

بررسی اثربخشی داروی گیاهی حصا- آ در بیماری دژنراسانس وابسته به سن ماکولا

سیامک اکبرزاده^{الف}، حسین محبوب^ب، نوشین بزازی^{الف*}

^{الف} استادیار گروه آموزش چشم، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان

^ب استاد آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان

چکیده

سابقه و هدف: بیماری دژنراسانس وابسته به سنماکولا از علل شایع کوری در افراد بالای پنجاه سال است و به دو فرم خشک و مرطوب دیده می‌شود. فرم خشک بیماری شایع‌تر است. هدف از این مطالعه بررسی اثربخشی داروی گیاهی حصا در بیماری نوع خشک دژنراسانس ناشی از پیریماکولا است.

مواد و روش‌ها: تحقیق به صورت کارآزمایی بالینی شاهددار یکسوکور صورت گرفت. شرایط ورود به مطالعه عبارت بود از: کاهش دید خفیف و یا متوسط به علت نوع خشک دژنراسانس وابسته به سنماکولا شامل وجود آتروفی جغرافیایی نان سانترا لیا تغییرات اپیتلیوم پیگمانته شبکیه یا دروزن‌های متوسط متعدد (بین ۶۴ تا ۱۲۴ میکرون) و یا یک عدد دروزن بزرگ (قطر بیشتر از ۱۲۵ میکرون) حداقل در یک چشم. بیماران به‌طور تصادفی به دو گروه درمان و دارونما تقسیم شدند. به ۲۹ نفر داروی حصا آ و به سی نفر دارونما داده شد. حداقل مدت زمان پیگیری بیماران یک سال بود و هر ماه بیماران توسط چشم پزشکی معاینه شده و اطلاعات آنها ثبت می‌شد. در نهایت با استفاده از آزمون t مستقل، تفاوت تغییر دید افراد در دو گروه درمان و دارونما مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: در گروه درمان قبل از مداخله، میانگین دید چشم راست ۰,۱۵ و چشم چپ ۰,۱۹، واحد لوگمار بود که بعد از درمان به ترتیب ۰,۱۴ و ۰,۱۶، واحد لوگمار شد. ولی در گروه شاهد قبل از مداخله، میانگین دید چشم راست ۰,۱۷ و چپ ۰,۱۶ بود که در کنترل نهایی به ترتیب ۰,۱۸ و ۰,۱۸، واحد لوگمار شد. تفاوت تغییر میانگین دید چشم راست و چپ قبل و بعد از مداخله در دو گروه درمان و شاهد از لحاظ آماری معنی‌دار بود. ($P\text{-Value} < 0.05$). عوارض چشمی و یا سیستمیک در هیچ‌کدام از دو گروه دیده نشدند.

بحث و نتیجه‌گیری: مطالعه فوق نشان داد که مصرف داروی گیاهی حصا در بیماری نوع خشک دژنراسانس وابسته به سنماکولا با شدت متوسط، در مقایسه با دارونما باعث افزایش جزئی دید می‌شود و از کاهش دید نیز جلوگیری می‌کند. همچنین حصا فاقد عوارض چشمی و سیستمیک است.

تاریخ دریافت: بهمن ۹۲

تاریخ پذیرش: تیر ۹۳

کلید واژه‌ها: دژنراسانس ماکولا، حصا آ، سن.

مقدمه:

پنجاه سال آمریکایی است. شیوع این بیماری با افزایش سن بیشتر می‌شود به طوری که ۶,۴۵ درصد از افراد بین سنین ۶۵- ۷۴ سال و ۱۹,۷ درصد از افراد بالای ۷۵ سال دچار این عارضه می‌شوند (۳,۲,۱).

بیماری دژنراسانس وابسته به سن ماکولا Age related macular degeneration (AMD) یکی از علل بسیار شایع کاهش شدید دید مرکزی در افراد بالای پنجاه سال است. همچنین AMD شایع‌ترین علت کاهش دید در افراد بالای

کاهش خطر تبدیل نوع خشک بیماری به نوع مرطوب آن شود (۱۸،۱۲،۹،۳،۲). هم اکنون انواع داروهای خارجی که به طور عمده حاوی مواد فوق هستند به طور وسیعی در ایران و سایر نقاط جهان در نوع خشک این بیماری مصرف می‌شود. هر چند که قیمت به نسبت گران این داروها مانع از تجویز آنها برای تمام بیماران است.

حصاً-آ داروی جدیدی است که توسط محققین ایرانی با منشا طبیعی شاه میگو، زیره و کرفس درست شده است و حاوی عناصر زیر است:

CaO(43.787%), P2O2(6.63%), Na2O(3.689%),
MgO(2.89%), SO3(2.193%), K2O(1.988%),
(SiO2(1.09%), Fe2O3(0.375%), Al2O3(0.354%) و

عناصری مانند روی و منگنز به مقدار بسیار کم.

هدف از این مطالعه بررسی اثربخشی داروی گیاهی حصاً در بیماری Dry AMD می‌باشد.

مواد و روش‌ها:

تحقیق به صورت کارآزمایی بالینی شاهد دار تصادفی شده و یک سو کور انجام شد و حجم نمونه کلی شصت نفر (سی نفر در گروه درمان و سی نفر در گروه شاهد) توسط متخصص آمار تعیین شد.

شرایط ورود به مطالعه عبارت بود از: کاهش دید خفیف و یا متوسط به علت Dry AMD شامل وجود آتروفی جغرافیایی نان سانترا لیا تغییرات اپتلیوم پیگمانته شبکیه یا دروزن‌های متوسط متعدد (بین ۶۴ تا ۱۲۴ میکرون) و یا یک عدد دروزن بزرگ (قطر بیشتر از ۱۲۵ میکرون) حداقل در یک چشم.

بیمارانی که در شروع مطالعه دید اصلاح شده کمتر از ۲۰۰/۲۰ و یا CNV داشتند و همچنین بیمارانی که دچار هر گونه بیماری چشمی دیگر نظیر گلوکوم ورتینوپاتی دیابتیک (به جز کاتاراکت خفیف +) بودند از مطالعه حذف شدند.

بیماران واجد شرایط به طور تصادفی جای گشتی و با استفاده از جدول permutation به دو گروه درمان (دارو) و شاهد (دارونما) به صورت تصادفی انتخاب شدند و از تمام آنها معاینه چشم شامل: اندازه‌گیری حدت بینایی اصلاح شده (با

سایر ریسک فاکتورهای بروز AMD عبارتند از: چاقی، استعداد ژنتیک، نژاد سفید، جنس مونث، فشار خون بالا، هیپرلیپیدمی و سیگار کشیدن. برخی گزارش‌های اپیدمیولوژیک به نقش اشعه اولتراویوله آفتاب و رنگ روشن عنبیه در بروز این بیماری اشاره می‌کنند هر چند در این مورد شواهد قطعی وجود ندارد. براساس اطلاعات فعلی ارتباطی بین این بیماری و وضعیت تحصیلی، درآمد و وضعیت تأهل افراد وجود ندارد (۸،۵،۴،۲،۱).

نقش آنتی‌اکسیدانت‌ها در پاتوژنز AMD همیشه مورد توجه بوده است. کمبود مواد آنتی‌اکسیدانت، شامل ویتامین C، ویتامین E و مواد کاروتینوئیدی (نظیر آلفا کاروتن، بتا کاروتن، لوتئین و زیگزانتین) می‌تواند با بروز AMD مرتبط باشد. مواد معدنی مانند روی، سلنیوم، مس و منگنز نیز ممکن است که در پروسه آنتی‌اکسیداسیون سلول‌های شبکیه نقش داشته و کمبود آنها به بروز AMD کمک کند. 1-2 در مطالعه AREDS نشان داده شده است که استفاده از مکمل‌های آنتی‌اکسیدان روی باعث کاهش خطر پیشرفت AMD و از دست رفتن بینایی می‌شود (۹).

این بیماری به دو صورت خشک (Dry) و مرطوب (CNV) Choroidal neovascularization بروز می‌کند نوع خشک شایع‌تر است و با دید بهتری نیز همراه است و با علائمی از قبیل رویت دروزن‌های نرم و سخت و آتروفی جغرافیایی شبکیه مشخص می‌شود، ولی نوع مرطوب نادرتر بوده و با افت دید شدید توأم است. این عارضه با علائمی مانند ادم، آگزودا، خونریزی و در نهایت اسکار شبکیه مشخص می‌شود. البته امکان تبدیل نوع خشک به مرطوب نیز وجود دارد (۹،۲).

علت بروز AMD را بیشتر آسیب سلول‌های اپتلیوم پیگمانته شبکیه و مامبران بروک در اثر تجمع مواد اکسیداتیو ناشی از متابولیسم و عوامل محیطی نظیر اشعه ماورابنفش می‌دانند (۱۱،۱۰،۲).

تاکنون درمانی برای نوع خشک این بیماری شناخته نشده است. هر چند مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده است که استفاده از برخی مکمل‌های غذایی نظیر ویتامین C، ویتامین E، بتا کاروتن، لوتئین، زیگزانتین، روی و مس می‌تواند باعث

یافته‌ها:

در پایان طرح و پس از حذف بیماران که پیگیری ناقص داشتند ۲۹ نفر در گروه درمان (حصا آ) و سی نفر در گروه شاهد بررسی شدند.

از نظر توزیع جنسی، در گروه درمان سیزده نفر مذکر و شانزده نفر مونث بودند و در گروه شاهد هجده نفر مذکر و دوازده نفر مونث بودند که این اختلاف از نظر آماری قابل توجه نبود. ($P=0.18$)

میانگین (انحراف معیار) مدت زمان پیگیری در گروه درمان ۱۶،۵ (۴،۵۴) ماه و در گروه شاهد ۱۵،۷ (۳،۷) ماه بوده است. ($P\text{-value}=0.49$)

میانگین (انحراف معیار) سن در گروه درمان ۶۷،۷۹ سال (۱۲،۰۸) و در گروه شاهد ۷۲،۳۵ سال (۶،۱۷) بود. و این دو گروه از نظر سن اختلاف قابل توجهی نداشتند. ($P=0.08$)

از نظر چاقی در گروه درمان هفت نفر و در گروه شاهد شش نفر دچار چاقی بودند که این اختلاف نیز از نظر آماری قابل توجه نبود. ($P=0.701$)

از نظر فشارخون، در گروه درمان هشت نفر و در گروه شاهد هفت نفر فشارخون بالا داشتند که اختلاف از نظر آماری قابل توجه نبود. ($P=0.708$)

بر اساس جدول شماره ۱ در گروه درمان قبل از مداخله، میانگین دید چشم راست ۰،۱۵ و چشم چپ ۰،۱۹ واحد لوگمار بوده است که بعد از مداخله به ترتیب ۰،۱۶ و ۰،۱۴ شده است (دید بیماران اندکی بهبود یافته است). در حالی که در گروه شاهد قبل از مداخله، میانگین دید چشم راست ۰،۱۷ و چشم چپ ۰،۱۶ واحد لوگمار بوده است که بعد از مداخله به ترتیب ۰،۱۸ و ۰،۱۸ شده است (دید بیماران اندکی بدتر شده است). طبق آزمون t مستقل، میانگین دید دو چشم در دو گروه مورد بررسی، تفاوت معنی داری ندارد. ($P>0.05$)

بر اساس جدول شماره ۲ میانگین تفاوت دید چشم راست قبل و بعد از درمان در گروه حصا آ ۰،۱۳ و در گروه شاهد ۰،۰۴ واحد لوگمار بود و در چشم چپ این مقادیر به ترتیب ۰،۳۰ و ۰،۱۵ بود که طبق آزمون t زوجی تغییر میانگین دید

تابلو اسنلن)، معاینه فوندوس با لنز سوپر فیلد، اندازه‌گیری فشار چشمی و در صورت لزوم انجام آنژیوگرافی فلورسئینی و OCT (Optical Coherence Tomography) جهت تشخیص CNV انجام شد.

تمام معاینات توسط چشم پزشک انجام شد. در شروع طرح سن، قد، وزن، جنس و میزان فشار خون افراد ثبت شد (وجود چاقی با $BMI>30$: Body Mass Index تعریف شد).

داروی حصا آ به صورت قرص روکش دار (دارای ماده موثره ۹۹۶ میلی‌گرم) و دارونما نیز به همان شکل و رنگ و اندازه (تهیه شده از نشاسته) از شرکت داروسازی اسوه تهیه شد.

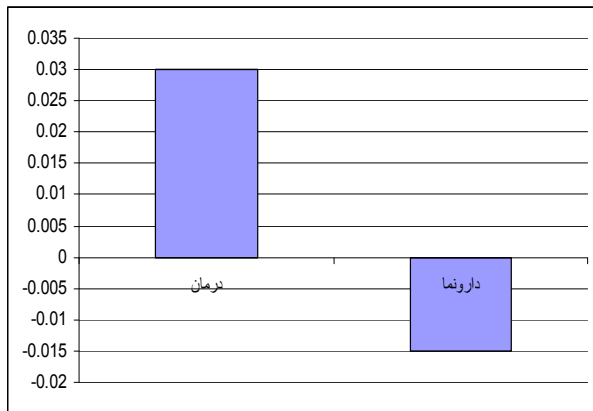
به افراد گروه درمان، ماه اول روزانه پنجاه میلی‌گرم بازائهر کیلوگرم داروی حصا آ در دو نوبت و بعد از آن ماهانه یک هفته با روش فوق داروی حصا آ تجویز شد و به افراد گروه شاهد، دارونما داده شد. اندازه و شکل دارونما با داروی حصا آ یکی بود.

معاینات فوق حداقل به مدت یک سال، هر ماه تکرار شد. و در صورت شک به عوارض سیستمیک، بیمار جهت بررسی بیشتر به یک متخصص داخلی ارجاع شد. (حداقل مدت زمان پیگیری بیماران یک سال بود).

این طرح در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی همدان تصویب شد و از تمام بیماران رضایت‌نامه لازم به صورت آگاهانه و کتبی اخذ شد و مقرر شد در صورت بروز عوارض جانبی، بیمار از طرح خارج شود.

در نهایت از بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک، تعداد شصت بیمار مبتلا به Dry AMD (طبق تعریف شرایط ورود به مطالعه) انتخاب و به صورت تصادفی به دو گروه درمان و دارونما تقسیم شدند. برای هر بیمار چک‌لیست اطلاعاتی مخصوص پر شد و در معاینات ماهیانه اطلاعات لازم اضافه شد. در پایان اطلاعات به دست آمده استخراج شد و تفاوت دید بیماران به تفکیک چشم راست و چپ در ابتدا و انتهای مطالعه ثبت و با آزمون آماری t مستقل تفاوت حاصله در دو گروه درمان و دارونما مورد مقایسه قرار گرفت و با نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل آماری شد.

نمودار شماره ۱: توزیع تغییرات دید چشم راست قبل و بعد از مداخله در دو گروه مورد مطالعه



نمودار شماره ۲: توزیع تغییرات دید چشم چپ قبل و بعد از مداخله در دو گروه مورد مطالعه

بحث:

درکشوهای پیشرفته بیماری دژنراسانسوا بسته به سنماکولایکی از شایع ترین علل کاهش دید در افراد بالای پنجاه سال استو در آمریکا شایع ترین علت کاهش دید در افراد بالای پنجاه سال است (۲،۳،۱۲). دراتیولوژی این بیماری تغییرات اکسیداتیو و تجمع مواد زائد ناشی از متابولیسم سلولی در سلولهای RPE و مامبران بازال را دخیل می دانند. ریسک فاکتورهای شناخته شده این بیماری وجود استعداد ژنتیکی، چاقی، نژاد سفید، هیپر لیپیدی، فشارخون بالا و سیگار کشیدن است (۱، ۲، ۱۱).

مطالعات بالینی و اپیدمیولوژیک متعددی نشان داده است که با اصلاح رژیم غذایی و استفاده از مکمل های غذایی خاصی امکان جلوگیری از پیشرفت این بیماری وجود دارد (۲،۳،۱۱،۱۸).

براساس گزارش مطالعه AREDS که یکی از بزرگترین مطالعات بالینی انجام شده در این زمینه است و با بررسی ۴۷۵۷ بیمار در سنین ۵۵ تا ۸۰ سال در طول سه الی شش سال صورت گرفته است: در افراد بالای ۵۵ سال مبتلا به AMD نوع خشک، در صورت داشتن در وزن های متوسط متعدد و یا یک عدد دروزن بزرگ و یا داشتن آتروفی جغرافیایی غیر مرکزی (non central) و یا کاهش دید ناشی از AMD در یک

چشم چپ و راست قبل و بعد از مداخله در دو گروه مورد بررسی از لحاظ آماری معنی دار است. ($P\text{-Value} < 0.05$).

نمودار شماره ۱ توزیع تغییرات دید چشم راست قبل و بعد از مداخله در دو گروه مورد مطالعه را نشان می دهد. و نمودار شماره ۲ توزیع تغییرات دید چشم چپ قبل و بعد از مداخله در دو گروه مورد مطالعه را نشان می دهد.

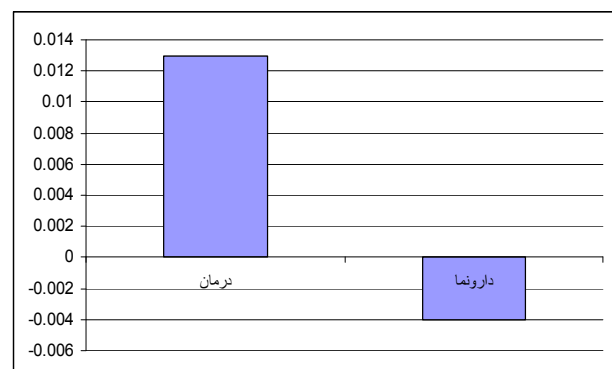
در طول مدت درمان هیچگونه عارضه چشمی و یا سیستمیک در گروه درمان و یا شاهد دیده نشد. همچنین در این دو گروه موردی از CNV دیده نشد.

جدول شماره ۱: مقایسه میانگین دید دو چشم در دو گروه مورد بررسی

گروه	تعداد	میانگین	انحراف معیار	P-Value
دید چشم راست قبل از استفاده از دارو	27	.156	.075	0.37
دارونما	29	.179	.104	
دید چشم چپ قبل از استفاده از دارو	27	.198	.245	0.55
دارونما	28	.167	.113	
دید چشم راست بعد از استفاده از دارو	27	.143	.065	0.12
دارونما	29	.183	.116	
دید چشم چپ بعد از استفاده از دارو	27	.167	.163	0.69
دارونما	28	.182	.120	

جدول شماره ۲: تفاوت میانگین دید چشم چپ و راست قبل و بعد از مداخله در دو گروه مورد بررسی

گروه	تعداد	میانگین	انحراف معیار	P-Value
تفاوت دید چشم راست قبل و بعد از مداخله	27	.013	.028	0.026
دارونما	29	.004	.028	
تفاوت دید چشم چپ قبل و بعد از مداخله	27	.030	.086	0.011
دارونما	28	.015	.030	



چشم، توصیه می‌شود که جهت جلوگیری از کاهش دید از مکمل‌های آنتی‌اکسیدان شامل ویتامین C، ویتامین E، بتاکاروتن و روی استفاده کنند. البته در این گزارش ذکر شده است که در افراد سیگاری استفاده از بتا کاروتن باعث افزایش خطر سرطان ریه شده است. براساس این گزارش استفاده از روی با ویا بدون استفاده از مواد آنتی‌اکسیدان باعث کاهش خطر بروز نوع مرطوب بیماری (که با افت دید زیادی همراه است) می‌شود. در این گزارش آمده است که استفاده از مواد آنتی‌اکسیدان و روی در افراد مبتلا به نوع مرطوب بیماری ویا مراحل اولیه نوع خشک بیماری مفید نبوده است. با این وجود به بیماران فوق نیز توصیه شده است که از رژیم غذایی متعادل استفاده کنند و از مصرف سیگار پرهیزند (۹).

در مطالعات انجام شده توسط Richer و TAN نیز استفاده از مکمل‌های غذایی حاوی لوتئین، زیگزانتین و مواد آنتی‌اکسیدان باعث کاهش خطر بروز AMD و بهبود عملکرد بینایی در افراد مبتلا به AMD شده است. ۱۴ و ۱۷ و در مطالعه Kvanskul استفاده از لوتئین و زیگزانتین باعث افزایش دانسیته پیگمان در ماکولا و بهبود تشخیص کتراست شده است (۱۵).

حصا-آ داروی جدیدی است که توسط محققین ایرانی با منشأ بیولوژیک درست شده است و حاوی عناصر آلی و معدنی متعدد با خواص آنتیاکسیداتیو و Immuno-modulatory است (۱۹، ۲۰).

در مطالعه احمدی و همکاران که به صورت کارآزمایی بالینی دو سو کور و بر روی ۲۸۰ بیمار (۱۵۷ بیمار مونث و ۱۲۳ بیمار مذکر) صورت گرفته است، به گروه درمان قرص حصا آ به مقدار ۲۵ mg/kg و به گروه شاهد به همان مقدار پلاسبو به مدت چهار هفته داده شده است. و تمام بیماران به مدت پنج ماه پیگیری شدند. در نهایت این مطالعه نشان داد که مصرف داروی

حصا آ در افراد مبتلا به نوروپاتی چشمی بیماری AMD باعث افزایش دید شده و مصرف آن باعث هیچگونه عارضه‌ای نیز نشده است. ۲۱ در مطالعه دیگری که بر روی ۲۴ بیمار مبتلا به سرطان پیشرفته پستان و متاستاز کوروییدی صورت گرفته است، بیماران به طور تصادفی به دو دسته دارو و دارونما تقسیم شدند. به گروه دارو

۵۰ mg/kg حصا آ داده شد و بیماران دو گروه از نظر شدت درد (مقدار استفاده از داروهای ضد درد) و میزان بینایی مقایسه شدند، طول مدت مطالعه ۲۶ هفته بود و در پایان مشخص شد که مصرف داروی حصا آ در بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته پستان و متاستاز کوروییدی باعث افزایش دید و کاهش شدت درد شده است (۲۲).

در مطالعه ما به طور تصادفی ۲۹ بیمار در گروه حصا آ و ۳۰ بیمار در گروه شاهد قرار گرفتند که بین این دو گروه از نظر سن، جنس و مدت زمان پیگیری اختلاف قابل توجهی وجود نداشته است. همچنین بین این دو گروه از نظر وجود چاقی و فشارخون بالا نیز تفاوت قابل توجهی وجود نداشت. که بدین وسیله گروهی از عوامل مخدوش کننده این مطالعه حذف شده است.

در مطالعه فوق میانگین دید چشم راست و چپ بیماران قبل و بعد از درمان از نظر کلی و بر اساس آزمون t مستقل، تفاوت معنی‌داری نداشتند. $P > 0.05$ (جدول شماره ۱) ولی تفاوت تغییر میانگین دید چشم راست و چپ قبل و بعد از درمان در دو گروه، بر اساس آزمون t زوجی قابل توجه بوده است. $P < 0.05$ (جدول شماره ۲)

اختلاف نتایج این دو جدول را می‌شود اینطور توجیه کرد که از نظر میانگین کلی دید دو چشم قبل و بعد از درمان، به علت کم بودن میزان تغییرات دید در دو گروه درمان و شاهد و سایر عوامل مخدوش کننده (شناخته شده و نشده) از نظر آماری به ظاهر اختلافی بین این دو گروه دیده نمی‌شود، ولی موقعی که تفاوت تغییر میانگین دید در دو گروه قبل و بعد از درمان مقایسه می‌شود. اختلاف دو گروه قابل توجه می‌شود.

با توجه به نمودارهای ۱ و ۲ نیز مشخص می‌شود که در گروه حصا آ بعد از درمان، دید افزایش یافته است، ولی در گروه شاهد بعد از درمان، دید کاهش یافته است. لذا نتایج مطالعه ما شبیه به نتایج مطالعه دکتر احمدی و همکاران است (۲۱). و با نتایج مطالعات دیگر در خصوص تاثیر مثبت استفاده از مکمل‌های غذایی و روی در بیماری AMD هم‌خوانی دارد (۹، ۱۲، ۱۵، ۱۷، ۱۸).

غیرسمی نامیده می‌شوند قرار می‌گیرد زیرا LD50 آن بالای ۱۵ g/kg است (۲۵).

در مطالعه ما نیز هیچ عارضه چشمی و یا سیستمیک ناشی از مصرف حصاً دیده نشد که این امر با مطالعات دکتر هاشمی، دکتر بلالی و دکتر معلم در خصوص عدم سمیت داروی حصاً سازگار است.

در نهایت باید خاطر نشان شود که مطالعه فوق به صورت یک مطالعه مقدماتی (pilot study) صورت گرفته است و کم بودن حجم نمونه و مدت زمان پیگیری و همچنین عدم استفاده از روش‌های ایژکتیو جهت بررسی تغییرات AMD از محدودیت‌های این مطالعه است و پیشنهاد می‌شود که در آینده مطالعات بیشتری در این خصوص به عمل آید.

نتیجه گیری:

مطالعه فوق به عنوان یک مطالعه مقدماتی (pilot study) نشان می‌دهد که مصرف داروی گیاهی حصاً آ در بیماری Dry AMD با شدت متوسط، در مقایسه با دارونما باعث افزایش جزئی دید می‌شود و از کاهش دید نیز جلوگیری می‌کند. همچنین حصاً آ فاقد عوارض چشمی و سیستمیک است.

تشکر و قدردانی:

تحقیق حاصل نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی همدان می‌باشد که بدین وسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه قدردانی می‌شود.

در مطالعه AREDS نشان داده شد که استفاده از مکمل‌های آنتی‌اکسیدان شامل ویتامین C، ویتامین E، بتاکاروتن و روی باعث کاهش خطر بروز نوع مرطوب بیماری (CNV) می‌شود، ولی در مطالعه ما به علت دیده نشدن هیچ موردی از CNV در هر دو گروه امکان بررسی این مسئله حاصل نشد. که به نظر می‌رسد کم بودن تعداد نمونه (تعداد بیماران بررسی شده کلاً ۵۹ نفر بود) و همچنین کوتاه بودن دوره پیگیری بیماران، (۶، ۱۶ ماه در گروه درمان و ۷، ۱۵ ماه در گروه شاهد) علت عدم رویت CNV در دو گروه باشد.

در مطالعه حاج هاشمی و همکاران که جهت تعیین سمیت داروی حصاً به مدت سی روز روی موش و خرگوش صورت گرفته است داروی حصاً تا دوز ۵۰۰۰ mg/kg فاقد اثر سمی روی موش و خرگوش گزارش شده است و دو گروه دارو و دارونما از نظر افزایش وزن، شکل ظاهری، بیوشیمی خون و یافته‌های هیستوپاتولوژیک اختلاف معنی‌داری باهم نداشتند (۲۳).

در مطالعه معلم و همکاران که جهت بررسی اثرات تراژونی حصاً آ در موش‌ها صورت گرفت، داروی حصاً آ در دوزهای معمول، فاقد خاصیت تراژونی در موش سوری بوده است، ولی در دوزهای بالا عوارض و اختلالات جنینی دیده شده است (۲۴).

در مطالعه بلالی و همکاران استفاده از داروی حصاً آ در موش سوری و صحرایی سمیت بسیار کمی داشته است. به طوری که در دوزهای بسیار زیاد خواب‌آلودگی، استفراغ، و اسهال در موش‌ها دیده شده است، ولی مطابق طبقه‌بندی سموم بر اساس شدت سمیت، حصاً آ در گروه ترکیباتی که در عمل

References:

1. Seddon Johanna M, Sobrin Lucia. Epidemiology and risk factors of age related macular degeneration. In: Ryan S. J, Retina, vol 2, Sixth edition, China, Elsevier, 2013:1034-1044
2. Regillo C, Holekamp N, Johnson M, et al. Retina and vitreous. In: American Academy of Ophthalmology, Basic and Clinical science Course, LEO, Singapore, 2011-2012:60-69
3. Kini MM, Leibowitz HM, Colton T, et al: Prevention of senile cataract, diabetic retinopathy, senile macular degeneration, and open angle glaucoma in the Framingham eye study. Am J Ophthalmol 1978 Jan; 85(1): 28-34
4. Sedden JM, Willett WC, Speizer FE, Hankinson SE: A prospective study of cigarette smoking and age related macular degeneration in woman. JAMA 1996 Oct 9; 276(14): 1141-1146
5. Christen WG, Glynn RJ, Manson JE, et al: A prospective study of cigarette smoking and risk of age related macular degeneration in men. JAMA 1996 Oct 9; 276(14): 1147-1151
6. Klein BE, Lein R, Lee KE, Jensen SC: Measures of obesity and age related eye disease. Ophthalmic Epidemiol 2001 Sep; 8(4): 251-262
7. Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD: Familial aggregation of age related maculopathy. Am J Ophthalmol 1997 Feb; 123(2): 199-206
8. Age related eye disease study research group. Risk factors associated with age related macular degeneration: A case control study in the age related eye disease study: AREDS report no 3. Ophthalmology 2000; 107(12): 2224-32 .
9. Age related eye disease study research group. A randomized, placebo controlled, clinical trial of high dose supplementation with vitamins C and E, beta-carotene, and zinc for age related macular degeneration and vision loss: AREDS report no 8. Arch Ophthalmol. 2001; 119: 1417-1436
10. Kang Shin J, Grossniklaus Hans E. Histopathology of age related macular degeneration. In: Lime Jennifer I, Age-Related Macular Degeneration. second edition. New York. Informa Healthcare Inc. 2008: 1-11
11. Bird. Alan C, Pathologic mechanisms in age related macular degeneration. In: Ryan S. J, Retina, vol 2, Sixth edition, China, Elsevier, 2013: 1145-1148
12. Seddon JM. Multivitamin-multimineral supplements and eye disease: age related macular degeneration and cataract. Am J Clin Nutr. 2007 Jan; 85(1): 304-307
13. Rodriguez-Camona M, Kvasakul J, Harlow JA, et al. The effect of supplementation with lutein and/or zeaxanthin on human macular pigment density and color vision. Ophthalmic Physiol Opt 2006 Mar; 26(2): 137-47
14. Richer S, Stiles W, Statkute L, et al. Double masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age related macular degeneration: the Veterans LAST study. Optometry 2004 Apr; 75(4): 216-30
15. Kvasakul J, Rodriguez-Carmona M, Edger DF, et al. Supplementation with the carotenoids lutein or zeaxanthin improves human visual performance 2006 Jul; 26 (4): 362-71
16. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo- controlled, clinical trial of high dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age related cataract and vision loss; AREDS report no 9. Arch Ophthalmol. 2001 Oct 119(10): 1439-52
17. Tan JS, Wang JJ, Flood V, et al. Dietary antioxidants and the long term incidence of age related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. 2008 Feb; 115(2): 334-41

18. Jones A Amanda. Age related macular degeneration- Should your patient be taking additional supplements? 2007 Dec; 36(12): 1026-1028
19. Ahmadi A, Naderi G, Asgary S. Evaluation of hepatoprotective potential of HESA-A pretreatment against thioacetamide- induced hepatic damage in rabbits. *Drugs-Exp-Cli-Re* 2005;31(1): 1-6
20. Sadeghi-Aliabadi H, Ahmadi A. Cytotoxicity and antitumor properties of a marine compound on cancer cells (HESA-A). *Medical Journal of Islamic Academy of Sciences* 2000;13 (2): 55-61
21. Ahmadi A, Ghanbari H, Soheilian M, Naseri M. The effect of HESA-A on visual acuity in age related macular degeneration: A randomized double blind controlled clinical trial. *African journal of traditional , Complementary and Alternative Medicine* 2009; 6 (4) :549-553
22. Ahmadi A, Mohagheghi M A, Fazeli A S, Nahavandian B, et al. HESA-A: new treatment for breast cancer and choroidal metastasis. *Med SciMonit* 2005; 11(6): 300-303
23. Hajhashemi V, Ghafghazi T, Balali M, et al. Toxicological studies on an anticancer drug (HESA A) with marine origin, *Medical Journal of Islamic Sciences* 2001;14(4): 145-149
24. Moallem SA, Ahmadi A, Moshafi MH, Taghavi MM. Evaluation of fetal toxicity of HESA-A, a natural anticancer agent in mice, *Journal of Kerman university of medical sciences* 2007; Vo14(2): 124-133
25. Balalimood M, Ahmadi A, Balalimood K, et al. Toxicity evaluation of marine antitumor agent (HESA-A) in mice and rats, *scientific Journal of Birjand university of medical sciences* 2005; Vol 12(1,2): 5-12