

Effect of *Stachys lavandulifolia* on fatigue, nausea and vomiting associated with primary dysmenorrhea

F. Olfati* T. Sadeghi** S. Azarbaijani*** M. Hadizadeh*** E. Haj-Seyed-Javadi****

* Instructor of Midwifery, Faculty of Nursing & Midwifery, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

** Instructor of Nursing, Faculty of Nursing & Midwifery, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

*** Bsc. Student of Midwifery, Faculty of Nursing & Midwifery, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

**** Assistant Professor of Obstetric & Gynecology, Faculty of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

*Abstract

Background: Because of importance and outbreak of dysmenorrhea and Its effect on life of 50% of population in the world(women), this study was done.

Objective: To evaluate the therapeutic effects of *Stachys lavandulifolia* on fatigue, nausea, and vomiting associated with primary dysmenorrhea.

Methods: This was a randomized clinical trial performed on 50 women aged 18-25 years and 50-60 kg weight suffering from primary dysmenorrhea. Fatigue, nausea, and vomiting were evaluated by visual analogue scale (VAS). Initially, the study population was requested to consume the *Stachys lavandulifolia* flowers at a dose of 10 gr of brewed powder three time a day and for a total of 5 days (2 days before pain to 3 days after pain), based on a common traditional administration. Later, the members of both groups were followed up for three cycles. Fatigue, nausea, and vomiting as well as the side-effects were evaluated following consumption of brewed powder of *Stachys lavandulifolia* flowers. Statistical analysis was performed using t-test and chi-square test.

Findings: Following consumption of *Stachys lavandulifolia* the level of fatigue considerably reduced among test group and the difference was significant ($p=0/000$), statistically. Likewise, a significant difference in severity of nausea between the test and control groups was shown ($p=0/006$). No statistically significant difference regarding the severity of vomiting was established between two groups.

Conclusion: According to our data, it could be concluded that the use of *Stachys lavandulifolia*, based on a traditional administration, causes favorable therapeutic effects by reducing the degree of fatigue and nausea in primary dysmenorrhea with no obvious side-effect yet with no effect on vomiting.

Keywords: Primary Dysmenorrhea , *Stachys lavandulifolia*, Fatigue, Nausea, Vomiting

Corresponding Author: Fruzan Olfati, Faculty of midwifery& nursing, Qazvin University of Medical Sciences, Shahid Bahonar Blvd., Qazvin, Iran

Tel: +98-9121826082

E-mail: folfati @qums.ac.ir

Received: 12 Jan 2010

Accepted: 18 July 2010

اثر توکل‌یجه بر علایم خستگی، تهوع و استفراغ ناشی از دیسمنوره اولیه

فروزان الفتی* طاهره صادقی** سمیرا آذربایجانی*** متین هادی‌زاده*** دکتر عزت السادات حاج سید جوادی****

* مربی و عضو هیأت علمی گروه مامایی دانشکده پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی قزوین
 ** مربی و عضو هیأت علمی گروه پرستاری دانشکده پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی قزوین
 *** دانشجوی کارشناسی مامایی دانشکده پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی قزوین
 **** استادیار گروه زنان و زایمان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

آدرس نویسنده مسؤول: قزوین، بلوار شهید باهنر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، دانشکده پرستاری و مامایی، تلفن: ۰۹۱۳۱۸۲۶۰۸۲

Email: folfati@qums.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۸۹/۴/۲۷

تاریخ دریافت: ۸۸/۱۰/۲۲

* چکیده

زمینه: با توجه به اهمیت و شیوع دیسمنوره و اثرات آن بر زندگی نیمی از جمعیت جهان؛ یعنی زنان، مطالعه در مورد درمان آن ضروری به نظر می‌رسد.

هدف: مطالعه به منظور تعیین اثر توکل‌یجه بر علایم خستگی، تهوع و استفراغ ناشی از دیسمنوره اولیه انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی، ۵۰ دختر ۱۸ تا ۲۵ ساله با وزن ۵۰ تا ۶۰ کیلوگرم مبتلا به دیسمنوره اولیه انتخاب شدند. شدت خستگی، تهوع و استفراغ با خط کش عینی درد، اندازه‌گیری شد. این افراد به مدت سه دوره متوالی، ۲ روز قبل تا ۳ روز بعد از شروع قاعدگی ۱۰ گرم پودر گل گیاه توکل‌یجه را به روش دم کرده روزی ۳ بار مصرف کردند. قبل و بعد از مصرف دارو شدت تهوع، استفراغ و خستگی ثبت شد. عوارض جانبی تجویز دارو نیز پس از درمان بررسی شدند. در نهایت داده‌ها با استفاده از آزمون آماری تی و مجذور کای تحلیل شدند.

یافته‌ها: بعد از مصرف توکل‌یجه خستگی و تهوع ناشی از به طور معنی‌داری کاهش یافت ($P < 0/001$)؛ ولی شدت استفراغ بعد از مصرف توکل‌یجه در مقایسه با قبل از مصرف دارو اختلاف آماری معنی‌داری نداشت.

نتیجه‌گیری: استفاده از توکل‌یجه به شیوه سنتی آن می‌تواند باعث کاهش علایم خستگی و تهوع ناشی از دیسمنوره اولیه شود؛ اما بر استفراغ ناشی از آن مؤثر نیست.

کلید واژه‌ها: دیسمنوره اولیه، توکل‌یجه چای کوهی، خستگی، تهوع، استفراغ

* مقدمه

۶۰ درصد، درد تحتانی پشت در ۶۰ درصد و سردرد در ۴۵ درصد با انقباض‌های رحمی همراهی دارند.^(۷۶)

دیسمنوره یکی از شایع‌ترین ناخوشی‌های زنان است که شیوع آن در مطالعه‌های مختلف، متفاوت بوده است. در یک مطالعه مشخص شد که شیوع دیسمنوره ۵۰ درصد است و ۱ درصد زنان در سنین باروری به علت دیسمنوره شدید، ۱ تا ۳ روز در هر ماه نمی‌توانند کار کنند، در حالی که این شیوع در سوئد ۷۲ درصد بود.^(۶۳) به طور کلی شیوع دیسمنوره تحت تأثیر وضعیت اجتماعی، شغل و سن است.^(۴)

عواملی چون قاعدگی زودرس، خون‌ریزی زیاد و طولانی

اصطلاح دیسمنوره اغلب به قاعدگی دردناک اطلاق می‌شود. اگرچه ناراحتی در دوران قاعدگی طبیعی است، ولی لفظ دیسمنوره تنهادر مورد انقباض‌های دردناک طی قاعدگی به کار می‌رود. دیسمنوره اغلب طی ۱ تا ۲ سال بعد از قاعدگی، یعنی زمانی که تخمک‌گذاری آغاز می‌شود، به وجود می‌آید.^(۱) دیسمنوره به دو دسته اولیه (قاعدگی دردناک بدون وجود اختلال لگنی) و ثانویه (قاعدگی دردناک در حضور بیماری لگنی) تقسیم می‌شود^(۲-۵) انقباض‌های رحمی در بیش از ۵۰ درصد موارد با یک یا چند نشانه سیستمیک همراه هستند. به طور مثال تهوع و استفراغ در ۹۰ درصد، خستگی در ۸۵ درصد، اسهال در

در یک تحقیق اثر ضد التهابی ۵۰ تا ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره قسمت‌های هوایی گیاه استاکیس بزانتینا مشابه دوز بالای ایندومتاسین گزارش شده است.^(۱۲) مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر توکلیجه بر علائم خستگی، تهوع و استفراغ ناشی از دیسمنوره انجام شد.

* مواد و روش‌ها:

این کار آزمایشی بالینی با شماره ثبت IRCT138709051470N1 در سال ۱۳۸۷ پس از تأیید کمیته منطقه‌ای اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین بر روی ۵۰ نفر از دختران ۱۸ تا ۲۵ ساله مبتلا به دیسمنوره اولیه انجام شد. (با فرض $p = 0/06$ ، تعداد نمونه در ابتدا ۴۱ نفر بر آورد شد که با توجه به احتمال از دست دادن تعدادی از نمونه‌ها، کار بر روی تعداد ۵۰ نفر انجام شد). نمونه‌ها از میان دختران دانشجوی دانشگاه علوم پزشکی قزوین با وزن ۵۰ تا ۶۰ کیلوگرم و پس از تکمیل پرسش‌نامه شماره یک انتخاب شدند. پرسش‌نامه شماره یک، شامل سؤال‌های در خصوص اطلاعات جمعیتی و نظم، مدت و شدت قاعدگی بود. در پرسش‌نامه شماره دو، که بعد از مصرف توکلیجه تکمیل شد، عوارض بعد از مصرف دارو مورد پرسش قرار گرفت.

افرادی که شدت درد آنها بیش‌تر از ۴ در خط کش عینی (Visual analog scale) برآورد شد و مدت درد آنها بیش‌تر از ۲ روز بود و علائم همراه با قاعدگی مانند تهوع، استفراغ، کمر درد، پا درد، سر درد، سرگیجه، ضعف و خستگی داشتند، وارد مطالعه شدند. برای تشخیص دیسمنوره اولیه از تعریف آن استفاده شد. مواردی که با تعریف منطبق نبودند به پزشک مجری طرح ارجاع می‌شدند و پس از اقدام‌های تشخیصی لازم، دیسمنوره ثانویه رد می‌شد.

خط کش عینی، یک خط کش استاندارد شامل یک خط افقی است که از صفر تا ۱۰ مدرج شده و عدد صفر

مدت، مصرف کم ماهی، تخم مرغ، میوه، سبزی‌ها، آجیل و حبوبات، مصرف زیاد الکل، چاقی و نداشتن سابقه زایمان نیز در افزایش شیوع و شدت دیسمنوره مؤثر هستند. عوامل احتمالی ایجاد دیسمنوره، عوامل روحی و روانی، آندوکراین، سرویکال، افزایش غیرطبیعی فعالیت رحمی و ساخت و ترشح بیش از حد پروستاگلاندین‌ها هستند.^(۳-۱۰-۶)

نظریه ساخت و ترشح بیش از حد پروستاگلاندین‌ها بیش از سایر علل مورد تأیید است. از آنجا که غلظت‌های آندومتری پروستاگلاندین PGF_{2a} و PGE_2 با شدت دیسمنوره ارتباط دارند؛ این نظریه پیشنهاد شده است. بنابراین، درمان دیسمنوره باید به منظور کاهش تولید پروستاگلاندین‌های آندومتر طرح‌ریزی شود.^(۲)

اکثر زنان به هنگام قاعدگی، ناراحتی خفیفی را تجربه می‌کنند، ولی زمانی که این ناراحتی مانع از فعالیت‌های روزمره شود، به درمان دارویی نیاز دارد. توکلیجه یا چای کوهی (*Stachys . lavandulifolia*)، نوعی پونه است که در دامنه کوه‌های کشور ایران می‌روید و در الوند به وفور یافت می‌شود. گل‌های آن به صورت سنبله‌های پنبه مانند و آبی مایل به بنفش هستند. گل این گیاه اثر درمانی بیش‌تری دارد. این گیاه باعث بهبود قولنج و درد روماتیسمی، شروع عادت ماهیانه در زنان، متلاشی شدن سنگ مجاری ادراری و صفراوی، افزایش قوای جنسی و باعث سقط می‌شود. زنان باردار مجاز به خوردن آن نیستند. به طور معمول ۱۰ گرم از توکلیجه به صورت جوشانده مصرف می‌شود.^(۱۱)

این گیاه در اغلب نواحی ایران مانند گرگان، مازندران، آذربایجان، همدان، اصفهان، اراک، ارتفاعات البرز، فارس، خرم آباد بختیاری، نواحی مرکزی ایران و گیلان می‌روید.^(۱۱) طبق تحقیق‌های به عمل آمده، توکلیجه می‌تواند از تولید پروستاگلاندین‌ها (واسطه‌های ایجاد درد) جلوگیری کند.^(۱۲) همچنین اثرات ضد التهابی، ضد باکتریایی و ضد دردی عصاره توکلیجه گزارش شده است.^(۱۳-۱۷)

و بعد از مصرف توکل‌یج نیز اختلاف آماری معنی دار داشت ($P=0/006$). ولی، استفراغ قبل و بعد از مصرف توکل‌یج اختلاف آماری معنی داری نداشت (جدول‌های شماره ۱ و ۲).

جدول ۱- فراوانی و شدت خستگی، تهوع و استفراغ قبل و بعد از مصرف توکل‌یج

بعد از مصرف توکل‌یج		قبل از مصرف توکل‌یج		زمان اندازه‌گیری علایم و شدت آن	
درصد	تعداد	درصد	تعداد		
۶۸	۳۴	۱۶	۸	خفیف	خستگی
۲۶	۱۳	۴۶	۲۳	متوسط	
۶	۳	۳۸	۱۹	شدید	
۸۲	۴۱	۶۴	۳۲	خفیف	تهوع
۱۰	۵	۲۴	۱۲	متوسط	
۸	۴	۱۲	۶	شدید	
۹۴	۴۷	۸۶	۴۳	خفیف	استفراغ
۲	۱	۸	۴	متوسط	
۴	۲	۶	۳	شدید	

جدول ۲- مقایسه میانگین علایم دیسمنوره اولیه قبل و بعد از مصرف توکل‌یج

زمان اندازه‌گیری علایم	قبل از مصرف توکل‌یج	بعد از مصرف توکل‌یج	سطح معنی داری
خستگی	$5/66 \pm 2/78$	$2/84 \pm 2/12$	$P=0/000$
تهوع	$2/86 \pm 3$	$1/84 \pm 2/63$	$P=0/006$
استفراغ	$1/34 \pm 2/35$	$0/94 \pm 2/17$	$P=0/138$

* بحث و نتیجه‌گیری:

تحقیق حاضر نشان داد که استفاده از توکل‌یج به شیوه سنتی آن می‌تواند باعث کاهش علایم خستگی و تهوع ناشی از دیسمنوره اولیه شود، اما بر استفراغ اثری ندارد.

علت دیسمنوره اولیه، افزایش تولید پروستاگلاندین‌های اندومتری است. میزان این ترکیب‌ها در اندومتر ترشحي

نشان‌گر بی‌دردی مطلق و عدد ۱۰ نشانه درد غیر قابل تحمل است. نحوه تعیین میزان درد، خستگی، تهوع و استفراغ توسط این خط کش برای افراد توضیح داده شد. علایم از نظر شدت به صورت خفیف، متوسط و شدید تقسیم‌بندی شدند؛ به طوری که درد کم‌تر از ۴ در خط کش عینی به عنوان خفیف، ۴ تا ۷ به عنوان متوسط و بیش‌تر از ۷ به عنوان شدید در نظر گرفته شدند.

قبل از انجام تحقیق، به افراد توضیح داده شد که اطلاعات گرفته شده از آنها محفوظ می‌ماند و این گیاه به صورت سنتی استفاده می‌شود. لذا افراد با میل خود و تکمیل رضایت نامه آگاهانه اخلاقی وارد مطالعه شدند.

سپس به مدت سه دوره قاعدگی متوالی، ۲ روز قبل تا ۳ روز بعد از شروع درد، روزی سه بار از پودر گل گیاه به روش دم کرده با دستور کار یکسان و نظارت دقیق تجویز شد. در این روش پودر گل گیاه به مقدار ۱۰ گرم در یک لیوان در پوش دار حاوی آب جوشیده به مدت نیم ساعت قرار داده شد.^(۱۱) پودر گل گیاه توکل‌یج از یک مرکز فروش گیاهان دارویی معتبر با سفارش قبلی تهیه شد. داده‌ها با نرم افزار SPSS و آزمون‌های آماری تی و مجذور کای تجزیه و تحلیل شدند.

* یافته‌ها:

میانگین سنی دختران ۲۱/۸ و میانگین وزن آنها ۵۴/۴ کیلوگرم بود. در ابتدای مطالعه، ۳۵ نفر از دختران (۷۰ درصد) قاعدگی منظم و بقیه قاعدگی نامنظم داشتند. طول دوره خون‌ریزی در ۵۲ درصد موارد ۷ روزه بود. میانگین مدت دوره قاعدگی $2/61 \pm 28/46$ روز و میانگین مدت روزهای خون‌ریزی قاعدگی $1/26 \pm 6/56$ روز بود.

۶ نفر (۱۲ درصد) عصبانیت، ۴ نفر (۸ درصد) سرگیجه، ۵ نفر (۱۰ درصد) درد پستان، ۲ نفر (۴ درصد) ضعف، ۱ نفر (۲ درصد) لرز و ۱ نفر (۲ درصد) تکرر ادرار را به عنوان علایم همراه با دیسمنوره ذکر کردند.

شدت خستگی قبل و بعد از مصرف توکل‌یج اختلاف آماری معنی داری داشت ($P=0/001$). شدت تهوع قبل

کاندیدا انجام شد، نتایج تحقیق تفاوت معنی‌داری را در جلوگیری از تولید پروستاگلاندین‌ها نشان نداد. (۱۷) شاید به این دلیل که اثر ضد دردی و ضد التهابی انواع استاکیس‌ها با یکدیگر متفاوت است.

با توجه به این که تمام تحقیق‌های فوق بر روی حیوان بوده است، در تحقیق حاضر با توجه به محدودیت‌های ناشی از مطالعه بر روی انسان، سعی شد که تجویز داروی گیاهی با همان شیوه سنتی انجام شود. (۱۱)

از آنجا که سایر علائم همراه با درد دیسمنوره نیز به ترشح پروستاگلاندین نسبت داده می‌شود، (۱) این داروی گیاهی بر خستگی و تهوع نیز مؤثر بود، ولی بر استفراغ اثری نداشت. این مسأله را می‌توان بدین صورت توضیح داد که شاید این شیوه تجویز می‌تواند خود باعث تحریک استفراغ شود.

در مدت مصرف دارو هیچ عارضه دارویی معنی‌داری مشاهده نشد. دارو بر نظم قاعدگی و مدت خون‌ریزی اثری نداشت.

با توجه به نتایج حاصله از این مطالعه پیشنهاد می‌شود تحقیق‌های بیش‌تری در مورد این گیاه دارویی انجام شود. نظر به این که ایده انجام این تحقیق بر اساس مشاهده استفاده سنتی از توکلیجه در زنان برخی مناطق ایران در مواجهه با دیسمنوره اولیه بوده است و نبود مقاله مشابه در این زمینه می‌توان گفت که نتایج این مطالعه برای نخستین بار ارائه شده است.

* سپاس‌گزاری:

از شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی قزوین جهت تأمین هزینه این طرح تحقیقاتی قدردانی می‌شود.

* مراجع:

1. Berek J. Novac's gynecology 3rd ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. 431-6

بیش‌تر از اندومتر پرولیفراتیو است. کاهش سطح پروژسترون در انتهای مرحله لوتال، سبب تحریک عمل لیزکنندگی آنزیم‌ها می‌شود و این امر به آزادسازی فسفولیپیدها همراه با تولید اسید آراشیدونیک و فعال شدن مسیر سیکلواکسیژناز می‌انجامد. اسپروف معتقد است که علائم همراه قاعدگی به دلیل آزاد شدن پروستاگلاندین‌ها و متابولیت‌های آن به داخل جریان خون اتفاق می‌افتد. (۳)

در یک تحقیق مشخص شد اثرات ضد التهابی و ضد درد عصاره قسمت‌های هوایی گیاه استاکیس بزانتینا (از انواع استاکیس‌ها) شبیه دوز بالای ایندومتاسین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) است. (۱۴) از آنجا که ایندومتاسین یک داروی ضد التهابی غیراستروئیدی است و مانع از تولید پروستاگلاندین‌ها و متابولیت‌های آن می‌شود می‌توان نتیجه گرفت که اثر ضد دردی و ضد التهابی توکلیجه ممکن است شبیه به مکانیسم اثر ایندومتاسین باشد. این تحقیق بر روی رت انجام شده و بدیهی است برای تعمیم دادن بر روی انسان به انجام پژوهش‌های وسیع نیاز است.

مطالعه بر روی اثر آنتی‌اکسیدانی گیاهان معطر در یونان نشان داد که استاکیس اسپرون، نیز اثر آنتی‌اکسیدانی دارد. آنتی‌اکسیدان‌ها می‌توانند از اکسیداسیون اسید آراشیدونیک و در نهایت از تولید پروستاگلاندین‌ها جلوگیری کنند. استاکیس اسپرون نیز از خانواده انواع استاکیس‌هاست. (۱۵)

مطالعه بر روی اثرات ضد التهابی عصاره‌ی هیدروالکلی بخش روزمینی استاکیس اینفلاتا با دوز ۵۰ تا ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بر روی موش نشان داد که صدمه‌های بافتی و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها در موش‌های درمان شده با ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از این عصاره، کاهش قابل توجهی داشته است. (۱۳) این امر نشان دهنده اثر ضد التهابی این گونه است.

در یک مطالعه که در سال ۲۰۰۰ در یونان بر روی جلوگیری در تولید پروستاگلاندین E2 و لکوترین C4 و ماکروفاژهای پریوتون موش و تولید ترومبوکسان B2 در انسان به وسیله فلاونوئید استاکیس چریساندا و استاکیس

2. Raian K. Kissners gynecology. Translated by: Ghazi Jahani B, Aghsa M, Tehran: Gholban; 2001. 62-6 [In persian]
3. Kennedy SH, Speroff L. primary dysmenorrhea. *Lancet* 2001; 349: 1116.
4. Yarnitsky GM. Pain perception in women with dysmenorrhea. *Elsevier*. 2001; 98: 100-120
5. Wilso MI, Murphy PA. Herbal and dietarry Therapies for primary and secondary dysmenorrhea. *Cochrane- Database – Syst – Re*. 2001; 3: 105- 107
6. Speroff L, Glass R, Kase N. *Clinical gynecology endocrinology and fertility* 6th ed. USA Robertd. Magee; 2003. 566-7
7. Pearson C. Daniel L, Yosoff Dawood M. *Green's gynecology essentials of clinical practice*. 4th ed. USA: Little, Brown; 1990. 177-83
8. Willocks J. Philips K. *Obstetrics and gynecology* 5th ed. Singapore Churchill livingstone; 1997. 167-70
9. Hacker J, Moore G. *Essential of Obstetric and Gynecology*. Tehran: Simaentesharat; 2004. 322-4 [In persian]
10. Decheny Alan H, Nathan L. *Gurrent obstetrics and gynecologic diagnosis and teatment*. 9th ed. USA: Me Graw hill; 2003. 625-6
11. Zargari A. *Medicinal plants Tehran*. 2th ed. Tehran University 2010. 651
12. Khanavi M, Sharifzadeh M, Hadjiakhoondi Z, Shafiee A. Anti-inflammatory activity of aerial part of *Stachys byzanthina*. *C Koch* 2005; 97(3): 475-9
13. Maleki N, Garjani A, Nazemiyeh H . Potent anti-inflammatory activities hydroalcoholic extract from aerial parts of *Stachys inflata* on rats. *Ethnopharmacol* 2001; 75(2-3): 213-8
14. Skaltsa HD, Demetzos C, Lazari D. Essetial oil analysis and antimicrobial activity of eight *Stachys* species from Greece. *Planta Med* 1999; 65(3): 255-6
15. Stamatis G, kyriazopoulos P, Golegou S. In vitro anti- helicobacter pilori activity of Greeke herbal medicines. *Ethnopharmacol* 2003; 88(2-3): 175-9
16. Couladis M, Tzakou O, Verykokidou E. Screening of some Greek aromatic plants for antioxidant activity. *Phytother Res* 2003; 17(2): 194-5
17. Skalta H, Bermejo P, Lazari D. Inhibtion of prostaglandin E2 and leukotriene C4 in mouse peritoneal macrophages and thromboxane B2 production in human platelets by flavonoids from *Stachys chrysantha* and *Stachys candida*. *Biol Pharm Bull* 2000; 23(1): 47-53