر (ابتدای مطالعه، cm)
۰/۷۲	۸۱/۴±۴/۲	۸۰/۲±۳/۹	۸۱/۶±۶/۲	۸۳/۲±۳/۵	۸۱/۶±۳/۲	۸۱/۷±۶/۱	دور کمر (پس از مداخله، cm)
۰/۲۹	۰/۸±۱/۵	۰/۴±۰/۷	۰/۳±۰/۸	۰/۲±۰/۶	۰/۲±۰/۸	۱/۱±۱/۴	تغییرات دور کمر
۰/۲۰	۹۷/۱±۵/۴	۹۶/۰±۱/۴	۹۷/۷±۴/۲	۱۰۰/۳±۳/۹	۹۷/۹±۲/۱	۹۹/۲±۵/۰	دور باسن (ابتدای مطالعه، cm)
۰/۱۷	۹۶/۸±۵/۰	۹۶/۰±۱/۴	۹۷/۶±۴/۳	۱۰۰/۲±۴/۱	۹۷/۷±۲/۱	۹۹/۲±۵/۲	دور باسن (پس از مداخله، cm)
۰/۹۹	۰/۲±۰/۸	۰/۰±۰/۰	۰/۰±۰/۳	۰/۱±۰/۶	۰/۱±۰/۳	۰/۰±۰/۴	تغییرات دور باسن
۰/۲۹	۰/۸۴±۰/۰۲	۰/۸۴±۰/۰۴	۰/۸۳±۰/۰۵	۰/۸۳±۰/۰۳	۰/۸۳±۰/۰۲	۰/۸۳±۰/۰۴	ضخامت چین پوستی (ابتدای مطالعه، mm)
۰/۵۳	۰/۸۴±۰/۰۲	۰/۸۳±۰/۰۴	۰/۸۳±۰/۰۵	۰/۸۳±۰/۰۲	۰/۸۳±۰/۰۲	۰/۸۲±۰/۰۴	ضخامت چین پوستی (پس از مداخله، mm)
۰/۳۶	۰/۰±۰/۰	۰/۰±۰/۰	۰/۰±۰/۰	۰/۰±۰/۰	۰/۰±۰/۰	۰/۰±۰/۰	تغییرات ضخامت چین پوستی (mm)



جدول شماره (۲): مقایسه‌ی اثر دریافت مکمل بر متابولیسم انسولین و پروفایل لیپیدی قبل از مطالعه و ۸ هفته بعد از آن

متغیر	دریافت‌کننده مکمل ۱۰۰ گرمی (n=۳۰) (Mean±SD)			دریافت‌کننده مکمل ۵۰ گرمی (n=۳۰) (Mean±SD)			دریافت‌کننده‌ی دارونما (n=۳۰) (Mean±SD)			P <sup>2</sup>
	قبل	بعد	P <sup>1</sup>	قبل	بعد	P <sup>1</sup>	قبل	بعد	P <sup>1</sup>	
FBS (mg/dl)	± ۲۹/۱۹	± ۲۱/۸۶	۰/۰۰۱	± ۲۸/۰۳	± ۲۳/۰۱	*۰/۰۰۲	± ۳۱/۱۹	± ۳۲/۴۲	**۰/۰۴۶	**۰/۰۰
انسولین سرم (μunit/ml)	± ۱۷/۷۸	± ۱۰/۰۵	*۰/۰۰۱	± ۲/۰۰	± ۱/۶۱	**۰/۰۱۵	± ۲/۵۲	± ۲/۳۸	**۰/۰۰۳	**۰/۰۰
HOMA-IR	± ۰/۰۰۱	± ۰/۰۰۰۵	*۰/۰۰۲	± ۰/۰۰۱	± ۰/۰۰۱	**۰/۰۴۵	± ۰/۰۰۱	± ۰/۰۰۱	۰/۰۶۵	**۰/۰۰
HOMA-B	۲۹/۵±۷/۱	۳۰/۶±۷/۴	۰/۹۱۷	۲۸/۲±۵/۸	۲۷/۵±۵/۲	۰/۱۵۲	۲۶/۰±۸/۴	۲۶/۲±۸/۲	۰/۲۹۶	۰/۴۷
QUICKI	± ۰/۰۰۸	± ۰/۰۰۹	۰/۶۰۱	± ۰/۰۰۷	± ۰/۰۰۶	۰/۰۶۹	± ۰/۰۰۱	± ۰/۰۰۱	۰/۰۹۸	۰/۰۷
TG (mg/dl)	± ۴۰/۸	± ۵۷/۱	۰/۱۵۸	± ۳۷/۵	± ۳۷/۳	۰/۴۴۸	± ۵۶/۸	± ۴۷/۹	۰/۷۱۶	۰/۰۳
LDL-C (mg/dl)	± ۲۵/۹	± ۲۳/۳	۰/۰۰۳	± ۱۷/۱	± ۱۷/۶	***۰/۰۰۴	± ۱۴/۰	± ۲۰/۴۲	***۰/۰۴۰	**۰/۰۰
HDL-C (mg/dl)	۴۶/۹±۸/۱	۵۲/۴±۷/۱	***۰/۰۰۴	± ۱۱/۰	± ۹/۵	۰/۲۸۵	۵۵/۸±۸/۲	± ۱۰/۷	۰/۵۹۴	۰/۰۰۹
VLDL(mg/d )	± ۱۷/۰	± ۱۵/۷	***۰/۰۴۳	± ۲۴/۱	± ۲۰/۸	۰/۱۵۲	± ۲۲/۳	± ۲۱/۰	۰/۳۱۱	۰/۰۸
TC (mg/dl)	± ۳۱/۵	± ۲۸/۰	***۰/۰۲۳	± ۲۸/۸	± ۲۳/۱	***۰/۰۰۸	± ۲۵/۲	± ۲۹/۶	۰/۰۷۰	*۰/۰۰۲

HOMA-IR: homeostasis model of assessment-insulin resistance, HOMA-B: homeostatic model assessment-Beta cell function, QUICKI: quantitative insulin sensitivity check index, TG: Triglycerides (mg/dl), LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol (mg/dl), HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol (mg/dl), VLDL: very low density lipoprotein-cholesterol (mg/dl), TC: Total Cholesterol (mg/dl)

\*آزمون Paired T-Test

\*\*آزمون ANOVA

\*\*\* اختلاف معنی‌دار مشاهده شده بین گروه‌های ۱۰۰ میلی‌گرمی و دو گروه دیگر (گروه ۵۰ میلی‌گرمی و گروه دارونما بر اساس آزمون Homogenous tests همسان‌اند).



**References:**

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2006;29(1):43.
2. Esteghamati A, Khalilzadeh O, Anvari M, Meysamie A, Abbasi M, Forouzanfar M, et al. The economic costs of diabetes: a population-based study in Tehran, Iran. *Diabetologia*. 2009; 52(8):1520-7.
3. Barrett-Connor E. Diabetes and heart disease. *Diabetes Care*. 2003; 26(10): 2947-58.
4. Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. *Obesity research*. 2003;11(11):1278-89.
5. Farshchi A, Esteghamati A, Sari AA, Kebriaeezadeh A, Abdollahi M, Dorkoosh FA, et al. The cost of diabetes chronic complications among Iranian people with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2014;13(1):1.
6. Abdollahi M, Farshchi A, Nikfar S, Seyedifar M. Effect of chromium on glucose and lipid profiles in patients with type 2 diabetes; a meta-analysis review of randomized trials. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2013;16(1):99-114.
7. Chowdhury TA, Escudier V. Lesson of the week: Poor glycaemic control caused by insulin induced lipohypertrophy. *BMJ: British Medical Journal*. 2003; 327(7411): 383.
8. Matteucci E, Giampietro O. Oxidative Stress in Families of Type 1 Diabetic Patients Further evidence. *Diabetes Care*. 2001;24(1):167-8.
9. Kadish AH. Automation control of blood sugar a servomechanism for glucose monitoring and control. *American Society for Artificial Internal Organs Journal*. 1963; 9(1):363-7.
10. Kalaivani P, Saranya RB, Ramakrishnan G, Ranju V, Sathiya S, Gayathri V, et al. Cuminum cyminum, a dietary spice, attenuates hypertension via endothelial nitric oxide synthase and NO pathway in renovascular hypertensive rats. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2013;35(7):534-42.
11. Thippeswamy N, Naidu KA. Antioxidant potency of cumin varieties—cumin, black cumin and bitter cumin—on antioxidant systems. *European food research and technology*. 2005;220(5-6):472-6.
12. Patil SB, Takalikar SS, Joglekar MM, Haldavnekar VS, Arvindekar AU. Insulinotropic and  $\beta$ -cell protective action of cuminaldehyde, cuminol and an inhibitor isolated from *Cuminum cyminum* in streptozotocin-induced diabetic rats. *British Journal of Nutrition*. 2013; 110(08):1434-43.
13. Parthasarathy VA, Chempakam B, Zachariah TJ. *Chemistry of spices: CABI*; 2008.
14. Lee MW, Park JK, Hong JW, Kim KJ, Shin DY, Ahn CW, et al. Beneficial effects of omega-3 fatty acids on low density lipoprotein particle size in patients with type 2 diabetes already under statin therapy. *Diabetes & metabolism journal*. 2013;37(3):207-11.
15. Mugabo Y, Li L, Renier G. The connection between C-reactive protein (CRP) and diabetic vasculopathy. Focus on preclinical findings. *Current diabetes reviews*. 2010;6(1):27-34.
16. Mirza S, Hossain M, Mathews C, Martinez P, Pino P, Gay JL, et al. Type 2-diabetes is associated with elevated levels of TNF-alpha, IL-6 and adiponectin and low levels of leptin in a population of Mexican

- Americans: a cross-sectional study. *Cytokine*. 2012;57(1):136-42.
17. Andallu B, Ramya V. Antihyperglycemic, cholesterol-lowering and HDL-raising effects of cumin (*Cuminum cyminum*) seeds in type-2 diabetes. *Journal of Natural remedies*. 2007;7(1):142-9.
  18. Taghizadeh M, Memarzadeh MR, Asemi Z, Esmailzadeh A. Effect of the cumin *Cuminum L.* Intake on Weight Loss, Metabolic Profiles and Biomarkers of Oxidative Stress in Overweight Subjects: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2015;66(2-3):117-24.
  19. Dhandapani S, Subramanian VR, Rajagopal S, Namasivayam N. Hypolipidemic effect of *Cuminum cyminum L.* on alloxan-induced diabetic rats. *Pharmacological Research*. 2002;46(3):251-5.
  20. Shahnaz H, Hifza A, Bushra K, Khan J. Lipid studies of *Cuminum cyminum* fixed oil. *Pakistan journal of botany*. 2004;36(2):395-402.
  21. Jagtap A, Patil P. Antihyperglycemic activity and inhibition of advanced glycation end product formation by *Cuminum cyminum* in streptozotocin induced diabetic rats. *Food and chemical toxicology*. 2010; 48(8):2030-6.
  22. Esteghamati A, Meysamie A, Khalilzadeh O, Rashidi A, Haghazali M, Asgari F, et al. Third national Surveillance of Risk Factors of Non-Communicable Diseases (SuRFNCD-2007) in Iran: methods and results on prevalence of diabetes, hypertension, obesity, central obesity, and dyslipidemia. *BMC public health*. 2009;9(1):167.
  23. Willatgamuwa S, Platel K, Saraswathi G, Srinivasan K. Antidiabetic influence of dietary cumin seeds (*Cuminum cyminum*) in streptozotocin induced diabetic rats. *Nutrition Research*. 1998;18(1):131-42.
  24. Mohiti-Ardekani J, Akbarian Z, Piri-Ardekani MR, Mohiti-Ardekani A. Comparison of the Effects of *Cuminum Cyminum* and Sibutramine on Weight, Serum Leptin, Glucose and Lipids in Rat. *Iranian journal of diabetes and obesity*. 2012;4(2):74-8.
  25. Badr G, Mahmoud MH, Farhat K, Waly H, Al-Abdin OZ, Rabah DM. Maternal supplementation of diabetic mice with thymoquinone protects their offspring from abnormal obesity and diabetes by modulating their lipid profile and free radical production and restoring lymphocyte proliferation via PI3K/AKT signaling. *Lipids in health and disease*. 2013;12:37.

## The effect of various doses of green cumin extract supplement on metabolic syndrome factors in patients with diabetes type II: A Clinical Trial

Jafari S <sup>1</sup>, Mehdizadeh A <sup>2</sup>, Ghavamzadeh S <sup>\*1</sup>

- 1- MSc in Nutrition Sciences, Department of Nutrition, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.
- 2- Associate Professor of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.
- 3- Associate Professor of Nutrition Sciences, Department of Nutrition, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.
- 4- .

Received: 20 February, 2017 ;Accepted: 22 November, 2017

### Abstract

**Introduction:** In recent years, the effect of green cumin for the treatment of diabetes type II has been known in trials on laboratory animals. The purpose of this study was to evaluate the effect of 50 and 100 mg doses of green cumin essential oil on anthropometric measurements, glucose homeostasis parameters and lipid profile in patients with diabetes type 2.

**Methods:** This study was a double blind and placebo controlled clinical trial that was approved by ethics committee of Urmia University of Medical Sciences. In the present study, the subjects were divided into three groups after selecting the patients with diabetes type 2 from Imam Khomeini hospital's clinics randomly according to the inclusion criteria: the groups who consumed the 100 & 50 mg doses of alcoholic extract of cumin, and the placebo group (edible paraffin). Before and after 8 weeks intervention, anthropometric measurements (height, weight, body mass index and skinfold) and blood samples were taken. Then all of these data were analyzed by SPSS software (K-S test, paired T-test, ANOVA, bonferroni and MANCOVA).

**Results:** Results showed that the mean of fasting blood sugar (FBS), serum levels of insulin, HOMA-IR, LDL and total cholesterol in both supplement groups ( $P < 0.001$ ) reduced significantly, and the HDL increased significantly in comparison with placebo group.

**Conclusion:** This study indicated that Short-term daily supplementation green cumin extract -100 or 50 mg -in patients with diabetes type 2 during 8 weeks may reduce serum levels of insulin, blood glucose, total cholesterol and triglyceride.

**Keywords:** green cumin, type 2 diabetes, lipid profile, anthropometric measurements

\*Corresponding author: E.mail: Ghavamzadeh@hotmail.com