

Determination of the Effect of Iranian lavandula on Tremor in the Patients with Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial

Nastaran Majdinasab¹, Forogh Namjoyan², Golakeh Karimi³, Mohammad Mehravar⁴, Yadolah zarezadeh⁵, **Nasrin Abdi**⁶, Reza Bekhradi⁷

1. Professor, Neurology Department, Musculoskeletal Rehabilitation Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences. Ahvaz, Iran. ORCID ID: 0000-0001-5163-7210.

2. Assistant professor, Marine pharmaceutical Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences. Ahvaz, Iran. ORCID ID: 0000-0002-3171-479X.

3. Neurologist, Kurdistan University of Medical Sciences. Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0001-6872-5778.

4. Instructor, Department of Physiotherapy, School of Rehabilitation Sciences, Musculoskeletal Rehabilitation Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran. ORCID ID: 0000-0001-8834-6521.

5. Associate Professor, Social Determinants of Health Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0001-9311-0038.

6. Assistant Professor, Social Determinants of Health Research Center, Research Institute for Health development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran., (Corresponding Author) Tel: 087-33664658, Email: Abdi_nasrin@yahoo.com. ORCID ID: 0000-0003-4783-6019.

7. Barij Medicinal plants Research Center, Kashan, Iran. ORCID ID: 0000-0002-3000-6548.

ABSTRACT

Background and Aim: Tremor is one of the most debilitating common symptoms in the patients with multiple sclerosis (MS). Tremor can reduce patients' life quality and limit their daily activities. Considering the beneficial effects of lavandula on several neurologic disorders which have been confirmed in many studies, we decided to evaluate the effects of Iranian lavandula on tremor in MS patients.

Materials and Methods: This was a randomized double-blind clinical trial which included 30 patients with MS in Khuzestan Province from April 2017 to December 2018. The patients were divided randomly into intervention and control groups. Using goal positioning system (individual's hands), all the movements of hands and fingers were investigated during rest, posture 1, posture 2 and movement toward a specific target (kinetic) in the zero, 4th, and 8th weeks. Data collection tools were a questionnaire on tremor extracted from MDS_UPDRS questionnaire which is a comprehensive self-assessment questionnaire, a specific form of assessing EDSS, and a motion capture system. Data were converted into quantitative data by Matlab software and then analyzed.

Results: The Wilcoxon test demonstrated a significant difference among the three variables of POSTURE1, POSTURE 2, and kinetic in the group receiving the drug ($P < 0.05$). There has been no significant difference between the mean values for the rest position in the eighth week and before the treatment ($p = 0.063$). In the placebo group, we detected a significant difference in the kinetic variable ($p < 0.05$). Considering the POSTURE1 variable, the intensity of tremor after 8 weeks reduced more in the group receiving the drug than in the placebo group. No significant difference was detected among the other variables in regard to the reduction of the tremor intensity.

Conclusion: Data Analysis in the present study demonstrated that Iranian lavandula extract with the minimum dosage of 80 milligrams is effective in reducing the tremor in patients with MS and can be used alone or as an adjunct drug.

Keywords: Lavandula, Tremor, Multiple Sclerosis

Received: July 15, 2019

Accepted: March 4, 2020

How to cite the article: Nastaran Majdinasab, Forogh Namjoyan, Golakeh Karimi, Mohammad Mehravar, Nasrin Abdi, Yadolah zarezadeh, Reza Bekhradi. Determination of the effect of Iranian lavandula on tremor in the patients with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. SJKU. 2020;25(5):37-51.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and build upon the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

تعیین تاثیر گیاه اسطوخودوس ایرانی بر ترمور در بیماران مالتیپل اسکلروزیس: کار آزمایی شاهد دار تصادفی

نسترن مجدی نسب^۱، فروغ نامجویان^۲، گلکله کریمی^۳، محمد مهراور^۴، یدالله زارع زاده^۵، نسرین عیدی^۶، رضا بخردی^۷

۱. استاد، گروه بیماری های مغز و اعصاب، مرکز تحقیقات توانبخشی عضلانی و اسکلتی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران. کد ارکید: ۷۲۱۰-۵۱۶۳-۰۰۰۰-۰۰۰۱

۲. استادیار، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران. کد ارکید: ۴۷۹ X-۳۱۷۱-۰۰۰۰-۰۰۰۲

۳. نورولوژیست، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۵۷۷۸-۶۸۷۲-۰۰۰۰-۰۰۰۱

۴. مربی گروه فیزیوتراپی، دانشکده علوم توانبخشی، مرکز تحقیقات توانبخشی عضلانی و اسکلتی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران. کد ارکید: ۶۵۲۱-۸۸۳۴-۰۰۰۰-۰۰۰۱

۵. دانشیار، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۹۳۱۱-۰۰۰۳۸-۰۰۰۰-۰۰۰۱

۶. استادیار، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. (نویسنده مسئول)، تلفن: ۳۳۶۶۴۶۵۸-۰۸۷، ایمیل: Abdi_nasrin@yahoo.com، کد ارکید: ۶۰۱۹-۴۷۸۳-۰۰۰۰-۰۰۰۳

۷. مرکز تحقیقات گیاهان دارویی باریج اسانس، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران. کد ارکید: ۶۵۴۸-۳۰۰۰-۰۰۰۲-۰۰۰۰

چکیده

زمینه و هدف: ترمور یکی از علائم شایع ناتوان کننده در بیماری مالتیپل اسکلروزیس (MS) است که میتواند کیفیت زندگی را پایین آورده و فعالیتهای روزانه فرد را محدود کند. با توجه به اثبات اثرات مفید اسطوخودوس بر بسیاری از بیماری های نورولوژیک در مطالعات متعدد نوین، هدف از انجام این مطالعه تعیین تاثیر گیاه اسطوخودوس ایرانی بر ترمور در بیماران مالتیپل اسکلروزیس است.

مواد و روش ها: این مطالعه یک کار آزمایی بالینی تصادفی شده ی دوسوکور است که بر روی ۳۰ نفر از بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس استان خوزستان در بازه زمانی اردیبهشت ۱۳۹۶ تا آذر ۱۳۹۷ انجام شد. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه مداخله و کنترل تقسیم شدند.

با استفاده از سیستم موقعیت سنجی اهداف (دستان افراد) کلیه حرکات دست و انگشتان در چهار موقعیت استراحت (Rest) انگشتان، دو حالت وضعیتی POSTURE1 و POSTURE2 و حالت حرکت به سمت هدف مشخص (KINETIC)، در هفته های صفر، چهار و هشت مورد سنجش قرار گرفت. ابزار جمع آوری اطلاعات شامل پرسشنامه ی بخش ترمور از پرسشنامه ی جامع MDS-UPDRS، پرسشنامه ی خود ارزیابی، فرم مخصوص سنجش EDSS، سیستم Motion Capture system بود. داده ها توسط نرم افزار MatLab به صورت کمی درآمده و آنالیز شدند.

یافته ها: نتایج این مطالعه حاکی از اختلاف معنی دار در گروه دریافت کننده دارو برای سه متغیر POSTURE1، POSTURE2 و KINETIC بود ($P < 0.05$) بین میانگین Rest در هفته هشتم و قبل از شروع درمان اختلاف معنی دار نبوده است ($P = 0.063$). برای گروه دارونما، این اختلاف معنی دار تنها در متغیر KINETIC مشاهده شده است ($p < 0.05$). برای متغیر POSTURE1 میزان کاهش شدت ترمور بعد از ۸ هفته برای گروه دریافت کننده دارو بیشتر از گروه دارونما بوده است و برای متغیر های دیگر اختلاف آماری معناداری در کاهش شدت ترمور مشاهده نشد.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج آنالیز داده های این آزمون روغن گیاه اسطوخودوس ایرانی با حداقل دوز ۸۰ میلی گرم در کاهش ترمور بیماران ام اس موثر است و میتواند به عنوان داروی کمکی اضافه شونده یا به تنهایی مورد استفاده قرار گیرد.

واژگان کلیدی: اسطوخودوس، ترمور، مالتیپل اسکلروزیس

وصول مقاله: ۹۸/۴/۲۴ اصلاحیه نهایی: ۹۸/۹/۱۶ پذیرش: ۹۸/۱۲/۱۴

مقدمه

مالتیپل اسکلروزیس (Multiple Sclerosis) شایعترین بیماریست که توسط پروسه ای التهابی - میلین زدا ایجاد میشود. این بیماری سیستم عصبی مرکزی را درگیر میکند. اما اس یکی از علل اصلی منتهی به ناتوانی در بالغین جوان است. با توجه به اثر ناچیز این بیماری بروی کاهش طول عمر بیماران، پتانسیل ایجاد ناتوانی این بیماری برای سالیهای طولانی و عوارض اجتماعی-اقتصادی متعاقب آن قابل بحث و توجه است. (۱-۲). از علائم بالینی آن میتوان اختلال حسی، حرکتی، مخچه ای، اسفنکتری، اختلال مسیرهای حرکتی چشم، درگیری اعصاب کرانیال (خصوصا عصب بینایی) و درگیری شناختی را نام برد (۳). لرزش (Tremor) یکی از علائم شایع ناتوان کننده در مالتیپل اسکلروزیس است که میتواند کیفیت زندگی را پایین آورده و فعالیتهای روزانه فرد را محدود کند. ترمور یک مشکل شایع در بیماری ام اس است که طی مطالعات انجام شده در حدود ۲۵/۵ درصد از بیماران ام اس وجود داشته و در ۳ درصد آنها شدید و بعضا ناتوان کننده بوده است (۴-۶). شایعترین نوع ترمور در این بیماران ترمور فعالیتی (پوسچورال و اینتنشن) است و ترمور استراحت غیر معمولی می باشد. ترمور می تواند سر، گردن، طناب های صوتی، تنه و اندام ها را درگیر کند که البته بیشترین درگیری در بازوها است. ترمور زبان، فک و کام گزارش نشده است. شناخت پاتوفیزیولوژی دقیق ترمور در ام اس به علت مولتی فوکال بودن این بیماری دشوار است. درگیری مخچه، هسته های تالاموسی و هسته های قاعده ای از علل ذکر شده هستند (۷). گزینه های درمانی در این بیماران شامل درمان های مرسوم و رایج و درمان های مکمل و جایگزین (Complementary or Alternative Medicine) است (۸-۹).

داروهای استفاده شده جهت درمان ترمور شامل: ایزونیازید، برخی داروهای ضد تشنج مانند: پریمیدون، کاربامازپین، گاباپنتین و توپیرامات. کلونازپام، اندانسترون، دولاسترون،

گلو تتاماید، باکلوفن اینتراتکال و پروپرانولول است (۱). البته باید توجه داشت که به علت نیاز به دوز بالای این داروها جهت کنترل ترمور و در نتیجه عوارض جانبی ناشی از آن و نیز عدم موفقیت بارز این داروها، بسیاری از بیماران مصرف داروها را رها می کنند. در کل تدابیر درمانی متاسفانه موفقیت چشمگیری در درمان این عارضه نداشته اند (۴). طب جایگزین یا طب مکمل شامل انواع روشهای درمانی یا پیشگیری از بیماری است که روش و اثر بخشی آن با طب مرسوم یا بیولوژیک متفاوت است. در طب جایگزین پزشک بیمار را به عنوان یک کل درمان می کند و روی یک اختلال یا بیماری خاصی تمرکز ندارد. درمان با طب جایگزین روز به روز مقبولیت بیشتری پیدا می کند و تخمین زده می شود که از هر سه نفر یک نفر در طول عمر خود از این درمانها برای بیماریهای شایعی نظیر مشکلات کمر، سردرد، اضطراب و افسردگی استفاده کند (۱۰).

استفاده از طب مکمل و جایگزین در بیماریهای مزمن همچون پارکینسون، صرع و سرطان؛ امکان استفاده بالقوه از این روش را در بیماری مولتیپل اسکلروز مطرح می کند (۱۱-۱۳). اگر چه روش درمانی رایج در ام اس می تواند در کاهش دفعات عود، شدت بیماری و نیز کاهش پیشرفت بیماری موثر واقع گردد (۱۴). اما این روش به میزان کمی در درمان نشانه ها، بهبود عملکرد و کیفیت زندگی این افراد تاثیر گذار است و به همین علت این بیماران معمولا در جستجوی راههای مختلفی برای درمان خود بر می آیند (۱۵). مطالعات نشان می دهند که تا ۶۷ درصد بیماران مبتلا به ام اس از روش های مختلف طب مکمل و یا جایگزین استفاده میکنند (۱۶-۱۷) و در دهه اخیر استفاده از این روشها رو به افزایش است (۱۸-۱۹). میزان آنها عبارت اند از: طب گیاهی (۳۸/۴٪)، انرژی درمانی (۳/۴٪)، یوگا ۳ درصد، طب سوزنی (۲/۷٪)، مراقبه (۱/۳٪)، هیپنوتیزم (۱/۲٪) و هومیوپاتی (۰/۴٪) (۲۰).

یافته های مطالعات انجام شده در سالهای اخیر بیانگر اثربخشی برخی از ترکیبات گیاهی در بهبود بازسازی میلین و سرکوب فرایندهای التهابی است. (۲۱-۲۲) همچنین نتایج بسیاری از مطالعات حاکی از اثرات ضدالتهابی و انتی اکسیدانی و سایر ویژگی های مفید داروهای گیاهی به عنوان ترکیباتی طبیعی، بی خطر و قابل اطمینان برای درمان بیماری های سیستم عصبی است. (۲۳-۲۴). نتایج مطالعات قبلی بیانگر آن است که بیماران مبتلا به ام اس برای درمان و کنترل علائم بیماری خود علاقه مند به استفاده از ترکیبات گیاهی هستند (۲۴).. به عنوان مثال در کشور چین (طب گیاهی چینی) به طور گسترده ای مورد استفاده بیماران ام اس برای بهبود علائم بیماری آنهاست (۲۵). اثرات مفید طب گیاهی چینی در بیماری ام اس از طریق کاهش شدت این بیماری است که مواردی چون خواص آنتی اکسیدانی، اثرات بازدارندگی مرگ سلولی - anti-apoptotic ، اثرات ضدالتهابی و هدایت سلول های بنیادی موضعی در تبدیل شدن به سلولهای تولیدکننده میلین را دربرمیگیرد (۲۶). مدیریت ترمور از چالشهای جدی پزشکان است. در طب سنتی بسیاری از فرهنگ های ملل جهت درمان آن توصیه ها و درمانهایی ارائه شده است. یکی از مهمترین منابع علوم پزشکی در قرون وسطی کتاب قانون ابن سینا بوده که تا پایان قرن نوزدهم نیز در بسیاری از مدارس پزشکی تدریس شده است. در کتاب قانون ابن سینا لرزش به عنوان یک بیماری سیستم عصبی تعریف شده است که شامل همراهی یک سری حرکات غیر ارادی با حرکات ارادی فرد یا ایجاد این حرکات در حالت استراحت است (۲۷). در سالهای اخیر چندین مطالعه ی انسانی و حیوانی جهت ارزیابی و بررسی خواص درمانی اسطوخودوس باروش های نوین علمی انجام شده است. این مطالعات امکان احیاء استفاده از خواص درمانی اسطوخودوس در اختلالات نورولوژیک بر مبنای evidence-based medicine را قوت می بخشد (۲۸-۲۹). چندین مطالعه حیوانی انجام شده نشان دهنده ی اثر

ضد اضطراب، ضد درد، ضد تشنج، آرامبخشی و نوروپروتکتیو اسطوخودوس بوده است (۳۱-۳۳).

با توجه به اینکه طب سنتی دارای پشتوانه های تجربی فراوان از کشورها، فرهنگ و ادوار مختلف است، می تواند در برخی حیطه ها در کنار طب مدرن به درمان علائم صعب العلاج مانند ترمور کمک کند. به علاوه این درمانها طبیعی هستند و ممکن است عوارض جانبی کمتری نسبت به داروهای صناعی داشته باشند. که همین مسئله باعث پذیرش بهتر دارو از طرف بیمار می شود (۳۴).

ذکر تئوری های علت ترمور و توصیه های درمانی در طب سنتی فارسی و کتابهای داروشناسی دوران قرون وسطی از جمله کتاب قانون ابن سینا، منصوری فی طب رازی، الاقراض الطب جرجانی نشان می دهد که با بررسی و مطالعه ی این نسخ شاید بتوانیم به رویکردهای جدیدی در کنترل و درمان بیماری ها و شرایط دشوار مثل ترمور دست پیدا کنیم (۳۴).

با توجه به اثبات اثرات مفید اسطوخودوس بر بسیاری از بیماری های نورولوژیک در مطالعات متعدد نوین و نیز توجه به این مسئله که این گیاه حداقل از دوران قرون وسطی در درمان تشنج، افسردگی، میگرن، اضطراب، درد، ترمور و نیز جهت آرام بخشی، توسط ابن سینا و رازی توصیه شده (۳۵، ۲۸). همچنین تأیید بی خطر بودن نسبی این گیاه در مطالعات نوین، در درمان کوتاه مدت (۳۶-۳۸). هدف از انجام این مطالعه تعیین تاثیر گیاه اسطوخودوس ایرانی بر ترمور در بیماران مالتیپل اسکلروزیس است.

مواد و روش ها

این پژوهش یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده ی دوسوکور بود که در بازه زمانی اردیبهشت ۱۳۹۶ تا آذر ۱۳۹۷ انجام گرفت. جامعه پژوهش بیماران ام اس استان خوزستان که تحت حمایت انجمن ام اس استان هستند بود و محیط انجام پژوهش و آنالیز داده ها مرکز تحقیقات توانبخشی عضلانی- اسکلتی واقع در دانشکده توانبخشی

مثل آسم، دیابت، وجود سابقه حساسیت به اسطوخودوس و حمله‌ی بیماری طی یکماه اخیر بود.

نحوه تصادفی سازی افراد به گروه‌های مداخله و کنترل:

برای ۲۸ بیمار، تخصیص تصادفی براساس روش تشکیل بلوک‌های جای گشتی تصادفی ۴ تایی بود. ۲ بیمار دیگر هم به صورت تصادفی ساده در هر کدام از گروه‌های مداخله و کنترل قرار گرفتند.

نحوه کور سازی: افراد blind در این مطالعه شامل موارد ذیل هستند:

۱: پژوهشگر که با توجه به هم شکل بودن داروی اصلی و دارو نما اطلاعاتی در مورد اینکه چه بیماری کدامیک را دریافت می کند نداشت.

۲: افراد مورد مطالعه نیز با توجه به توضیح ذکر شده فوق در مورد اینکه کدامیک از گزینه‌های دارو/دارونما را دریافت می کنند اطلاعی نداشتند.

۳: کارشناس آنالیز کننده‌ی داده‌های سیستم حرکت سنجی نیز در مورد اینکه هر بیمار کدامیک از گزینه‌های دارو/دارونما را دریافت می کنند اطلاعی نداشت.

ابزار جمع آوری اطلاعات شامل پرسشنامه‌ی بخش ترمور از پرسشنامه‌ی جامع MDS-UPDRS (۳۹)، پرسشنامه‌ی خود ارزیابی، فرم مخصوص سنجش EDSS، سیستم Motion Capture system با هفت دوربین مادون قرمز Qualisys بود.

ابتدا پس از تعیین وقت قبلی برای هر بیمار، در بدو مراجعه (زمان صفر) از بیمار شرح حال، معاینه و تعیین EDSS بعمل می آمد. تنظیم مکان دقیق دوربینها توسط کارشناس مربوطه انجام شد. پس از ورود بیماران به محیط آزمایشگاه در مورد نحوه‌ی عملکرد سیستم، حسگرها و دوربین ها به بیمار توضیح داده شد. ضمن کنترل دما (۲۵ درجه) و سرو صدای محیط و نیز با پذیرایی شیرین از بیماران احتمال لرزش به علت گرسنگی یا افت احتمالی قند خون و یا القا ترمور به دلیل سرو صدا یا دمای نامناسب محیط، به حداقل رسید. ساعت کار آزمایشگاه از ۳ عصر به بعد (زمان

دانشگاه جندی شاپور اهواز بود. روش نمونه گیری به صورت نمونه گیری در دسترس از میان پرونده‌های بیماران انجمن ام اس خوزستان بود. با توجه به عدم وجود مطالعات مشابه، سعی شد با انجام یک مطالعه پایلوت حجم نمونه مورد نظر برای بررسی اثر بخشی مطالعه تخمین زده شود و برای این کار ۲۴ نفر انتخاب شدند که طی مطالعه، چهار نفر از مطالعه خارج شدند. (دو نفر به علت عدم تمایل به ادامه‌ی همکاری، یک نفر به دلیل حمله‌ی بیماری در زمان مطالعه و یک نفر به علت عارضه‌ی احتمالی دارو به صورت سوء هاضمه). براساس اثر بخش بودن نتیجه مطالعه در افراد وارد شده در مطالعه پایلوت و با در نظر گرفتن مشکلات لجستیکی برنامه و کاهش عوارض احتمالی مداخله مورد نظر سعی شد تعداد نمونه‌ها انتخاب شود طوری که تعداد نمونه‌های مورد بررسی توانایی نشان دادن اثربخشی مداخله را داشته باشند و از طرف دیگر هم با توجه اینکه مطالعه مذکور مداخله‌ای است، تعداد آزمودنی‌های بیشتر در صورت هر گونه عوارض احتمالی ناخواسته و دراز مدت ممکن است از نظر اخلاقی نقطه ضعفی بر بررسی اثر بخشی مداخله مذکور باشد. بر همین اساس حجم نمونه نهایی تعیین گردید. یعنی در نهایت تعداد ۳۰ نفر از بیماران که تمایل به شرکت در مطالعه داشتند انتخاب شدند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل داشتن بیماری اثبات شده‌ی ام اس با توجه به معاینات بالینی و سابقه بیماری، داشتن امتیاز EDSS بین ۲ تا ۵/۵، داشتن درمان دارویی ثابت و منظم در ۴ هفته گذشته، رضایت به عدم استفاده از داروهای جایگزین از ۷ روز قبل از شروع مداخله تا اتمام مداخله، عدم حضور در یک مطالعه دیگر به صورت همزمان و سن ۱۵ تا ۵۰ سال بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل سابقه مصرف الکل یا وابستگی به مواد، حاملگی یا شیردهی، اختلال در عملکرد کلیوی و/ یا کبدی، درمان با استروئیدها در طول یک ماه قبل از شروع مطالعه، داشتن بیماری نرولوژیک علاوه بر ام اس، بیماری قلبی عروقی یا بیماری‌های ریوی

تعطیلی دانشکده) بود که باعث شد در حین کار سکوت مناسبی برقرار باشد. با بیمار در مورد داشتن یا نداشتن اضطراب احتمالی صحبت شد و پس از اطمینان از آمادگی بیمار و پرکردن پرسشنامه ی (بخش ترمور از پرسشنامه ی (MDS-UPRS) بیمار با قرار گرفتن در حالت نشسته بروی صندلی راحت، حسگرهای آزمون که نشانگرهای بازتابنده ی مادون قرمز هستند، توسط چسب دوطرفه ی ضد انعکاس روی دست و انگشتان چسبانده شد. به بیمار چهار وضعیت متفاوت اندام های فوقانی جهت ثبت ترمور احتمالی، داده شد. این وضعیت ها شامل استراحت (REST)، حالت نگه داشتن وضعیت یک (POSTURE1)، نگه داشتن وضعیت دو (POSTURE2) و حرکت (KINETIC) ود. هر وضعیت ۲ تا ۴ بار تکرار می شد و زمان ثبت حرکت ۱۰ تا ۱۵ ثانیه بود. جهت کمی کردن میزان انواع ترمور به ثبت حرکت و لرزش های دست و انگشتان در حالت های مختلف آزمون نیاز بود. بهترین و دقیق ترین روش ثبت حرکات در حوزه ی کنترل حرکت، استفاده از سیستم های ثبت حرکت مبتنی بر تصویر است. در این مطالعه از یک سیستم ثبت حرکت مادون قرمز هفت دوربینه ساخت شرکت Qudisys سوئد استفاده شد. سیستم ثبت حرکت مختصات سه بعدی این نشانگر هدف و نشانگرهای روی انگشتان را در فضا و حین حرکت با دقت کمتر از ۱ میلی متر ثبت می کرد. فرکانس ثبت حرکات در این مطالعه ۲۰۰ هرتز در نظر گرفته شد. مختصات این نشانگرها برای آنالیز بیشتر به نرم افزاری که به همین منظور در محیط برنامه ی نرم افزاری MATLAB نوشته شده وارد شد. ابتدا مختصات حسگرها فیلتر شدند تا اثر نویزهای احتمالی از بین برود. سپس متغیر کمی کننده ی میزان هر کدام از انواع ترمور محاسبه شد. جهت محاسبه ی ترمور intention یا حرکت ابتدا زمان شروع و پایان حرکت نقطه به نقطه ی انگشت اشاره به سمت هدف تعیین شد. زمان شروع ترمور لحظه ای در نظر گرفته شد که سرعت حرکت نشانگر روی انگشت اشاره از ۵ درصد سرعت آن بیشتر می شود. در چنین لحظه ای پایان حرکت

یا رسیدن به هدف نیز لحظه ای که سرعت مذکور دوباره به زیر ۵ درصد مقدار بیشینه اش بر می گردد در نظر گرفته شد. بعد از تعیین زمان حرکت فاصله ی حسگر روی انگشت اشاره از خط فرضی واصل نقطه ی هدف و نقطه ای در فضا که انگشت اشاره پس از گذشت ۷۵ درصد زمان حرکت در آن قرار دارد محاسبه شد. در نهایت میانگین این فاصله ی فضایی بین ۸۵ تا ۹۵ درصد زمان حرکت به عنوان میزان متوسط ترمور Intention محاسبه گردید.

در مرحله بعد گروه مورد (۱۵ نفر) روغن اسطوخودوس به شکل کپسول ۸۰ میلی گرمی، روزانه به مدت ۸ هفته، و گروه کنترل (۱۵ نفر) کپسول دارو نما روزانه به مدت ۸ هفته دریافت کردند. بیماران در هر دو مرحله ابتدا در پایان هفته ی اول مصرف دارو/ دارونما از نظر شرایط بالینی و عوارض احتمالی به صورت تلفنی و به ترتیب پس از گذشت ۴ و ۸ هفته از شروع مصرف دارو به صورت حضوری پیگیری و ارزیابی شدند. در پایان هفته ی اول عوارض احتمالی دارو سوال شد. در پایان هفته ی ۴ و هفته ۸ مجدداً بیماران معاینه شده و از آنان شرح حال گرفته شد و در مورد عوارض احتمالی از بیمار سوال شد. همچنین EDSS محاسبه شده و فرم خود ارزیابی تکمیل شد. بیماران با سیستم آنالیز حرکت مورد ارزیابی قرار گرفتند. از خانمها در تمام مراحل یاد شده از وجود/عدم بارداری سوال شد. مرحله ی اصلی نیز دقیقاً طبق نحوه ی مرحله ی پایلوت انجام شد. اطلاعات بدست آمده از سیستم سنجش حرکت پس از آنالیز نهایی با نرم افزار MATLAB که دامنه ی ترمور را با دقت فراوان کمتر از یک میلی متر گزارش می داد پس از تبدیل به سانتی متر با استفاده از Tremor Research Group Scale درجه بندی (scaling) شد. برای تجزیه و تحلیل اطلاعات از آزمونهای من ویتنی یو و ویلکسون استفاده گردید. ابتدا نرمال بودن توزیع متغیرها با انجام تست k-S تست گردید. با توجه به نرمال نبودن توزیع هیچ یک از متغیرها داده ها در تمام مراحل از تست های ناپارامتری استفاده شد. ابتدا با

استفاده از آزمون ناپارامتری ویلکاکسون میزان شدت ترمور در هفته هشتم با شدت ترمور قبل از شروع درمان به تفکیک برای هر گروه محاسبه شد.

برای مقایسه میزان تغییرات شدت ترمور در پایان هشت هفته درمان و قبل از شروع درمان، بین دو گروه بیماران ام اس دریافت کننده گیاه اسطوخودوس و دریافت کننده دارو نما از آزمون من-ویتنی استفاده شده است.

از آزمون فریدمن برای مقایسه میانگین MDS در زمان های مختلف (قبل از شروع درمان، هفته ۴، هفته ۸) استفاده شد.

یافته ها

در این پژوهش ۳۰ نفر از بیماران ام اس مورد مطالعه قرار گرفتند. از میان اعضای نمونه آماری، ۸ نفر (۲۶/۷ درصد) را مردان و ۲۲ نفر (۷۳/۳ درصد) را زنان تشکیل می دهند که به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. میانگین سنی بیماران ۳۱/۷ و انحراف معیار ۹/۱۲ سال بوده است.

جدول ۱. ویژگی های بیماران حاضر در دو گروه دارو و دارو نما

متغیر	گروه آزمایشی (دارو) (n=15)	گروه کنترل (دارو نما) (n=15)	P-value
جنس	۴	۴	۱/۰۰۰
سن میانگین (انحراف معیار)	۳۱/۸	۳۱/۶	۰/۹۵۳
مدت زمان شروع بیماری میانگین (انحراف معیار)	۶/۸	۶/۱	۰/۶۱۰
بیماری همراه	۰	۰	۱/۰۰۰
ترمور غالب			۰/۳۴۳
لرزش در حالت فعالیت	۱۲	۱۲	
لرزش موقعیتی	۲	۱	
لرزش در حالت استراحت	۰	۲	
لرزش در حالت فعالیت (حرکت + وضعیتی)	۱	۰	
ترمور سر	۳	۱	۰/۵۹۸
ترمور صدا	۶	۱	*۰/۰۳۱
ترمور اندام های تحتانی	۵	۱	۰/۰۶۸
نوع MS			>۰/۰۵
R-R	۱۲	۱۴	
S-P	۳	۰	
P-P	۰	۰	
P-R	۰	۱	

صدا بود که به لحاظ فراوانی ۶ نفر در گروه دارو و ۱ نفر در گروه دارو نما وجود داشت که اختلاف معنی دار بود ($P=۰/۰۳۱$).

در بررسی ویژگی های بیماران دو گروه دریافت کننده دارو و دریافت کننده دارو نما هیچگونه اختلاف آماری بین ویژگی های دو گروه یافت نشد. تنها متغیر معنی دار ترمور

جدول ۲. مقایسه بین شدت ترمور هفتم و قبل از شروع درمان

گروه	متغیر	تعداد	میانگین	انحراف معیار	آماره Z	P-value
دارو	ترمور در حالت استراحت (قبل از درمان)	۱۵	۱/۵۷	۰/۷۳	-۱/۸۵۷	۰/۰۶۳
	ترمور در حالت استراحت (هفته هشتم)	۱۵	۱/۳۷	۰/۶۴		
دارونما	ترمور در حالت استراحت (قبل از درمان)	۱۵	۱/۸۳	۰/۵۹	-۱/۸۹۰	۰/۵۹
	ترمور در حالت استراحت (هفته هشتم)	۱۵	۱/۶۷	۰/۵۹		
دارو	ترمور وضعیتی ۱ (قبل از درمان)	۱۵	۲/۶۳	۰/۵۸	-۳/۰۰۰	۰/۰۰۳**
	ترمور وضعیتی ۱ (هفته هشتم)	۱۵	۲/۳۳	۰/۵۶		
دارونما	ترمور وضعیتی ۱ (قبل از درمان)	۱۵	۲/۲۳	۰/۳۷	-۱/۷۳۲	۰/۰۸۳
	ترمور وضعیتی ۱ (هفته هشتم)	۱۵	۲/۱۳	۰/۴۰		
دارو	ترمور وضعیتی ۲ (قبل از درمان)	۱۵	۲/۵۷	۰/۵۳	-۲/۴۹۹	۰/۰۱۴*
	ترمور وضعیتی ۲ (هفته هشتم)	۱۵	۲/۳۷	۰/۵۵		
دارونما	ترمور وضعیتی ۲ (قبل از درمان)	۱۵	۲/۱۷	۰/۵۲	-۰/۵۴۱	۰/۵۸۹
	ترمور وضعیتی ۲ (هفته هشتم)	۱۵	۲/۱۰	۰/۴۳		
دارو	ترمور در حالت حرکت (قبل از درمان)	۱۵	۲/۶۷	۰/۲۴	-۳/۰۰۰	۰/۰۰۳**
	ترمور در حالت حرکت (هفته هشتم)	۱۵	۲/۳۷	۰/۳۰		
دارونما	ترمور در حالت حرکت (قبل از درمان)	۱۵	۲/۶۷	۰/۳۶	-۲/۶۴۶	۰/۰۰۸*
	ترمور در حالت حرکت (هفته هشتم)	۱۵	۲/۴۳	۰/۳۷		

** اختلاف معنی دار در سطح ۰/۰۱

* اختلاف معنی دار در سطح ۰/۰۵

جدول ۳. میزان تغییرات شدت ترمور در پایان هشت هفته درمان و قبل از شروع درمان در دو گروه دریافت کننده دارو و دارونما.

متغیر	گروه	میانگین	انحراف استاندارد	Man-Whitney U	آماره Z	P-value
ترمور در حالت استراحت	دارو	-۰/۲۰	۰/۵۷	۱۱۰/۵۰	-۰/۱۰۷	۰/۹۱۵
	کنترل	-۰/۰۲۲	۰/۵۴			
ترمور وضعیتی ۱	دارو	-۱/۳۳	۱/۶۰	۶۷/۵۰	-۲/۱۹۸	۰/۰۴۱*
	کنترل	-۰/۳۹	۰/۵۹			
ترمور وضعیتی ۲	دارو	-۱/۳۲	۱/۷۵	۹۱/۵۰	-۱/۰۰۱	۰/۳۸۹
	کنترل	-۰/۵۲	۰/۷۱			
ترمور در حالت حرکت	دارو	-۰/۹۱	۰/۹۰	۹۷/۵۰	-۰/۷۲۰	۰/۵۳۹
	کنترل	-۰/۶۹	۱/۰۳			

* اختلاف معنی دار در سطح ۰/۰۵

برای هر سه متغیر دیگر میانگین در پایان هفته هشتم به طور معنی داری کاهش یافته است. ($P < ۰/۰۵$)

نتایج آزمون ویلکاکسون نشان می دهد که در گروه دریافت کننده دارو بین میانگین Rest در هفته هشتم و قبل از شروع درمان اختلاف معنی دار نبوده است ($P = ۰/۰۶۳$)

بوده ($P=0/08$) و برای سه متغیر دیگر اختلاف معنی داری بین میانگین هفته هشتم و قبل از شروع درمان وجود نداشته است. ($P>0/05$)

معنی دار بوده است. ($P=0/041$) اما اختلاف معنی دار بین میزان تغییرات متغیرهای ترمور در حالت استراحت، ترمور در حالت وضعیتی ۲ و ترمور در حالت حرکت دو گروه وجود نداشت.

در گروه دریافت کننده دارونما تنها برای متغیر ترمور در حالت حرکت میزان اختلاف بین هفته هشتم ($M=2/67$) و قبل از شروع درمان ($M=2/43$) یک اختلاف معنی دار نتایج آزمون نشان می دهد که بعد از گذشت ۸ هفته از آغاز درمان متوسط میزان کاهش متغیر ترمور وضعیتی ۱ در گروه دریافت کننده دارو ($M=1/33$) و در گروه کنترل این کاهش ($M=0/33$) بوده که این اختلاف از نظر آماری

جدول ۴. مقایسه خودارزیابی هفته چهارم و هفته هشتم بین دو گروه

متغیر	گروه	میانگین	انحراف استاندارد	Man-Whitney U	آماره Z	P-value
خود ارزیابی هفته ۴	دارو	۲/۸۰	۰/۸۶	۹۸/۰۰	-۰/۶۳۲	۰/۵۶۷
	کنترل	۲/۵۳	۱/۲۴			
خود ارزیابی هفته ۸	دارو	۲/۷۳	۱/۱۰	۱۰۳/۰۰	-۰/۴۰۸	۰/۶۸۳
	کنترل	۲/۶۷	۱/۵۴			
میزان تغییر	دارو	-۰/۰۶۶	۰/۸۰	۹۱/۵۰	-۰/۰۸۰	۰/۹۳۶
	کنترل	۰/۱۳۳	۱/۰۶			

است ($P=0/785$) و ($P=0/680$). همچنین اختلاف میزان خودارزیابی بیمار در هفته چهارم و هفته ۸ بین دو گروه معنی دار نبود. ($P=0/567$) و ($P=0/936$).

نتایج آزمون ویلکاکسون نشان داد که در گروه دریافت کننده دارو و گروه دریافت کننده دارونما اختلاف بین خود ارزیابی هفته هشتم و قبل از شروع درمان معنی دار نبوده

جدول ۵. مقایسات زوجی برای بررسی اختلاف معنی دار بین میانگین MDS در گروه دارو

گروه (I)	گروه (J)	P-value
قبل از آزمون	هفته ۴	$<0/001^{**}$
قبل از آزمون	هفته ۰۰۱۸	$<0/0018$
هفته ۴	هفته ۰۰۱۸	$<0/0018$

** اختلاف معنی دار در سطح ۰/۰۱

* اختلاف معنی دار در سطح ۰/۰۵

دارو است ($P<0/001$) در گروه دریافت کننده دارونما این اختلاف معنی دار نبود ($P=0/097$)

نتایج آزمون فریدمن نشان دهنده وجود اختلاف معنی دار بین میانگین MDS در سه زمان در گروه دریافت کننده

جدول ۶. میزان تغییرات MDS

متغیر	گروه	میانگین	انحراف استاندارد	Man-Whitney U	آماره Z	p-value
تغییرات هفته ۴ نسبت به قبل از شروع درمان	دارو	-۰/۴۷	۰/۵۲	۷۵/۰۰	-۱/۹۵۹	۰/۰۴۹*
	کنترل	-۰/۱۳	۰/۳۵			
تغییرات هفته ۸ نسبت به هفته ۴	دارو	-۰/۳۳	۰/۴۹	۸۲/۵۰	-۱/۷۹۵	۰/۰۷۳*
	کنترل	-۰/۰۷	۰/۲۶			
تغییرات هفته ۸ نسبت به قبل از شروع درمان ع درمان	دارو	-۰/۸۰	۰/۴۱	۴۵/۰۰	-۳/۲۳۱	۰/۰۰۱**
	کنترل	-۰/۲۰	۰/۴۱			

** اختلاف معنی دار در سطح ۰/۰۱

* اختلاف معنی دار در سطح ۰/۰۵

معناداری در کاهش شدت ترمور مشاهده نشد. با توجه به نتایج آنالیز داده های این مطالعه روغن گیاه اسطوخودوس ایرانی با حداقل دوز ۸۰ میلی گرم در کاهش ترمور بیماران ام اس موثر است و میتواند به عنوان داروی کمکی اضافه شونده یا به تنهایی مورد استفاده قرار گیرد.

در سالهای اخیر چندین مطالعه ی انسانی و حیوانی جهت ارزیابی و بررسی خواص درمانی اسطوخودوس که در طب سنتی استفاده می شده- با روش های نوین علمی انجام شده است. این مطالعات امکان احیاء استفاده از خواص درمانی اسطوخودوس در اختلالات نورولوژیک بر مبنای evidence-based medicine را قوت می بخشد (۲۸-۲۹). تاثیر گیاه اسطوخودوس بر ترمور تاکنون مورد بررسی قرار نگرفته است اما بررسی نتایج مطالعات انجام شده بر روی انسان و حیوان حاکی از اثربخشی این گیاه در درمان بیماری های مختلف بوده است. چندین مطالعه حیوانی انجام شده نشان دهنده ی اثر ضد اضطراب، ضد درد، ضد تشنج،

نتایج آزمون نشان می دهد که بعد از گذشت ۸ هفته از آغاز درمان متوسط میزان کاهش MDS در گروه دریافت کننده دارو ($M=0/8$) و در گروه کنترل این کاهش ($M=0/2$) بوده که اختلاف بین دو گروه معنی دار بوده است. ($P=0/001$)

بحث

نتایج این مطالعه بیانگر اختلاف معنی دار در گروه دریافت کننده دارو برای سه متغیر ترمور وضعیتی ۱، ترمور وضعیتی ۲ و ترمور در حالت حرکت بود. بین میانگین استراحت در هفته هشتم و قبل از شروع درمان اختلاف معنی دار نبوده است. برای گروه دارونما، این اختلاف معنی دار تنها در متغیر ترمور در حالت حرکت مشاهده شده است. صرفاً برای متغیر ترمور وضعیتی ۱ میزان کاهش شدت ترمور بعد از ۸ هفته برای گروه دریافت کننده دارو بیشتر از گروه دارونما بوده است و برای متغیر های دیگر اختلاف آماری

آرامبخشی و نوروپروتکتیو اسطوخودوس بوده است. اثر اسطوخودوس به عنوان ضد اضطراب در مقایسه با کلردیازپوکساید به عنوان ضد اضطراب مرجع در رت ها مقایسه شده، که اثر مشابه داشته اند (۴۰). فعالیت بی حسی موضعی اسطوخودوس و مشتقات آن به صورت INVIVO و INVITRO، در مطالعات حیوانی گزارش شده است (۴۱). تجویز خوراکی یا استنشاقی اسطوخودوس به صورت قابل توجهی درد حرارتی و شیمیایی را بدون شواهدی از عوارض جانبی سیستم اعصاب مرکزی در موشهای بالغ کاهش داده است. به نظر می رسد در اثر ضد دردی لاوندرا (اسطوخودوس) سیستم های انتقال عصبی اوپیوئیدریک و کولینرژیک موثر باشند. تجویز نالوکسان و نیز بلوک رسپتورهای موسکارینی و نیکوتینی باعث جلوگیری از اثر ضد دردی اسطوخودوس می شود (۴۲). عصاره ی هیدروالکلیک اسطوخودوس در تشنج باعث جلوگیری از شروع، کوتاه کردن طول مدت و شدت حملات تشنجی القا شده توسط مواد شیمیایی در مدل های موش شده است (۴۳) و نیز استنشاق اسطوخودوس از تشنج ناشی از پنتینیل ترازول، نیکوتین یا الکتروشوک در موشها جلوگیری کرده است (۴۴).

این گیاه اثر محافظتی از سیستم عصبی در شرایط ایسکمی در بررسی مغز موشها داشته و به طور قابل توجهی شاخص نقص عصبی، اندازه انفارکت و آسیب سلولهای عصبی را کاهش داده که احتمالاً مرتبط با اثر ضد اکسیدانی آن است (۴۵). اسطوخودوس در چندین مطالعه انسانی نیز بکار برده شده است. در ۳ مورد کلینیکال ترایال اثر بخشی اسطوخودوس خوراکی (silexan) با دوز ۸۰ میلی گرم روزانه بروی اختلالات اضطرابی (mixed anxiety disorder, Generalized anxiety disorder) و نیز آرتیاسون و بیقراری (در مقایسه با پلاسبو بیشتر بوده است و اختلال خواب و کیفیت زندگی را نیز افزایش داده است (۴۶-۴۸)). در سه مطالعه دیگر نیز اثر آن بر اضطراب

بیماران بخش مراقبتهای ویژه، همودیالیز و در زنان پرخطر زایمان کرده طی ۴ هفته درمان بررسی شده، که موثر گزارش شده است (۴۸-۵۰). البته مطالعه ای دیگر نشان داده که به نظر می رسد خاصیت ضد اضطرابی اسطوخودوس در افراد با شدت اضطراب کم موثر بوده و این اثر بخشی شاید قابل تعمیم به انواع شدید اضطراب نباشد (۵۱).

در مطالعه ای دیگر اثر ضد افسردگی تجویز اسطوخودوس همراه با ایمی پرامین در مقایسه با ایمی پرامین به تنهایی در بیماران سرپایی بررسی شده که نتایج حاکی از این بوده که همراهی ۲ دارو موجب اثر بیشتر و سریعتر در درمان علائم افسردگی شده است. به نظر می رسد برخی بیماری های نورولوژیک که با تغییرات نوار مغز همراه هستند (مانند تشنج) ممکن است از آروماتراپی لاوندرا (اسطوخودوس) سود ببرند (۵۲-۵۳). اسطوخودوس همچنین به عنوان یک درمان طبیعی عالی جهت بهبود کیفیت خواب و در درمان بی خوابی نامبرده شده است. در مطالعات متعدد انجام شده این گیاه باعث بهبود کیفیت خواب در ۱۵ دانش آموز سالم (۵۴) شصت و چهار بیمار بیمار ایسکمی قلبی (۵۵) و سی و چهار خانم میانسال با مشکل بیخوابی (۵۶) شده است. به نظر می رسد عصاره ی روغن لاوندرا یک درمان موثر و بی خطر در درمان حمله حاد سردرد میگرنی باشد. مطالعه ای در همین زمینه بروی ۴۷ بیماری که حملات سردرد میگرنی داشتند، کاهش قابل توجه شدت درد و علائم همراه را ۱۵ دقیقه پس از استنشاق روغن اسطوخودوس گزارش کردند (۵۷). چندین تن از پزشکان قرون وسطی از اسطوخودوس جهت تعدیل خلق استفاده کرده اند (۲۸ و ۵۲ و ۵۷ و ۵۸).

استفاده از اسطوخودوس خوراکی به میزان ۸۰ میلی گرم یکبار در روز به مدت ۶ هفته در بیماران نورااستنی یا اختلال روانی پس از آسیب، بهبود قابل توجهی در وضعیت سلامت ذهنی عمومی و کیفیت زندگی شان نشان داده است (۵۹).

مالیدنی و آروماتراپی) در حقیقت از نظر اثر بخش بودن با شواهد قوی حمایت نمی شوند.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج آنالیز داده های این آزمون روغن گیاه اسطوخودوس (لاوند) ایرانی با حداقل دوز ۸۰ میلی گرم در کاهش ترمور بیماران ام اس موثر است و می تواند با توجه به عوارض قابل اغماض آن در این مطالعه و سایر مطالعات به عنوان داروی کمکی اضافه شوند یا به تنهایی مورد استفاده قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

نتایج پژوهش حاضر بیانگر آن است که درمان کوتاه مدت با اسطوخودوس نسبتاً بی خطر است. بهر حال گزارشاتی از عوارض جانبی آن وجود دارد. ژنیکوماستی که پس از قطع مصرف اسطوخودوس برطرف شده است و تهوع و سوء هاضمه از جمله این عوارض هستند (۶۰). استفاده از این دارو در حاملگی، شیردهی و افراد با سابقه ی حساسیت به اسطوخودوس ممنوع است (۶۱-۶۳). این گیاه پتانسیل سوء مصرف ندارد. شواهد استفاده از فرم خوراکی اسطوخودوس امید بخش بوده، بهر حال تا هنگامی که مطالعات مستقل با داده های پیگیرانه طولانی مدت پدیدار شود، غیر قاطع باقی می ماند (۶۴). سایر روش های استفاده از این گیاه (استنشاقی،

منابع

1. Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC, eds. Bradley's Neurology in Clinical Practice. 6th Edition, Vol. I: Principles of Diagnosis and Management, Vol. II: Neurological Disorders. Elsevier Saunders. 2012:2544.
2. Solaro C, Ponzio M, Moran E, et al. The changing face of multiple sclerosis: Prevalence and incidence in an aging population. Mult Scler 2015; 21:1244-50.
3. Marrie RA. Comorbidity in multiple sclerosis: implications for patient care. Nat Rev Neurol 2017; 13:375-82.
4. Mostert J, Heersema D, De Keyser J. Tremor in multiple sclerosis. J Neurol (2007) 254:133-145.
5. Koch M, Mostert J, Heersema D, De Keyser J. Tremor in multiple sclerosis. J Neurol. 2007;254(2):133-145.
6. Alusi SH, Glickman S, azizi TZ, et al. Tremor in multiple sclerosis, Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 1999;66:131-134.
7. Rinker JR, Salter AR, Walker H, Amara A, Meador W, Cutter GR. Prevalence and characteristics of tremor in the NARCOMS multiple sclerosis registry: a cross-sectional survey. BMJ Open. 2015;5(1): e006714. Published 2015 Jan 8. doi:10.1136/bmjopen-2014-006714.
8. Yadav V, Bever C Jr, Bowen J, Bowling A, Weinstock-Guttman B, Cameron M, et al. Summary of evidence-based guideline: Complementary and alternative medicine in multiple sclerosis: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2014;82(12):1083-92.
9. Esmonde L, Long AF. Complementary therapy uses by persons with multiple sclerosis: benefits and research priorities. Complement Ther Clin Pract. 2008 Aug;14(3):176-84.
10. Mirzai V, Saiadi A, Heydarinasab M. [Knowledge and attitude of Rafsanjan physicians about complementary and alternative medicine]. Tabebe shargh. 2011; 13(6):20-24. Persian
11. Apel-Neu A, Zettl UK. Complementary and alternative medicine in multiple sclerosis. J Neurol. 2008;255: 6:82-6.
12. Agyare C, Spiegler V, Asase A, Scholz M, Hempel G, Hensel A. An ethnopharmacological survey of medicinal plants traditionally used for cancer treatment in the Ashanti region, Ghana. J Ethnopharmacol 2018; 212:137-52. doi: 10.1016/j.jep.2017.10.019
13. Dehghan-Shahreza F, Beladi-Mousavi SS, Rafieian-Kopaei M. Medicinal plants and diabetic kidney disease; an updated review on the recent findings. Immunopathol Persa 2016;2(1): 40.

14. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Jr., Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology*. 2002 Jan 22;58(2):169-78.
15. Freeman JA, Thompson AJ, Fitzpatrick R, Hutchinson M, Miltenburger C, Beckmann K, et al. Interferon-beta1b in the treatment of secondary progressive MS: impact on quality of life. *Neurology*. 2001; 57(10):1870-5.
16. Apel-Neu A, Zettl UK. Complementary and alternative medicine in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2008;255 (6):82-6.
17. Nayak S, Matheis RJ, Schoenberger NE, Shiflett SC. Use of unconventional therapies by individuals with multiple sclerosis. *Clin Rehabil*. 2003;17(2):181-91.
18. Kim S, Chang L, Weinstock-Guttman B, Gandhi S, Jakimovski D, Carl E, et al. Complementary and alternative medicine usage by multiple sclerosis patients: Results from a prospective clinical study. *J Altern Complement Med* 2018;24(6):596-602. doi: 10.1089/acm.2017: 20;68.
19. Dayapoglu N, Tan M. Use of complementary and alternative medicine among people with multiple sclerosis in eastern turkey. *Neurology Asia* 2016;21(1):63-71.
20. Seddighi Zh, Mafton F, Moshrafi M. [Knowledge and insight to complementary medicine and the rate of the service population of Tehran, monitoring]. *Payesh*. 2005. 3(4): 279-89.
21. Mohajeri M, Sadeghizadeh M, Najafi F, Javan M. Polymerized nano-curcumin attenuates neurological symptoms in eae model of multiple sclerosis through down regulation of inflammatory and oxidative processes and enhancing neuroprotection and myelin repair. *Neuropharmacology* 2015; 99:156-67. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.07.013
22. Piao Y, Liang X. Chinese medicine in diabetic peripheral neuropathy: Experimental research on nerve repair and regeneration. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012:191632. doi: 10.1155/2012/191632.
23. Kaplan M, Mutlu EA, Benson M, Fields JZ, Banan A, Keshavarzian A. Use of herbal preparations in the treatment of oxidant-mediated inflammatory disorders. *Complement Ther Med* 2007;15(3):207-16. doi: 10.1016/j.ctim.2006.06.005
24. Olsen SA. A review of complementary and alternative medicine (CAM) by people with multiple sclerosis. *Occup Ther Int* 2009;16(1):57-70. doi: 10.1002/oti.266
25. Miller RE. An investigation into the management of the spasticity experienced by some patients with multiple sclerosis using acupuncture based on traditional chinese medicine. *Complement Ther Med* 1996;4(1):58-62. doi: 10.1016/S0965-2299(96)80058-6
26. Song L, Zhou QH, Wang HL, Liao FJ, Hua L, Zhang HF, et al. Chinese herbal medicine adjunct therapy in patients with acute relapse of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med* 2017; 31:71-81.
27. Avicenna (1999). *The Canon of Medicine (al-Qānūn fī'l-ṭibb)*, vol. 1. Laleh Bakhtiar (ed.), Oskar Cameron Gruner (trans.), Mazhar H. Shah (trans.). Great Books of the Islamic World. ISBN 978-1-871031-67-6.
28. Vakili N, Gorji A. Psychiatry and psychology in medieval Persia,” *Journal of Clinical Psychiatry*. 2006;67(12): 1862–1869.
29. Gorji A, Khaleghi Ghadiri M. History of epilepsy in Medieval Iranian medicine,” *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2001;25(5): 455–461.
30. Gorji A, Ghadiri, M. History of headache in medieval Persian medicine,” *Lancet Neurology*. ۲۰۰۲;1(8):510-515.
31. Buchbauer G, Jirovetz L, Jagger W, H. Dietrich, and C. Plank, “Aromatherapy: evidence for sedative effects of the essential oil of lavender after inhalation,” *Zeitschrift fur Naturforschung*. 1991;46(11-12): 1067–1072.
32. Kashani M, STavirani, M. R, Talaei S, Salami M. Aqueous extract of lavender (*Lavandula angustifolia*) improves the spatial performance of a rat model of Alzheimer’s disease,” *Neuroscience Bulletin*. 2011;27(2): 99–106.

33. Lis-Balchin M, Hart S. Studies on the mode of action of the essential oil of lavender (*Lavandula angustifolia* P. Miller). *Phytotherapy Research*. 1999; 13: 540–542.
34. Zargaran A, Zarshenas M, Mehdizadeh A, Mehdizadeh A. Management of Tremor in Medieval persia *Journal of the History of the Neurosciences*. 2013; 22:53–61.
35. Xu F, Uebaba K, Ogawa H et al. Pharmacophysiopsychologic effect of ayurvedic oil-dripping treatment using an essential oil from *Lavandula angustifolia*, *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2008;14(8): 947–956.
36. Henley D. V, Lipson N, Korach, KS, Bloch CA. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils,” *New England Journal of Medicine*. ۲۰۰۷;356(5): 479–485.
37. Brandˆao F. M. Occupational allergy to lavender oil,” *Contact Dermatitis*. 1986;15(4): 249–250.
38. Sugiura M, Hayakawa R, Kato Y, Sugiura K, Hashimoto R. Results of patch testing with lavender oil in Japan,” *Contact Dermatitis*. 2000;43(3): 157–160.
39. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Alvarez-Sanchez M, Arakaki T, Bergareche-Yarza A, Chade A, Garretto N, Gershanik O, Kurtis MM, Martinez-Castrillo JC, Mendoza-Rodriguez A, Moore HP, Rodriguez-Violante M, Singer C, Tilley BC, Huang J, Stebbins GT, Goetz CG. Expanded and independent validation of the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS). *J Neurol*. 2013;260(1):228–36.
40. Umezu T. Behavioral effects of plant-derived essential oils in the Geller type conflict test in mice,” *Japanese Journal of Pharmacology*. 2000;83(2): 150–153.
41. Lim W. C, Seo J. M, Lee C. I, Pyo H. B, Lee, B. C. Stimulative and sedative effects of essential oils upon inhalation in mice,” *Archives of Pharmacal Research*. 2005;28(7): 770–774.
42. Buchbauer G, Jirovetz L, Jˆager W, Dietrich H, Plank C. Aromatherapy: evidence for sedative effects of the essential oil of lavender after inhalation. *Zeitschrift fur Naturforschung*. 1991;46(11): 1067–1072.
43. Kashani M. S, Tavirani M. R, Talaei S. A, Salami M. Aqueous extract of lavender (*Lavandula angustifolia*) improves the spatial performance of a rat model of Alzheimer's disease,” *Neuroscience Bulletin*. 2011;27(2): 99–106.
44. Lis-Balchin M., Hart S. Studies on the mode of action of the essential oil of lavender (*Lavandula angustifolia* P. Miller),” *Phytotherapy Research*. 1999;13: 540–542.
45. Silva Brum L. F, Elisabetsky E, Souza D. Effects of linalool on [3H] MK801 and [3H] muscimol binding in mouse cortical membranes,” *Phytotherapy Research*. 2001;15(5):422–425.
46. Kasper S, Gastpar M, Mˆuller W. E. et al. Efficacy and safety of silexan, a new, orally administered lavender oil preparation, in subthreshold anxiety disorder—evidence from clinical trials,” *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2010;160(21): 547–556.
47. Woelk H, Schlˆafke S. A multi-center, double-blind, randomised study of the Lavender oil preparation Silexan in comparison to Lorazepam for generalized anxiety disorder,” *Phytomedicine*. 2010;17(2): 94–99.
48. Dunn C, Sleep J, Collett D. Sensing an improvement: an experimental study to evaluate the use of aromatherapy, massage and periods of rest in an intensive care unit,” *Journal of advanced nursing*. 1995;21(1): 34–40.
49. Walsh E, Wilson C. Complementary therapies in long-stay neurology in-patient settings,” *Nursing Standard*. 1999;13(32):32–35.
50. Conrad P, Adams C. The effects of clinical aromatherapy for anxiety and depression in the high risk postpartum woman—a pilot study,” *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2012;18(3): 164–168.
51. Braden R, Reichow S, Ahalm A. The use of the essential oil Lavandin to reduce preoperative anxiety in surgical patients,” *Journal of Perianesthesia Nursing*. 2009;24(6):348–355.
52. Morris N. The effects of lavender (*Lavandula angustifolium*) baths on psychological well-being: two exploratory randomized controls trials,” *Complementary Therapies in Medicine*. 2002;10(4): 223–228.

53. Sanders C, Diego M, Fernandez M, Field T, Hernandez- Reif, M Roca M. EEG asymmetry responses to lavender and rosemary aromas in adults and infants,” *International Journal of Neuroscience*. 2002;112(11): 1305–1320.
54. Hirokawa K, Nishimoto T, Taniguchi T. Effects of lavender aroma on sleep quality in healthy Japanese students,” *Perceptual & Motor Skills*. 2012;114(1): 111–122.
55. Hirokawa K, Nishimoto T, Taniguchi T. Effects of lavender aroma on the quality of sleep in ischemic heart diseaselavender aroma on sleep quality in healthy Japanese students,” *Perceptual & Motor Skills*. 2012;114(1): 111–122.
56. Chien L. W, Cheng S. L, Liu C. F. The effect of lavender aromatherapy on autonomic nervous system in midlife women with insomnia,” *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012; 11:8.
57. Woronuk G, Demissie Z, Rheault M, Mahmoud S. Biosynthesis and therapeutic properties of lavandula essential oil constituents,” *Planta Medica*. 2011;77(1): 7–15.
58. Jager W, Buchbauer G, Jirovetz L, Fritzer M. Percutaneous absorption of lavender oil from a massage oil,” *Journal of the Society of Cosmetic Chemists*. 1992;43:49-54.
59. Uehleke B, Schaper S, Dienel A, Schlaefke S, Stange R. Phase II trial on the effects of Silexan in patients with neurasthenia, post-traumatic stress disorder or somatization disorder,” *Phytomedicine*. 2012;19(8-9): 665–671.
60. Sugiura M, Hayakawa R, Kato Y, Sugiura K, Hashimoto R. Results of patch testing with lavender oil in Japan,” *Contact Dermatitis*. 2000;43(3):157-160.
61. Henley D. V, Lipson N, Korach K. S, Bloch C.A. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils,” *New England Journal of Medicine*. 2007;356(5): 479–485.
62. Sugiura M, Hayakawa R, Kato Y, Sugiura, K, Hashimoto R. Results of patch testing with lavender oil in Japan,” *Contact Dermatitis*. 2000;43(3):157-160.
63. Ernst E. “Herbal medicinal products during pregnancy: are they safe?” *British Journal of Gynecology*. 2002;109(3):227-235.
64. Perry R, Terry R, Watson L. K, Ernst E. Is lavender an anxiolytic drug? A systematic review of randomised clinical trials,” *Phytomedicine*. 2012;19: 825–835.