

## بررسی اثر مکمل روغن ماهی بر عوارض ناشی از شیمی درمانی در بیماران مبتلا به سرطان معده

علی نعمتی<sup>۱</sup>، رضا مهدوی<sup>۲\*</sup>، ایرج فیضی<sup>۳</sup>، عباس نقی زاده باقی<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup> گروه علوم پایه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران <sup>۲</sup> مرکز تحقیقات تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران <sup>۳</sup> گروه جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

\* نویسنده مسئول: تلفن: ۰۴۱۱۳۳۴۱۱۱۳ فاکس: ۰۴۱۱۳۳۴۰۶۳۴ E-mail: mahdavi@tbzmed.ac.ir

### چکیده

**زمینه و هدف:** مصرف داروهای شیمی درمانی در بیماران سرطانی دارای عوارض جانبی است. در مدل های حیوانی نشان داده شده است که مصرف اسیدهای چرب  $\omega_3$  می تواند در کاهش عوارض جانبی ناشی از مصرف داروهای شیمی درمانی موثر واقع شود. مطالعه اخیر با هدف تاثیر مصرف مکمل روغن ماهی بر عوارض جانبی ناشی از شیمی درمانی در بیماران مبتلا به سرطان معده انجام گردید.

**روش کار:** پژوهش حاضر به صورت کارآزمایی بالینی دو سوکور در شهر اردبیل در سال ۹۰-۱۳۸۹ انجام شد. بدین منظور ۱۵ نفر از بیماران داوطلب مبتلا به سرطان معده تحت شیمی درمانی برای گروه آزمایش و ۱۵ دیگر نفر برای گروه کنترل بعد از مصاحبه به صورت تصادفی جهت مطالعه انتخاب گردیدند. سپس به گروه آزمایش مکمل اسیدهای چرب  $\omega_3$  به میزان ۳ گرم (محتوی ایکوزاپنتانویک و دوکوزاهگزانویک اسید به ترتیب ۱/۸ و ۱/۲ گرم) و به گروه کنترل ماده دارونما به مدت شش هفته داده شد. پس از ثبت اطلاعات اولیه هر دو گروه، اطلاعات مربوط به عوارض جانبی شیمی درمانی در شروع، هفته های چهارم و ششم بعد از مداخله جمع آوری شد. نتایج بدست آمده توسط آزمونهای آماری تی مستقل، آمار توصیفی، کای دو و کیو کوکران مورد بررسی قرار گرفتند.

**یافته ها:** نتایج مطالعه نشان داد که در میزان تهوع و کرامپ شکمی بیماران مابین دو گروه مورد مطالعه در انتهای هفته ششم اختلاف معنی داری وجود دارد ( $p < 0.05$ ). در گروه آزمایش با افزایش زمان از وقوع تهوع در بیماران کاسته شد و این تفاوت از نظر آماری معنی دار می باشد ( $p < 0.05$ ). در گروه آزمایش با اینکه در طول مطالعه از وقوع ریزش موی سر، استفراغ و اسهال کاسته شد، ولی این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود. هیچ اختلاف معنی داری پس از مداخله در میزان استفراغ، اسهال و ریزش موی سر مابین دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت.

**نتیجه گیری:** نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مصرف مکمل روغن ماهی در سرطان معده تحت شیمی درمانی ممکن است از طریق کاهش برخی از عوارض جانبی شیمی درمانی مانند تهوع و کرامپ شکمی مفید باشد، پس می توان از اسیدهای چرب  $\omega_3$  بعنوان یک مکمل بی ضرر همراه شیمی درمانی در بیماران سرطانی استفاده کرد.

**کلمات کلیدی:** اسیدهای چرب  $\omega_3$ ؛ سرطان معده؛ عوارض شیمی درمانی

دریافت: ۹۰/۱۰/۶ پذیرش: ۹۰/۱۲/۱۰

\* این مقاله در مرکز بین المللی ثبت کارآزمایی بالینی ایران به شماره IRCT201011095144N1 به ثبت رسیده است.

لطفاً به این مقاله به شکل زیر ارجاع دهید:

Nemati A, Mahdavi R, Faizi I, Nagizadeh Baghi A. The Effect of Fish Oil Supplementation on Chemotherapy Side Effects in Patients with Gastric Cancer. J Ardabil Univ Med Sci. 2012; 12(3): 333-342 (Full Text in Persian)

## مقدمه

مصرف داروهای شیمی درمانی در بیماران سرطانی دارای عوارض جانبی است. تهوع و استفراغ دو عارضه ناراحت کننده و شایع ترین عوارض شیمی درمانی در بیماران سرطانی می باشند [۱-۳]، بطوری که میزان شیوع آنها حدود ۵۴-۹۶ درصد گزارش شده است [۴]. علل عمده ایجاد این عوارض در زمان شیمی درمانی تحریک مراکز حساس به مواد شیمیایی در مغز، تحریک سیستم عصبی خودکار و عوامل روحی و روانی می باشد [۵]. تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی نه تنها سبب عوارض جسمی مانند اختلالات الکترولیتی، سوء تغذیه، کم آبی، صدمات مری و خستگی می شوند [۶]، بلکه می توانند وضعیت عملکردی و کیفیت زندگی بیماران را هم مختل کنند. تهوع می تواند به قدری برای بیمار ناراحت کننده باشد که وی را از ادامه درمان باز دارد [۷]. عدم کنترل تهوع و استفراغ هزینه های گزافی را به دنبال دارد که از آن جمله می توان به هزینه های مستقیم و غیر مستقیم اشاره نمود. هزینه های مستقیم شامل افزایش روزهای بستری در بیمارستان و هزینه های اضافی مربوط به مراقبت های پزشکی و پرستاری است، در حالیکه هزینه های غیر مستقیم آن از دست دادن یا کاهش درآمد بیماران، اعضاء خانواده و یا مراقبت دهندگان آنان می باشد. اخیراً روشهای مختلفی جهت کنترل تهوع و استفراغ بکار گرفته شده که از آن جمله می توان به دارو درمانی و درمان های تکمیلی اشاره نمود. انتخاب و تجویز درمان های مناسب، درمان دارویی یا غیردارویی بطور قابل توجهی باعث بهبود کیفیت زندگی و عملکرد بیماران شده و اثرات مطلوبی بر زندگی آنان خواهد داشت [۶]، بنابراین تلاش های قابل توجهی باید برای یافتن روش های بهتر کنترل تهوع ناشی از سرطان و درمان آن انجام شود. روش مناسب و اصلی جهت کاهش تهوع و استفراغ استفاده از داروهای ضد تهوع می باشد، اما این داروها برای

تمام بیماران مؤثر نبوده و اغلب عوارض جانبی ناخوشایندی را ایجاد می کنند [۷]. در برخی از موارد معمولاً از ترکیب درمان های دارویی و غیر دارویی استفاده می شود [۸]. روش های دارویی با ساز و کارهای اثر متفاوت، جهت کاهش تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی به کار رفته، ولی متأسفانه میزان موفقیت آنها بین ۷۲-۶ درصد گزارش شده است. اگر چه داروهای ضد تهوع و استفراغ در سالیان اخیر گسترش قابل توجهی داشته ولی تنها توانسته میزان استفراغ را کاهش دهد و اغلب بر احساس تهوع اثر زیادی ندارد [۵]. علاوه بر این، استفاده از این داروها عوارض داشته و عوارض شیمی درمانی را مضاعف می کند [۹].

نتایج برخی از مطالعات نشان می دهد با مصرف مکمل برخی از اسیدهای چرب  $\omega_3$  مانند دوکوزاهگزانوئیک اسید، سطح خونی این اسید چرب در حین شیمی درمانی افزایش می یابد و فوایدی روی حالت متاستاتیک سرطان، مدت بقا بیمار و تحمل اثرات سمی شیمی درمانی دارد [۱۰] و با عوارض جانبی کمتر، اثر مفیدی در بیماران سرطانی تحت شیمی درمانی دارد [۱۱]. مطالعه دیگر نشان می دهد که مصرف مکمل های غذایی می تواند باعث کاهش تهوع در حین شیمی درمانی شود [۱۲]. از طرف دیگر عوارض جدی شیمی درمانی در بیماران سرطانی می تواند موفقیت مصرف داروهای ضد سرطانی را محدود سازد. بطوری که اثر رژیم غذایی در مداخلات رژیم غذایی بعنوان یک استراتژی مطرح می شود [۱۱]. مطالعه اخیر با هدف تاثیر مصرف مکمل اسیدهای چرب  $\omega_3$  بر عوارض جانبی ناشی از شیمی درمانی مانند اسهال، تهوع، استفراغ، کرامپ شکمی و ریزش موی سر در بیماران مبتلا به سرطان معده در طول درمان با داروهای شیمی درمانی انجام گردید.

## روش کار

پژوهش حاضر به صورت کارآزمایی بالینی دو سوکور در بیمارستانهای فاطمی و امام (کلینیک ارس) شهر اردبیل در سال ۹۰ - ۱۳۸۹ انجام گردید. این تحقیق پس از تصویب در مرکز تحقیقات تغذیه دانشکده بهداشت و تغذیه دانشگاه علوم پزشکی تبریز، از نظر رعایت اصول اخلاقی مورد تایید کمیته اخلاق معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز قرار گرفت و با کد شناسایی IRCT201011095144N1 در مرکز ثبت کارآزمایی های بالینی ایران نیز ثبت گردید. تعداد ۴۲ نفر از افراد مبتلا به سرطان معده که سرطان آنها از طریق آندوسکوپی و پاتولوژی تشخیص داده شده بود بر اساس معیارهای ورود و خروج از مطالعه انتخاب گردیدند. جهت شرکت در مطالعه، بعد از مصاحبه حضوری، توضیح اهداف کار و اخذ رضایت نامه کتبی آگاهانه، ۳۰ نفر رضایت خود را اعلام نمودند. سپس به طور تصادفی به دو گروه آزمایش (۱۵ نفر) و گروه کنترل (۱۵ نفر) انتخاب شدند. پس از انتخاب نمونه ها، بیماران هر دو گروه مورد مطالعه از لحاظ سن، جنس و نوع داروهای مصرفی از نظر شیمی درمانی با هم همسان گردیدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل افراد بزرگسال بالای ۳۰ سال مبتلا به سرطان معده تحت شیمی درمانی مراجعه کننده به بیمارستانهای فاطمی و امام شهر اردبیل که برای طرح اعلام موافقت نمودند، بود. معیارهای خروج شامل ابتلا به سایر بیماری های القاء کننده کاشکسی مانند بیماری های قلبی-عروقی، ریوی، ایدز، نارسائی کلیوی، ابتلا به لوسمی حاد، افراد مبتلا به دیابت و مالتیپل میلوما بود. افرادی که در دوره مطالعه داروهای داده شده را به درستی مصرف نمی کردند، از دور مطالعه خارج گردیدند. برای تعیین اعتبار علمی ابزار گردآوری داده ها، از روش اعتبار محتوا استفاده گردید. جهت تعیین اعتماد علمی ابزار از روش آزمون مجدد استفاده شد. به این منظور،

پرسشنامه ها توسط ۱۰ نفر از افراد مبتلا به سرطان که به صورت تصادفی انتخاب شده بودند، تکمیل شد و پس از گذشت ۱۰ روز، پرسشنامه ها دوباره جهت پاسخگویی در اختیار همان افراد قرار گرفت و سپس ضریب همبستگی بین دو دسته داده های به دست آمده محاسبه و عدد ۰/۹۸ به دست آمد، که مؤید اعتماد علمی قابل قبول در به وجود آوردن اطلاعات است. حجم نمونه با استفاده از فرمول تعیین حجم نمونه برآورد شد.

$$n = 2 \left[ \frac{(Z_{1-\alpha/2}) + (Z_{1-\beta})}{\delta} \right]^2 \times \frac{(\delta_1^2 + \delta_2^2)}{(\mu_2 - \mu_1)^2}$$

پس از مشخص شدن بیماران و گرفتن رضایت نامه شخصی از آنها از هر دو گروه اطلاعات دموگرافیک جمع آوری شده و تغییرات مربوط به عوارض جانبی ناشی از شیمی درمانی در شروع، هفته های چهارم و ششم مطالعه محاسبه گردید. پرسشنامه مربوط به عوارض شیمی درمانی (مانند اسهال، تهوع، استفراغ، کرامپ شکمی و ریزش موی سر) در آغاز، هفته های چهارم و ششم دوره شیمی درمانی برای هر دو گروه تکمیل گردید. پس از ثبت اطلاعات اولیه به گروه آزمایش، مکمل اسیدهای چرب  $\omega_3$  به میزان ۳ گرم [۱۳] (محتوی ایکوزا پنتانوئیک و دوکوزاهگزانوئیک اسید به ترتیب ۱/۸ و ۱/۲ گرم) در ده گرم روغن ماهی سه بار در روز و به گروه کنترل ماده دارو نما (روغن MCT<sup>۱</sup>) بمدت شش هفته داده شد. بیماران شرکت کننده در این تحقیق به طور تصادفی به دو گروه دریافت کننده مکمل اسیدهای چرب  $\omega_3$  و گروه دریافت کننده ماده دارو نما تقسیم شدند. بیماران در گروه دریافت کننده اسیدهای چرب  $\omega_3$  به مدت شش هفته، روزانه ۳۰۰۰ میلی گرم به صورت ۱۰ کپسول حاوی ۱۸۰۰ میلی گرم ایکوزا پنتانوئیک اسید و ۱۲۰۰ میلی گرم دوکوزاهگزانوئیک اسید دریافت کردند. این کپسول ها با نام تجاری Herron ساخت گروه کارخانجات سیمگا/ استرالیا بودند. گروه دریافت

<sup>1</sup> Medium Chain Triglyceride

کننده ماده دارو نما، روغن MCT مصرف کردند. این ماده دارو نما به صورت ۱۰ عدد کپسول روغن MCT، در مجموع حاوی ۲۱۰۰ میلی گرم روغن MCT بود، که توسط شرکت زکریا تولید شد و از نظر شکل ظاهری کاملاً با کپسول ۳ (مشابه سازی شده بود. قبل از شروع مطالعه، همه قوطی های حاوی مکمل اسیدهای چرب ۳ (یا دارو نما به صورت A و B کد گذاری شدند تا عدم اطلاع محقق و پرسشگران و بیماران از نوع مکمل دریافتی توسط هر گروه مراعات شود و مطالعه به شکل دو سو کور انجام شود. پس از انجام بررسی های لازم، به افراد به طور تصادفی ۵۰ عدد کپسول حاوی ۳ (یا دارونما تجویز شد و از آنها خواسته شد که کپسول ها را به مدت ۶ هفته در ۳ وعده غذایی اصلی (صبحانه، ناهار و شام) به همراه غذا میل کنند. در طول مدت مداخله، تماس تلفنی با بیماران برقرار می شد تا ضمن برطرف کردن مشکلات آنها از مصرف مکمل اطمینان حاصل شود. پیگیری بیماران به منظور کنترل آنها از نظر مصرف مکمل ها و جلوگیری از ریزش نمونه ها تقریباً هر ۱۵ روز یکبار از طریق ملاقات حضوری با بیماران انجام شد. قرص های مصرفی به صورت یک ماهه و پانزده روزه به بیماران داده شد و به بیماران متذکر شد که در صورت عدم مصرف در مراجعات بعدی بقیه قرص ها برگردانده شود. در مراجعات بعدی درصد مصرف قرص بیماران ۹۶ درصد بود که مورد پذیرش و مطالعه قرار گرفتند. در این مطالعه، ارزشیابی میزان رعایت بیماران از نظر مصرف مکمل ها بر مبنای تعیین تعداد مکمل های باقی مانده در پایان هفته ششم مطالعه صورت گرفت. برای دستیابی به اهداف پژوهش از آمار توصیفی شامل جداول توزیع فراوانی و شاخص های آماری مانند میانگین و انحراف معیار و برای پاسخ به سوالات پژوهش از آزمون کای دو<sup>۱</sup> برای مقایسه عوارض

شیمی درمانی در دو گروه استفاده گردید. برای مقایسه داده های کمی از آزمون تی تست مستقل<sup>۲</sup> و برای مقایسه عوارض شیمی درمانی در یک گروه در طول مطالعه از آزمون کیوکوکران<sup>۳</sup> استفاده گردید. سطح معنی دار آماری برای کلیه آزمونها  $p < 0.05$  در نظر گرفته شد. کلیه اطلاعات بصورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه گردیدند.

### یافته ها

خصوصیات دموگرافیک و برخی از عوامل مرتبط با سرطان در بیماران مبتلا به سرطان معده در جدول ۱ آورده شده است. با توجه به جدول ۱ در مورد مقایسه خصوصیات دموگرافیک با استفاده از آزمون کای دو نشان داده شد که در ابتدای مطالعه هیچ اختلاف معنی دار بین جنس، مراحل بیماری، شغل و سطح سواد در دو گروه مورد مطالعه وجود ندارد. هیچ اختلاف معنی داری با استفاده از آزمون تی تست مستقل از نظر زمان مورد مطالعه، میانگین قد، وزن و سن در دو گروه مورد مطالعه نشان داده نشد. مطالعه حاضر  $4 \pm 6$  ماه پس از تشخیص بیماری و در حین شیمی درمانی روی بیماران انجام گردید. نتایج آزمون کای دو نشان می دهد که میزان تبوع و کرامپ شکمی در گروه آزمایش کمتر از گروه کنترل است و این اختلاف در هفته ششم پس از مداخله مابین دو گروه مورد مطالعه از نظر آماری معنی داری بود ( $p < 0.05$ ) (جداول ۲ و ۳). نتایج با استفاده از آزمون آماری کیوکوکران نشان داد که در گروه آزمایش با افزایش طول مدت زمان مطالعه از وقوع تبوع در بیماران کاسته می شود و این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ( $p < 0.05$ ). در گروه کنترل با افزایش زمان بر وقوع تبوع بیماران افزوده شد، ولی این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود. در گروه کنترل وقوع کرامپ شکمی نیز در بیماران با

<sup>2</sup> Independent Sample T-Test

<sup>3</sup> Cochran's Q

<sup>1</sup> Chi-Square

از وقوع ریزش موی سر، استفراغ و اسهال کاسته می‌شود، ولی این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود. در گروه کنترل نیز ریزش موی سر، وقوع استفراغ و اسهال بیماران با افزایش زمان تفاوت معنی داری نداشت.

افزایش طول مدت زمان مطالعه تفاوت معنی داری نداشت ( $p=0/072$ ). هیچ اختلاف معنی داری پس از مداخله در میزان استفراغ، اسهال و ریزش موی سر مابین دو گروه مورد مطالعه مشاهده نشد. با استفاده از آزمون آماری کیو کوکران نشان داده شد که در گروه آزمایش با افزایش طول زمان مطالعه

جدول ۱. خصوصیات دموگرافیک بیماران مبتلا به سرطان معده مورد مطالعه

متغیرها	گروه آزمایش		گروه کنترل		سطح معنی داری
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
جنس	زن	۵	۵	۳۳/۳۴	۰/۶۵
	مرد	۱۰	۱۰	۶۶/۶۶	
مرحله بیماری	II	۵	۵	۳۳/۳۴	۰/۶۵
	III	۱۰	۱۰	۶۶/۶۶	
	کارمند	۲	۲	۱۳/۳۳	
شغل	کشاورز	۴	۵	۳۳/۳۳	۱
	خانه دار	۵	۴	۲۶/۶۶	
	آزاد	۴	۱۰	۶۶/۶۶	
	بی سواد	۱۲	۲	۱۳/۴	
سطح سواد	زیر دیپلم	۲	۱	۶/۶	۰/۲۹
	دانشگاهی	۱	۱	۶/۶	

جدول ۲. مقایسه وجود تهوع، استفراغ و اسهال در بیماران مبتلا به سرطان معده تحت شیمی درمانی در گروههای مورد مطالعه

متغیر	مراحل	گروه آزمایش		گروه کنترل		سطح معنی داری (کای دو)
		تعداد	درصد	تعداد	درصد	
تهوع	در شروع آزمایش	۱۲	۸۰	۱۴	۹۹/۳۳	۰/۰۶
	هفته چهارم	۱۳	۸۶/۶۶	۱۵	۱۰۰	
	هفته ششم	۴	۲۶/۶۶	۱۵	۱۰۰	
سطح معنی داری (کیو کوکران)		۰/۰۰۱	۰/۳۶۸			
استفراغ	در شروع آزمایش	۲	۱۳/۳۳	۲	۱۳/۳۳	۰/۵۹
	هفته چهارم	۲	۱۳/۳۳	۲	۱۳/۳۳	
	هفته ششم	۱	۶/۶	۲	۱۳/۳۳	
سطح معنی داری (کیو کوکران)		۰/۳۶۸	۱/۰۰			
اسهال	در شروع آزمایش	۴	۲۶/۶۶	۵	۳۳/۳۳	۰/۶۹
	هفته چهارم	۳	۲۰	۴	۲۶/۶۶	
	هفته ششم	۲	۱۳/۳۳	۵	۳۳/۳۳	
سطح معنی داری (کیو کوکران)		۰/۲۲۸	۰/۶۰۷			

♥  $p < 0/05$  به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد. یافته ها بر اساس آزمون کیو کوکران بررسی شده است.

\*  $p < 0/05$  به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد. یافته ها بر اساس آزمون کای دو بررسی شده است.

جدول ۳. مقایسه وجود کرامپ شکمی و ریزش موی سر در بیماران مبتلا به سرطان معده تحت شیمی درمانی در گروههای مورد مطالعه

متغیر	مراحل	گروه آزمایش		گروه کنترل		سطح معنی داری (کای دو)
		تعداد	درصد	تعداد	درصد	
کرامپ شکمی	در شروع آزمایش	۶	۴۰	۹	۶۰	۰/۶۵
	هفته چهارم	۶	۴۰	۸	۵۳/۳۳	۰/۵۵
	هفته ششم	۳	۲۰	۱۳	۸۶/۶۶	*۰/۰۰۲
سطح معنی داری (کیو کوکران)						
ریزش موی سر	در شروع آزمایش	۸	۵۳/۳۳	۹	۶۰	۰/۴۵
	هفته چهارم	۸	۵۳/۳۳	۹	۶۰	۰/۴۶
	هفته ششم	۷	۴۶/۶۶	۱۲	۸۰	۰/۰۵۸
سطح معنی داری (کیو کوکران)						
		۰/۱۶۵			۰/۰۷۲	۰/۳۶۸
		۰/۷۱۷				

\*  $P < 0.05$  به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد. یافته ها بر اساس آزمون کای دو بررسی شده است.

### بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مصرف مکمل روغن ماهی در بیماران مبتلا به سرطان معده تحت شیمی درمانی باعث کاهش قابل ملاحظه تهوع و کرامپ شکمی از عوارض جانبی ناشی از شیمی درمانی شد. در بیماران مبتلا به سرطان معده علائمی مانند سوزش سردل، نفخ شکم، استفراغ و تهوع دیده می شود [۱۴]. میزان شیوع تهوع و استفراغ سرطان معده در مطالعه صومی و همکاران ۴۶ درصد [۱۵] و در مطالعه سولانگ<sup>۱</sup> و همکاران ۴۹ درصد گزارش شده است [۱۶]، که همسو با مطالعه اخیر می باشد. در مطالعه حاضر قبل از شیمی درمانی میزان تهوع و استفراغ ۵۳/۳۳ درصد بود. مطالعات متعدد نشان داده اند که مصرف داروهای شیمی درمانی باعث تشدید عوارض تهوع و استفراغ در بیماران سرطانی شده [۱۷، ۳، ۲] و سبب اسهال، تغییر در حس بویائی و چشائی، بی اشتهائی و بالاخره کاشکسی در این بیماران می شود [۱۸]. علل عمده تشدید عوارض شیمی درمانی در بیماران مبتلا به سرطان تحریک مراکز حساس به مواد شیمیایی در مغز، تحریک سیستم عصبی خودکار و عوامل روحی و روانی می باشد [۵]. با توجه به اینکه عدم کنترل تهوع و استفراغ هزینه های گزافی مانند افزایش روزهای بستری در بیمارستان و هزینه های اضافی مربوط به

مراقبت های پزشکی و پرستاری را به دنبال دارد، اخیراً روش های مختلفی جهت کنترل تهوع و استفراغ بکار گرفته شده است که از آن جمله میتوان به دارو درمانی و درمان های تکمیلی اشاره نمود. انتخاب و تجویز درمان های مناسب، درمان دارویی یا غیردارویی بطور قابل توجهی باعث بهبود کیفیت زندگی و عملکرد بیماران شده و اثرات مطلوبی بر زندگی آنان خواهد داشت [۶]. از مکمل های متعدد در کنترل عوارض جانبی ناشی از شیمی درمانی استفاده شده است. مثلاً اثر کاهش میزان تهوع ناشی از داروهای شیمی درمانی بدنبال مصرف مکمل زنجبیل در مطالعه قنبری و همکاران گزارش شده است [۱۹]. مکمل مورد استفاده دیگر اسیدهای چرب<sup>۳</sup> می باشد. تشدید عوارض جانبی بدنبال مصرف داروهای شیمی درمانی همراه با مصرف اسیدهای چرب<sup>۳</sup> گزارش نشده است [۲۰، ۱۱]، بر خلاف نتایج مطالعه حاضر، برور<sup>۲</sup> و همکاران نشان دادند که مصرف روزانه مکمل روغن ماهی به میزان ۱/۲ گرم DHA و ۱/۸ گرم EPA به مدت دو هفته هیچ تاثیری روی تهوع در بیماران سرطانی ندارد [۲۱]، که علت مغایرت نتایج ممکن است مربوط به طول مدت مصرف مکمل اسیدهای چرب<sup>۳</sup> باشد. نتایج مکمل یاری اسیدهای چرب<sup>۳</sup> در مطالعه حاضر همسو با

<sup>2</sup> Bruera

<sup>1</sup> Sue-Ling

بدلیل تغییر در غشاء سلول های توموری باشد [۱۱]، زیرا ترکیب فسفولیپیدی غشاء سلول های عصبی تحت تاثیر اسیدهای چرب  $\omega_3$  قرار می گیرد [۳۰] و [۳۱] و می تواند روی عمل فیزیولوژیکی مغز تاثیر بگذارد، از اینرو باعث بهبود پاسخ به شیمی درمانی سرطانی و کاهش عوارض جانبی شیمی درمانی و همچنین بهبود بقاء بیماران مبتلا به سرطان شود [۱۱]. مکانیسم دیگری که ذکر شده بهبود آنمی و ضعف بدنال مصرف اسیدهای چرب  $\omega_3$  می باشد [۲۶].

### نتیجه گیری

اگر چه در مطالعه حاضر تمامی آزمونهای آماری اختلاف معنی داری را در دو گروه مصرف کننده اسیدهای چرب  $\omega_3$  و دارونما نشان نداد، در صورتی که میزان تهوع و کرامپ شکمی بعد از مداخله در گروه آزمایش کاهش معنی داری را نشان داد، ولی تفاوت در سایر عوارض جانبی شیمی درمانی از جمله ریزش موی سر، اسهال و استفراغ معنی دار نبود. بر اساس مطالعه حاضر و بسیاری از مطالعات انجام گرفته می توان استفاده از اسیدهای چرب  $\omega_3$  را بعنوان یک مکمل بی ضرر همراه شیمی درمانی در بیماران سرطانی پیشنهاد کرد. در این مطالعه، عدم دستیابی به نتایج مورد انتظار را میتوان به فاکتورهایی مانند مقدار کم بودن تعداد نمونه در دسترس و یا طول مدت مطالعه اشاره کرد. برای مطالعات بعدی افزایش طول مدت مکمل یاری با اسیدهای چرب  $\omega_3$  همراه شیمی درمانی و نیز ثبت سایر فاکتورهای مرتبط به عوارض شیمی درمانی پیشنهاد می شود.

### تشکر و قدردانی

این تحقیق حاصل طرح شماره ۵/۷۱/۵۸۶ کمیته تحقیقات تغذیه دانشکده بهداشت و تغذیه دانشگاه علوم پزشکی تبریز می باشد در ضمن مولفان از

نتایج مطالعات فیلیپوت<sup>۱</sup> و همکاران در سال ۲۰۰۴ [۲۲] و هاردمن<sup>۲</sup> در سال ۱۹۹۹ [۲۳] بود که گزارش نمودند که مکمل یاری اسیدهای چرب  $\omega_3$  باعث کاهش عوارض جانبی ناشی از شیمی درمانی می شود. مطالعه تاکاهاتا<sup>۳</sup> و همکاران نیز در مدل های حیوانی سرطانی تحت شیمی درمانی نشان داد که مصرف اسیدهای چرب  $\omega_3$  باعث کاهش عوارض شیمی درمانی می شود [۲۴]. مصرف زیاد اسیدهای چرب  $\omega_3$  ممکن است، غیر سمی باشد. زیرا برخی از مطالعه نشان می دهد که مصرف اسیدهای چرب  $\omega_3$  در بیماران مبتلا به سرطان پستان بدون عوارض جانبی بوده [۲۵]، و ممکن است باعث افزایش اثر درمانی داروهای شیمی درمانی و کاهش عوارض جانبی آن شود [۲۶]، بنابراین بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته می توانند دوز زیاد این اسیدهای چرب را با کمترین عوارض جانبی مصرف کنند [۲۷]. از طرف دیگر پیشنهاد شده است که اسیدهای چرب  $\omega_3$  را می توان بعنوان یک مکمل رژیم غذایی در بیماران مبتلا به سرطان به مدت طولانی با کمترین عوارض گوارشی استفاده کرد [۲۸]. علاوه بر این گزارش شده است که مکمل برخی از اسیدهای چرب مانند دوکوزاهگزانوئیک اسید یک مکمل طبیعی بدون عوارض جانبی بوده و باعث بهبود اثر داروهای ضد سرطانی در بیماران می شود [۲۹]. مطالعه حاضر نشان داد که مصرف مکمل اسیدهای چرب  $\omega_3$  باعث کاهش معنی دار برخی از عوارض شیمی درمانی مانند تهوع و کرامپ شکمی می شود. با اینکه از تعداد افراد مبتلا به ریزش موی سر، اسهال و استفراغ در انتهای مطالعه در گروه آزمایش کاسته شد، ولی این کاهش از نظر آماری معنی دار نبود. مکانیسم دقیق اثر اسیدهای چرب  $\omega_3$  در کاهش عوارض جانبی بیماران سرطانی مشخص نشده است. ولی احتمالاً

<sup>1</sup> Philpott

<sup>2</sup> Hardman

<sup>3</sup> Takahata

بیماران و پرسنل بیمارستانهای فاطمی و امام خمینی  
شهر اردبیل تشکر و قدردانی می‌شود.

کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی  
تبریز و دانشگاه علوم پزشکی اردبیل جهت همکاری  
در اجرای طرح کمال تشکر را دارند. از همکاری

## References

- 1- Watson S. The effects of massage: an holistic approach to care. *Nurs Stand*. 1997 Aug 13;11(47):45-7.
- 2- Baker PD, Ellett ML. Measuring nausea and vomiting in adolescents: a feasibility study. *Gastroenterol Nurs*. 2007 Jan-Feb;30(1):18-28.
- 3- Campos de Carvalho E, Titareli Merizio Martins F, Benedita dos Santos C. A pilot study of a relaxation technique for management of nausea and vomiting in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer Nurs*. 2007 Mar-Apr;30(2):163-7.
- 4- Klein J, Griffiths P. Acupressure for nausea and vomiting in cancer patients receiving chemotherapy. *Br J Community Nurs*. 2004 Sep;9(9):383-8.
- 5- King CR. Nonpharmacologic management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Oncol Nurs Forum*. 1997 Aug;24(7 Suppl):41-8.
- 6- Miller M, Kearney N. Chemotherapy related nausea and vomiting—past reflections, present practice and future management. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2004 Mar;13(1):71-81.
- 7- Arakawa S. Relaxation to reduce nausea, vomiting, and anxiety induced by chemotherapy in Japanese patients. *Cancer nursing*. *Cancer Nurs*. 1997 Oct;20(5):342-9.
- 8- Sadat Hoseini AS. Effect of Music Therapy on Chemotherapy Nausea and Vomiting in Children with Malignancy. *Hayat* 2009 Summer; 15(2):5-14.
- 9- Ezzone S, Baker C, Rosselet R, Terepka E. Music as an adjunct to antiemetic therapy. *Oncol Nurs Forum*. 1998 Oct;25(9):1551-6.
- 10- Bougnoux P, Hajjaji N, Baucher MA, Jourdan ML, Goupille C, Body G, et al. Docosahexaenoic acid (DHA) intake during first line chemotherapy improves survival in metastatic breast cancer. *Proc Amer Assoc Cancer Res*. 2006;47(1):1237.
- 11- Pardini RS. Nutritional intervention with omega-3 fatty acids enhances tumor response to anti-neoplastic agents. *Chemico-biological interactions*. *Chem Biol Interact*. 2006 Aug 25;162(2):89-105.
- 12- Branda RF, Naud SJ, Brooks EM, Chen Z, & Muss H. Effect of vitamin B12, folate, and dietary supplements on breast carcinoma chemotherapy-induced mucositis and neutropenia. *Cancer*. 2004 Sep 1;101(5):1058-64.
- 13- U. S. Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition. Letter Regarding Dietary Supplement Health Claim for Omega-3 Fatty Acids and Coronary Heart Disease. Office of Nutritional Products, Labeling, and Dietary Supplements. October 31, 2000.
- 14- White R, Levine M, Enterline H, Laufer I. Early gastric cancer. Recent experience. *Radiology*. 1985 Apr;155(1):25-7.
- 15- Somi MH, Alizadeh N, Mirinezhad, SK, Jazayeri E, Sadegi, M, Farhang S. Diagnostic and Treatment Process of Gastric Cancer and Setbacks in East Azerbaijan (2006). *Medical Journal Tabriz University of Medical Sciences*, 2010; Sep- Oct. 32 (4):57-63. (Full text in persian)
- 16- Sue-Ling H, Martin I, Griffith J, Ward D, Quirke P, Dixon M, et al. Early gastric cancer: 46 cases treated in one surgical department. *Gut*. 1992 Oct;33(10):1318-22.
- 17- Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. Gastric cancer. Critical reviews in oncology/hematology. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009 Aug;71(2):127-64.
- 18- Cardona D. Pharmacological therapy of cancer anorexia-cachexia. *Nutr Hosp*. 2006 May;21 Suppl 3:17-26.
- 19- Ghanbari A, Montazeri AS, Niknami M, AtrkarRoshan Z, Najafi B, Sobhani A. Effect of Adding Ginger to Routine Treatment on the Intensity of Chemotherapy-induced Nausea and



- Vomiting in Cancer patients who Referred to Razi Hospital, Rasht. *Journal of Ardabil University of Medical Sciences*:2011 Winter:10(4): 319-25.
- 20- Siddiqui RA, Jensi LJ, Wiesehan JD, Hunter MV, Kovacs RJ, Stillwell W. Prevention of docosahexaenoic acid-induced cytotoxicity by phosphatidic acid in Jurkat leukemic cells: the role of protein phosphatase-1. *Biochim Biophys Acta*. 2001 Dec 19; 1541(3):188-200.
- 21- Bruera E, Strasser F, Palmer JL, Willey J, Calder K, Amyotte G, et al. Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia/cachexia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol*. 2003 Jan 1;21(1):129-34.
- 22- Philpott M, Ferguson LR. Immunonutrition and cancer. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. *Mutat Res*. 2004 Jul 13;551(1-2):29-42.
- 23- Hardman W, Moyer M, Cameron I. Fish oil supplementation enhanced CPT-11 (irinotecan) efficacy against MCF7 breast carcinoma xenografts and ameliorated intestinal side-effects. *Br J Cancer*. 1999 Oct;81(3):440-8.
- 24- Takahata K, Tada M, Yazawa K, Tamaki T. Protection from chemotherapy-induced alopecia by docosahexaenoic acid. *Lipids*. 1999;34 Suppl:S105.
- 25- Holroyde C, Skutches C, Reichard G. Effect of dietary enrichment of N-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) in metastatic breast cancer. *Conference Proceedings*. 1988.(7): 42-45.
- 26- Hardman W, Moyer M, Cameron I. Small amounts of a concentrated omega-3 fatty acid product, INCELL AAFA, in the diet reduces the side-effects of the cancer chemotherapy drug, CPT-11 (irinotecan). *Br J Cancer*. 2002;86:983-8.
- 27- Rose DP, Connolly JM. Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacol Ther*. 1999 Sep;83(3):217-44.
- 28- Berquin IM, Edwards IJ, Chen YQ. Multi-targeted therapy of cancer by omega-3 fatty acids. *Cancer Lett*. 2008 Oct 8;269(2):363-77.
- 29- Siddiqui RA, Harvey KA, Xu Z, Bammerlin EM, Walker C, Altenburg JD. Docosahexaenoic acid: A natural powerful adjuvant that improves efficacy for anticancer treatment with no adverse effects. *Biofactors*. 2011 Nov-Dec;37(6):399-412. doi: 10.1002/biof.181.
- 30- Haag M. Essential fatty acids and the brain. *Can J Psychiatry*. 2003 Apr;48(3):195-203.
- 31- Yehuda S, Mostofsky DI. Nutrients, Stress, and Medical Disorders. *Am J Clin Nutr*, 2006 October; 84(4, 951):951.

## The Effect of Fish Oil Supplementation on Chemotherapy Side Effects in Patients with Gastric Cancer

Nemati A<sup>1</sup>; Mahdavi R\*<sup>2</sup>; Faizi I<sup>3</sup>; Nagizadeh Baghi A<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Basic Sciences, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.

<sup>2</sup> Nutritional Research Center, Tabriz University of Medical Sciences Tabriz, Iran.

<sup>3</sup> Department of Surgery, Dept., of Surgery, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.

\* Corresponding Author. Tel: +984113341113 Fax: +984113340634 E-mail: mahdavi@tbzmed.ac.ir

Received: 26 December 2011 Accepted: 28 February 2012

### ABSTRACT

**Background & Objectives:** Chemotherapeutics induce side effects in patients with cancer. In animal models the intake of  $\omega_3$  fatty acids during chemotherapy can increase the impact of chemotherapy drugs and reduce their side effects. This study was aimed to determine the fish oil intake on side effects of chemotherapy drugs in patients with gastric cancer.

**Methods:** A double blind clinical trial study on 30 adult volunteer patients (15 experiments and 15 controls) with gastric cancer was conducted during chemotherapy in Ardabil, Iran, during 2010-2011. Experimental and control groups were selected by randomized allocation. About 3 grams  $\omega_3$  fatty acid supplementation (1.8 g Eicosapentaenoic acid & 1.2 g Docosapentaenoic acid) and placebo were given to experimental and control groups for 6 weeks, respectively. Then, the results of data were collected at the beginning, 4 and 6 weeks after intervention of  $\omega_3$ /placebo in both groups and analyzed by using descriptive statistics, Chi-Square, Independent sample t-test and Cochran's Q test.

**Results:** The results of this study showed that there were significant differences of nausea in both group of patients at the end of 6 weeks ( $p < 0.05$ ). Abdominal cramp and nausea significantly decreased in experimental group during the study ( $p < 0.05$ ). Hair loss, vomiting and diarrhea were reduced in experimental group during the study, but these differences were not statistically significant. There were no significant differences in vomiting, diarrhea and hair loss between two groups at the end of intervention.

**Conclusion:** The present study showed that the intakes of fish oil strongly reduce side effects of chemotherapy drugs such as nausea and abdominal cramp. So, this oil supplementation appears to be harmless and useful in patients with gastric cancer during chemotherapy.

**Keywords:** Supplementation;  $\omega_3$  Fatty Acids; Gastric Cancer; Chemotherapy Side Effects