

اثر مکمل یاری بروملین بر مدیریت کولیت اولسراتیو: یک کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده، دوسوکور و کنترل شده با دارونما

ریحانه سمیعیان^۱، امیر صادقی^۲، محمد جواد پسند^۱، محمد رحمانیان^۳، پروانه محمدی^۲، شبنم شاهرخ^۳

- ۱- گروه تغذیه بالینی و رژیم غذایی، دانشکده تغذیه و صنایع غذایی، پژوهشکده ملی تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
- ۲- نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
پست الکترونیکی: amirsadeghimd@yahoo.com
- ۳- مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
- ۴- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۱۰/۱۴

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۱/۱۳

چکیده

سابقه و هدف: مطالعات تجربی نتایج امیدوارکننده‌ای در مورد اثرات مصرف بروملین در کولیت اولسراتیو نشان داده‌اند. هدف از این مطالعه بررسی اثرات مکمل‌یاری بروملین در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو بود.

مواد و روش‌ها: این کارآزمایی بالینی بر روی ۵۸ بیمار مبتلا به کولیت اولسراتیو فعال خفیف تا متوسط با میانگین سنی ۳۸ سال انجام شد. شرکت‌کنندگان به‌طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند تا یا روزانه سه بار ۲۰۰ میلی‌گرم بروملین (در مجموع ۶۰۰ میلی‌گرم در روز) یا مقدار مشابهی دارونما را به مدت هشت هفته دریافت کنند. در ابتدای مطالعه و در پایان دوره مداخله، کیفیت زندگی و شدت بیماری به‌ترتیب با استفاده از پرسش‌نامه‌های IBDQ-۹ و SCCAI ارزیابی شد. همچنین شاخص‌های التهابی و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی در نمونه‌های خون و مدفوع اندازه‌گیری گردید.

یافته‌ها: این کارآزمایی بالینی بر روی ۵۸ بیمار مبتلا به کولیت اولسراتیو فعال خفیف تا متوسط با میانگین سنی ۳۸ سال انجام شد. شرکت‌کنندگان به‌طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند تا یا روزانه سه بار ۲۰۰ میلی‌گرم بروملین (در مجموع ۶۰۰ میلی‌گرم در روز) یا مقدار مشابهی دارونما را به مدت هشت هفته دریافت کنند. در ابتدای مطالعه و در پایان دوره مداخله، کیفیت زندگی و شدت بیماری به‌ترتیب با استفاده از پرسش‌نامه‌های IBDQ-۹ و SCCAI ارزیابی شد. همچنین شاخص‌های التهابی و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی در نمونه‌های خون و مدفوع اندازه‌گیری گردید.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که مکمل‌یاری بروملین می‌تواند کیفیت زندگی و فعالیت بیماری را در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو فعال خفیف تا متوسط بهبود بخشد؛ اثری که دست‌کم بخشی از آن از طریق کاهش شاخص‌های التهابی و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی اعمال می‌شود.

واژگان کلیدی: بروملین، کولیت اولسراتیو، بیماری التهابی روده، آنزیم‌های پروتئولیتیک، شاخص‌های التهابی

پیام‌های اصلی

- مکمل بروملین در بهبود بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو خفیف تا متوسط مورد مطالعه موثر بوده است .
- نتایج بالینی نشان دهنده این بهبودی افزایش معنادار امتیاز پرسشنامه IBDQ-9 ، به معنی بهبود کیفیت زندگی بیماران و کاهش معنادار امتیاز پرسشنامه SCCAI ، به معنی کاهش فعالیت بیماری و بهبود علائم ، بودند.
- نتایج آزمایشگاهی نشان دهنده این بهبودی کاهش معنادار کالپروتکتین مدفوعی ، به معنی کاهش التهاب مخاط روده، کاهش معنادار $TNF-\alpha$ که سایتوکاین التهابی کلیدی در بروز و تشدید بیماری است و افزایش معنادار ظرفیت تام آنتی اکسیدانی (TAC) که باعث کاهش واکنش های اکسیداسیون می شود بودند .
- بروملین به علت خاصیت پروتئولیتیکی ضدالتهاب است و باعث تغییر شکل رسپتور های سایتوکاین های التهابی و جلوگیری از فعال شدن مسیر های التهابی می شود و با خاصیت آنتی اکسیدانی خود باعث کاهش اکسیداسیون تشدیدکننده التهاب و زخم های روده می شود.

• مقدمه

مهمی در مدیریت بیماری های التهابی روده ایفا کنند (۱۰-۱۳). در مطالعات پیشین به نقش موثر ترکیبات گیاهی و طبیعی که اثر ضدالتهابی و آنتی اکسیدانی دارند مثل کورکومین (ماده موثره زردچوبه)، رزوراترول ، امگا ۳ در کاهش التهاب مخاط روده در بیماران کولیت یا به کاهش شدت بیماری و افزایش کیفیت زندگی این بیماران اشاره شده است (۱۹-۱۴).

یکی از ترکیبات گیاهی امیدبخش که در شاخه های مختلف پزشکی مورد استفاده قرار گرفته است، بروملین می باشد؛ یک آنزیم پروتئولیتیک سولفیدریل دار اصلی که در آناناس (*Ananas comosus*) یافت می شود (۲۰) اثرات فیبرینولیتیک، پروتئولیتیک، ضدقارچی، ضدباکتریایی، ضدترومبوتیک، ضدالتهابی و ضدسرطانی بروملین به خوبی مستند شده است (۲۱) مطالعات اخیر نشان داده اند که مکمل یاری بروملین باعث کاهش ترشح سایتوکاین های پیش التهابی در مدل های تجربی کولیت می شود (۲۲-۲۵) با این حال، تاکنون اثرات بروملین در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو مورد بررسی قرار نگرفته است. بر این اساس، این کارآزمایی بالینی با هدف ارزیابی اثرات بالقوه مکمل یاری بروملین در مدیریت کولیت اولسراتیو طراحی شد.

• مواد و روش ها

طراحی مطالعه و شرکت کنندگان

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده، کنترل شده و با گروه های موازی بود. بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو فعال خفیف تا متوسط که پیش تر تشخیص آنها توسط فوق تخصص گوارش تأیید شده بود، از بیمارستان طالقانی و کلینیک بهبود در شهر تهران شدند.

کولیت اولسراتیو به عنوان یکی از انواع بیماری های التهابی روده (IBD)، یک فرآیند التهابی مزمن، منتشر و غیرقابل درمان مخاط روده بزرگ است که با دوره های متناوب تشدید و فروکش بیماری مشخص می شود. بروز و شیوع بیماری های التهابی روده در سراسر جهان به سرعت افزایش یافته است، به طوری که امروزه به عنوان یک بیماری جهانی شناخته می شود (۲، ۱). پاتوفیزیولوژی IBD هنوز به طور کامل روشن نشده است؛ با این حال، اعتقاد بر این است که این بیماری ناشی از تعامل مشترک عوامل ژنتیکی و محیطی، اختلال در میکروبیوتای روده و پاسخ های ایمنی بیش از حد است (۳-۵).

شرایط التهابی مزمن و شدید در کولیت اولسراتیو منجر به بروز علائمی از جمله مدفوع خونی، فوریت در اجابت مزاج، ترشح فراوان موکوس رکتال، افزایش دفعات دفع، نفخ، ناراحتی های شکمی (درد و کرامپ)، خستگی، تب، دهیدراتاسیون و سوءتغذیه می شود (۲).

نقش رژیم غذایی به عنوان یکی از عوامل کلیدی در پاتوژنز و مدیریت کولیت اولسراتیو به خوبی شناخته شده است (۶، ۷). هدف از درمان محافظه کارانه بالینی در بیماران مبتلا به IBD، القا و حفظ بهبودی در افراد با بیماری فعال است (۵). رژیم های مختلفی جهت بهبود و کنترل شدت علائم بیماران طراحی شده است. رژیم LOW FODMAP از جمله رژیم های غذایی می باشد که با کنترل و کاهش شدت علائم ناشی از این بیماری مثل اسهال و نفخ در بهبود کیفیت زندگی بیماران نقش موثری دارد (۸). درمان های کلاسیک شامل داروهای ضدالتهابی، سرکوب کننده های سیستم ایمنی و عوامل بیولوژیک می باشند که اغلب با بروز عوارض جانبی همراه هستند (۹، ۵). از این رو، مداخلات تغذیه ای با حداقل عوارض جانبی می توانند نقش

مداخله (Intervention)

شرکت کنندگان به طور تصادفی به گروه مورد (مداخله) یا شاهد (کنترل) تخصیص یافتند. تمامی شرکت کنندگان در ابتدای مطالعه و در پایان دوره مداخله، رژیم غذایی کم FODMAP را از طریق مشاوره حضوری تغذیه توسط کارشناس تغذیه به مدت ۴۵ تا ۶۰ دقیقه دریافت کردند.

گروه مداخله روزانه ۱۸۰ کپسول بروملین Anaheal® 500، تولید شده توسط شرکت اسپامدا دریافت کردند که هر کپسول حاوی ترکیب استاندارد شده بروملین با فعالیت آنزیمی ۵۰۰ GDU معادل ۲۰۰ میلی گرم بروملین بود. شرکت کنندگان روزانه سه کپسول (در مجموع ۶۰۰ میلی گرم در روز) را به مدت هشت هفته، یک ساعت پیش از هر وعده غذایی و همزمان با رعایت رژیم کم FODMAP مصرف کردند.

برنامه های غذایی به صورت فردمحور و بر اساس وزن ایده آل تعدیل شده طراحی شدند تا دریافت کالری مناسب برای هر فرد تأمین گردد. گروه کنترل کپسول دارونما (حاوی ۲۰۰ میلی گرم مالتودکسترین در هر کپسول) دریافت کرد و همان رژیم غذایی کم FODMAP را دنبال نمود. پایبندی به رژیم غذایی و بروز عوارض مرتبط با درمان، از طریق تماس تلفنی هفتگی توسط همان کارشناس تغذیه پایش شد.

ارزیابی های بالینی و تغذیه ای

در ابتدای مطالعه و در پایان دوره مداخله، یک «پرسش نامه عمومی» شامل اطلاعاتی نظیر سن، جنس، مدت ابتلا به بیماری، سابقه مصرف سیگار و سایر مشخصات جمعیت شناختی توسط مصاحبه گر متخصص تکمیل شد. همچنین داده های آنتروپومتریک شامل وزن (با لباس سبک و با دقت ۰.۱ کیلوگرم) و قد (بدون کفش و با دقت ۰.۵ سانتی متر) اندازه گیری شد و شاخص توده بدنی (BMI = وزن بر حسب کیلوگرم تقسیم بر مجذور قد بر حسب متر) محاسبه گردید.

برای ارزیابی کیفیت زندگی مرتبط با سلامت از پرسش نامه «Inflammatory Bowel Disease Questionnaire-9 IBDQ-9» و برای تعیین شاخص فعالیت بیماری از پرسش نامه «Simple Clinical Colitis Activity Index Questionnaire (SCCAIQ)» استفاده شد. در صورتی که بیماران بیش از سه روز از رژیم غذایی توصیه شده پیروی نمی کردند، از مطالعه خارج می شدند. همچنین در هر دو زمان شروع و پایان مطالعه، از تمامی شرکت کنندگان نمونه خون و کالپروتکتین مدفوع جمع آوری شد.

اندازه گیری ها

کیفیت زندگی هر شرکت کننده با استفاده از پرسش نامه IBDQ-9 محاسبه شد. اعتبار، پایایی و حساسیت بالای

معیارهای ورود به مطالعه شامل بزرگسالان ۱۸ تا ۴۵ سال، فاقد سرطان و سایر بیماری های خودایمنی یا عفونی بود. میانه سنی شرکت کنندگان ۳۸ سال گزارش شد. ویژگی ها و مشخصات عمومی شرکت کنندگان این مطالعه در جدول ۱ به تفکیک بیان شده است. معیارهای عدم ورود شامل زنان باردار یا شیرده، بیماری که سابقه جراحی داشتند و افرادی که داروهای نظیر آنتی هیستامین ها، داروهای ضد انعقاد، مسدودکننده های کانال کلسیم یا قرص های ضد بارداری خوراکی مصرف می کردند، بود. همچنین بیمارانی که تحت درمان های بیولوژیک قرار داشتند یا نوع یا دوز داروی آن ها طی یک ماه پیش از ورود به مطالعه تغییر کرده بود، از مطالعه حذف شدند. علاوه بر این، بیمارانی که به دلیل عود بیماری نیاز به بستری پیدا کردند، افرادی که طی دوره مداخله به تنظیم مجدد دارویی نیاز داشتند و شرکت کنندگانی که تمایلی به ادامه همکاری نداشتند، از مطالعه کنار گذاشته شدند.

از نظر ویژگی های درمانی، ۲۰٪ از شرکت کنندگان در زمان ورود به مطالعه هیچ گونه درمان دارویی دریافت نمی کردند، در حالی که ۸۰٪ تحت درمان نگاه دارنده با مزالازین بودند. همچنین ۴۵٪ از بیماران سابقه دریافت اینفلیکسیمب (Remicade®) و پردنیزولون خوراکی را در دوره های حاد قبلی بیماری داشتند. مدت زمان ابتلا به بیماری از زمان تشخیص، بین ۱ تا ۵ سال متغیر بود. بیمارانی که در زمان ورود به مطالعه از کورتیکواستروئیدها یا مکمل های ضد التهابی نظیر اسیدهای چرب امگا-۳ یا کورکومین استفاده می کردند، به منظور جلوگیری از اثرات مداخله گر ضد التهابی، از مطالعه حذف شدند. پروتکل مطالعه توسط کمیته اخلاق پژوهشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی کشور تأیید شد (IR.SBMU.NNFTRI.REC.1402.087) و رضایت نامه آگاهانه کتبی از تمامی شرکت کنندگان اخذ گردید. این کارآزمایی در پایگاه ClinicalTrials.gov با شماره ثبت NCT06351696 به ثبت رسید.

تصادفی سازی (Randomization)

شرکت کنندگان با استفاده از فهرست تصادفی سازی تولید شده توسط رایانه، به طور تصادفی به گروه مداخله یا کنترل تخصیص داده شدند. به منظور حفظ پنهان سازی تخصیص، کپسول های بروملین و دارونما از نظر ظاهر کاملاً مشابه بودند و توسط داروسازی مستقل که در روند مطالعه نقشی نداشت، کدگذاری شدند.

مطالعه به صورت دوسوکور انجام شد؛ بدین معنا که نه شرکت کنندگان و نه پژوهشگران (از جمله ارزیابان پیامدها) تا پایان مطالعه از تخصیص گروهی افراد آگاهی نداشتند.

پرسشنامه IBDQ در مطالعات پیشین به اثبات رسیده است و گزارش شده که این ابزار همبستگی معناداری با نتایج بالینی و کولونوسکوپی دارد. به همین دلیل، این پرسشنامه به عنوان پرکاربردترین ابزار ارزیابی کیفیت زندگی بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده در مطالعات بالینی و اپیدمیولوژیک شناخته می‌شود.

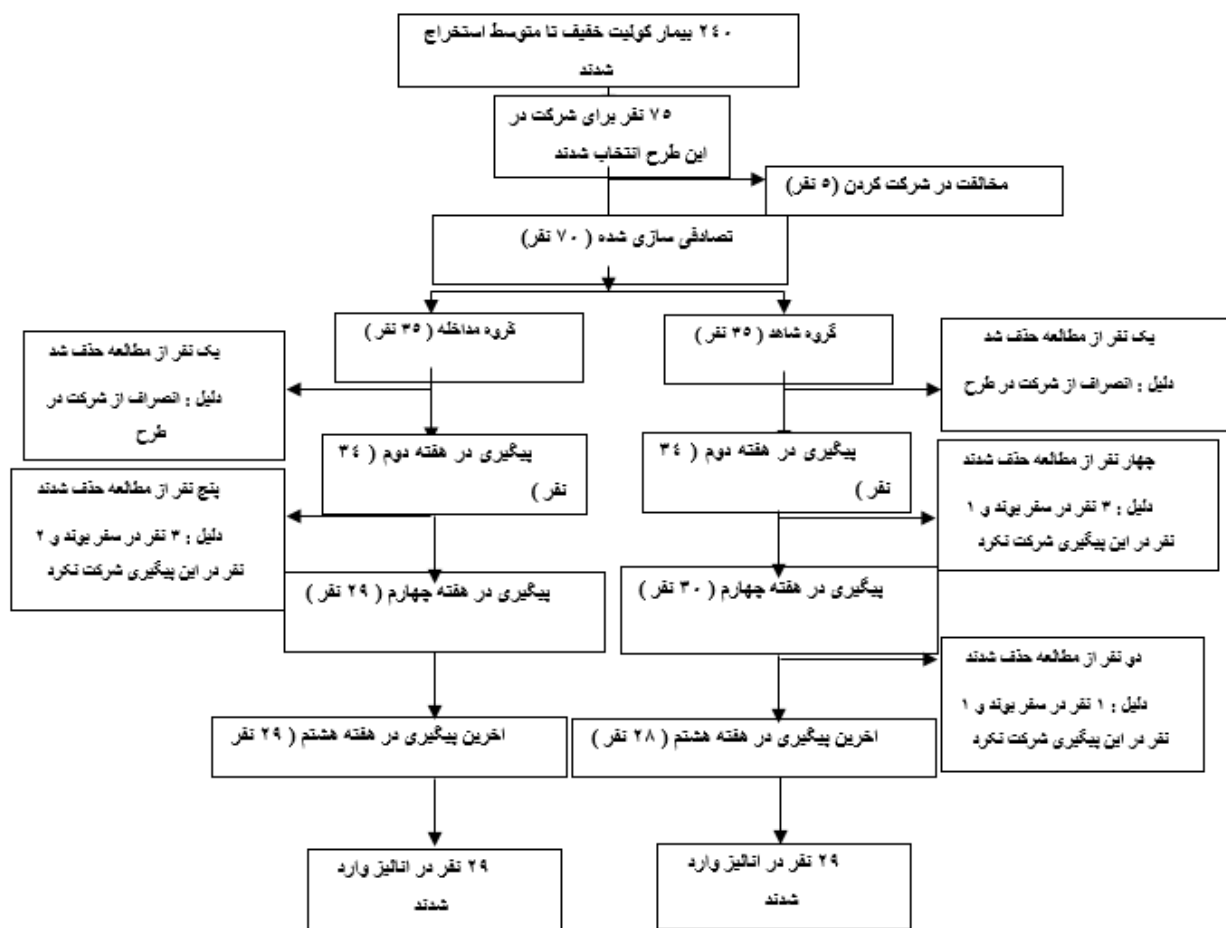
محاسبه حجم نمونه

این پرسشنامه شامل ۹ سؤال است که جنبه‌های مختلف زندگی بیماران را ارزیابی می‌کند؛ از جمله میزان رضایت بیمار، سطح انرژی، خستگی، دفعات به تعویق انداختن فعالیت‌های کاری، و علائم روده‌ای نظیر دفعات اجابت مزاج، دفع گاز، نفخ و کرامپ‌های شکمی طی دو هفته گذشته. هر سؤال دارای ۷ گزینه است که از ۱ تا ۷ نمره‌گذاری می‌شوند؛ بنابراین، امتیاز کل پرسشنامه در بازه ۹ تا ۶۳ قرار دارد. نمره بالاتر نشان‌دهنده کیفیت زندگی بهتر است.

محاسبه حجم نمونه بر اساس تشخیص اختلاف ۴ نمره‌ای در میانگین امتیاز پرسشنامه SCCAIQ بین دو گروه انجام شد. توان آزمون ۸۰٪ ($\beta = 0.20$) و سطح معنی‌داری دوطرفه ۵٪ ($\alpha = 0.05$) در نظر گرفته شد. بر این اساس، حداقل حجم نمونه مورد نیاز برابر با ۲۱ بیمار در هر گروه برآورد گردید. به‌منظور جبران ریزش احتمالی نمونه‌ها و از دست رفتن پیگیری، حجم نمونه نهایی به ۲۹ بیمار در هر گروه افزایش یافت.

این پرسشنامه شامل ۹ سؤال است که جنبه‌های مختلف زندگی بیماران را ارزیابی می‌کند؛ از جمله میزان رضایت بیمار، سطح انرژی، خستگی، دفعات به تعویق انداختن فعالیت‌های کاری، و علائم روده‌ای نظیر دفعات اجابت مزاج، دفع گاز، نفخ و کرامپ‌های شکمی طی دو هفته گذشته. هر سؤال دارای ۷ گزینه است که از ۱ تا ۷ نمره‌گذاری می‌شوند؛ بنابراین، امتیاز کل پرسشنامه در بازه ۹ تا ۶۳ قرار دارد. نمره بالاتر نشان‌دهنده کیفیت زندگی بهتر است.

همچنین برای ارزیابی فعالیت بیماری از پرسشنامه شاخص ساده فعالیت کولیت (SCCAIQ) استفاده شد. پایایی این



پیامدها

پیامد اولیه این مطالعه، کاهش معنادار نمره شاخص ساده فعالیت کولیت (SCCAIQ) بود. تحلیل اولیه بر اساس رویکرد intention-to-treat انجام شد و تمامی بیماران بر اساس گروه درمانی تخصیص یافته مورد ارزیابی قرار گرفتند. در مواردی که داده مربوط به نمره SCCAIQ در دسترس نبود، این بیماران به عنوان افرادی در نظر گرفته شدند که به کاهش پایدار در فعالیت بیماری دست نیافته‌اند.

پیامدهای ثانویه شامل افزایش نمره پرسشنامه کیفیت زندگی IBDQ-9، کاهش سطح سرمی پروتئین واکنشی C با حساسیت بالا (hs-CRP) و فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF- α)، افزایش ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی (TAC) و کاهش کالپروتکتین مدفوع بود.

اندازه‌گیری‌های بیوشیمیایی

نمونه‌های خون در ابتدای مطالعه و در پایان دوره مداخله از شرکت‌کنندگان جمع‌آوری شد. به منظور جداسازی پلاسما، نمونه‌های خونی ابتدا سانتریفیوژ شده و بخش فوقانی آن‌ها در میکروتیوب‌ها جمع‌آوری و تا زمان انجام آزمایش‌ها در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

غلظت پلاسمایی ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی (TAC) با استفاده از روش اسپکتروفتومتری و به کمک کیت Randox (Randox Laboratories)، کراملین، انگلستان (توسط دستگاه اتوآنالایزر) مدل 300 Alcyon؛ شرکت Abbott، ایلینوی، آمریکا (اندازه‌گیری شد).

غلظت پلاسمایی پروتئین واکنشی C با حساسیت بالا (hs-CRP) و فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF- α) با استفاده از کیت‌های ELISA تولید شرکت Diagnostic Biochem Canada Inc. همچنین میزان کالپروتکتین مدفوع با استفاده از کیت ELISA شرکت پیشتاز طب اندازه‌گیری شد.

تحلیل آماری (Statistical analysis)

تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ انجام شد و سطح معنی‌داری آماری برابر با ۰,۰۵ $P >$ در نظر گرفته شد.

نرمال بودن توزیع داده‌های کمی با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک بررسی گردید. برای متغیرهای کیفی، مقایسه بین گروه‌ها با استفاده از آزمون کای‌دو (χ^2) انجام شد. در مورد متغیرهای کمی با توزیع نرمال، از آزمون t زوجی برای مقایسه مقادیر پیش و پس از مداخله درون هر گروه استفاده شد. همچنین برای مقایسه اختلاف میانگین‌ها بین گروه مداخله و

گروه کنترل، آزمون t مستقل به کار رفت. در صورت نرمال نبودن توزیع داده‌ها، از آزمون ویلکاکسون برای مقایسه‌های درون‌گروهی استفاده شد. به منظور کنترل اثر متغیرهای مداخله‌گر کمی بالقوه، تحلیل کوواریانس (ANCOVA) جهت مقایسه پیامدهای پس از مداخله بین دو گروه، با تعدیل مقادیر پایه و سایر متغیرهای مخدوش‌کننده، انجام شد.

به دلیل بروز عود بیماری که منجر به بستری شدن یا شروع درمان‌های تریقی شد، و همچنین از دست رفتن پیگیری (عمدتاً به دلیل سکونت شرکت‌کنندگان در شهرهای دور)، انجام تحلیل بر اساس رویکرد intention-to-treat امکان‌پذیر نبود. بنابراین، تحلیل (PP) per-protocol انجام شد و تنها شرکت‌کنندگانی که به مداخله تخصیص یافته پایبند بوده و پروتکل مطالعه را به‌طور کامل به پایان رسانده بودند، در تحلیل نهایی وارد شدند. بدیهی است که حذف شرکت‌کنندگان غیرپایبند می‌تواند منجر به ایجاد سوگیری شده و تعادل حاصل از تصادفی‌سازی را تحت تأثیر قرار دهد؛ این محدودیت در بخش بحث مطالعه مورد توجه قرار گرفته است.

• یافته‌ها

ویژگی‌های پایه شرکت‌کنندگان در جدول ۱ ارائه شده است. هیچ تفاوت معناداری بین گروه بروملین و گروه دارونما از نظر ویژگی‌های دموگرافیک و آنتروپومتریک مشاهده نشد (همه مقادیر $p > 0.05$).

دریافت‌های غذایی و مواد مغذی شرکت‌کنندگان در مطالعه در جدول ۲ نشان داده شده است. پس از تعدیل متغیرهای مخدوش‌کننده بالقوه شامل سن، جنس و وضعیت مصرف سیگار با استفاده از تحلیل کوواریانس (ANCOVA)، دریافت انرژی و درشت‌مغذی‌ها بین دو گروه تفاوت معناداری نداشت (همه مقادیر $p > 0.05$).

نتایج پرسشنامه‌ها

همان‌طور که در جدول ۳ (امتیازات پرسشنامه‌ها) نشان داده شده است، میانگین نمره IBDQ-9 (نمره بالاتر نشان‌دهنده کیفیت زندگی بهتر است) پس از مداخله در گروه دریافت‌کننده بروملین به‌طور معناداری افزایش یافت ($p < 0.001$) در حالی که در گروه دارونما تغییر معناداری مشاهده نشد ($p = 0.31$). مقایسه بین‌گروهی پس از تعدیل متغیرهای مخدوش‌کننده نشان داد که بهبود کیفیت زندگی در گروه بروملین به‌طور معناداری بیشتر از گروه کنترل بوده است ($p = 0.02$). در مورد نمره SCCAIQ (نمره بالاتر نشان‌دهنده فعالیت بیشتر کولیت است)، کاهش معناداری در گروه مداخله مشاهده شد 7.93 ± 2.90 در مقابل 5.75 ± 5.57 ؛ $\Delta = -2.17 \pm 1.46$ ، $p < 0.001$.

در مقابل، در گروه کنترل تغییر درون گروهی معناداری مشاهده نشد. ($p = 0.71$ ، $\Delta = -0.37 \pm 3.47$). تحلیل بین گروهی نشان داد که کاهش فعالیت بیماری به طور معناداری به نفع گروه بروملین بوده است. ($p < 0.001$).

جدول ۱. ویژگی های عمومی شرکت کنندگان مطالعه به تفکیک گروه مداخله و کنترل

ویژگی های عمومی	شاهد	مداخله	P*
سن	33.62 ± 5.8	33.72 ± 8.01	۰.۹۰۵
جنسیت	%۴۷،۱	%۵۲،۹	۰.۷۹
وزن (کیلوگرم)	73.70 ± 11.49	73.70 ± 11.49	۰.۲۴۷
قد (متر)	1.66 ± 0.10	1.70 ± 0.08	۰.۱۱
شاخص توده بدن (BMI)	25.12 ± 3.6	25.30 ± 3.37	۰.۸۴
استعمال سیگار	% ۳،۴	% ۳،۴	۱
فعالیت فیزیکی (MET/ساعت/هفته)	35.24 ± 6.87	34.11 ± 5.87	۰.۰۶۰

داده ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار گزارش شده اند.

MET, metabolic equivalents.

p values * از آزمون متغیر های مستقل محاسبه شده است. (Independent T t-test)

جدول ۲. دریافت انرژی و درشت مغذی ها در شرکت کنندگان مطالعه به تفکیک گروه ها

دریافت های تغذیه ای	زمان	شاهد	مداخله	p ²	p ³
انرژی دریافتی روزانه (کیلوکالری)	اولیه	1697.03 ± 449.67	2015.71 ± 454.43	۰.۰۱	۰.۶۷
	نهایی	1754.48 ± 407.5	1962.95 ± 386.55		
	P ¹	۰.۲۹	۰.۲۰		
کربوهیدرات (گرم/روز)	اولیه	225.76 ± 64.20	259.96 ± 70.9	۰.۵۹	۰.۰۶۸
	نهایی	203.37 ± 60.39	244.02 ± 64.15		
	P ¹	۰.۰۳	۰.۲۸		
پروتئین (گرم/روز)	اولیه	70.58 ± 26.72	97.49 ± 33.63	۰.۰۰۱	۰.۰۶۲
	نهایی	71.78 ± 29.05	102.08 ± 34.27		
	P ¹	۰.۸۰	۰.۴۸		
چربی (گرم/روز)	اولیه	59.36 ± 14.99	69.24 ± 21.42	۰.۴۷	۰.۵۹
	نهایی	62.48 ± 19.49	71.12 ± 22.01		
	P ¹	۰.۲۵	۰.۶۶		
کلسترول (میلی گرم /روز)	اولیه	245.64 ± 177.28	358.87 ± 185.4	۰.۰۲	۰.۴۲
	نهایی	390.45 ± 283.15	233.5 ± 316.52		
	P ¹	۰.۱۲	۰.۲۰		

داده ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار گزارش شده اند.

p¹ آزمون t زوجی درون گروهی / p² آزمون t مستقل بین گروهی / p³ تعدیل شده بر اساس سن، جنس و مصرف سیگار با استفاده از ANCOVA

جدول ۳. نمرات پرسش‌نامه‌ها در شرکت‌کنندگان مطالعه

نوع پرسشنامه	زمان	شاهد	مداخله	p ²	p ³
IBDQ-9	اولیه	۶,۱±۲,۶۵	۳۹,۴۱±۶,۹۳	۰,۷۹	۰,۰۲
	نهایی	۵,۷۴±۲,۰۶	۴۵,۲۷±۵,۴		
	تغییرات p ¹	۰±۵,۰۲ ۱	۵,۸۶±۱۷,۶۴ .	.	
SCCAIQ	اولیه	۶,۱±۲,۶۵	۷,۹۳±۲,۹۰	۰,۱۷	.
	نهایی	۵,۷۴±۲,۰۶	۵,۷۵±۲,۵۷		
	تغییرات p ¹	-۰,۳۷± ۳,۴۷ ۰,۱۸	-۲,۱۷± ۱,۴۶ .	.	

IBDQ-9 پرسش‌نامه بیماری التهابی روده (نمره بالاتر = کیفیت زندگی بهتر)

SCCAIQ شاخص ساده فعالیت کولیت (نمره بالاتر = فعالیت بیشتر بیماری)

p¹ آزمون t زوجی درون گروهی / p² آزمون t مستقل بین گروهی / p³ تعدیل شده بر اساس سن، جنس و مصرف سیگار با استفاده از ANCOVA

نتایج شاخص‌های بیوشیمیایی

همان‌طور که در جدول ۴ ارائه شده است، سطح کالپروتکتین مدفوع در گروه مداخله پس از دریافت بروملین به‌طور معناداری کاهش یافت (p = 0.006). در حالی که در گروه کنترل تغییر معناداری مشاهده نشد. (p = 0.35) مقایسه

بین گروهی نیز کاهش معنادار کالپروتکتین مدفوع را در گروه بروملین نسبت به گروه کنترل نشان داد. (p = 0.001). سطح سرمی hs-CRP در گروه بروملین به‌طور معناداری کاهش یافت (p = 0.04) در حالی که در گروه کنترل تغییری مشاهده نشد. (p = 0.70) با این حال، پس از انجام تعدیل‌های آماری، اختلاف بین گروهی از نظر آماری معنادار نبود (p = 0.69).

جدول ۴. شاخص‌های بیوشیمیایی در شرکت‌کنندگان مطالعه

شاخص‌های بیوشیمیایی	زمان	شاهد	مداخله	p ²	p ³
کالپروتکتین مدفوعی	اولیه	۱۶۷,۵±۱۴۵,۹	۴۱۵,۵۸±۶۴۱,۲۶	۰,۵۱	۰,۰۰۱
	نهایی	۱۷۵,۸۶±۲۷,۰۷	۱۵۰,۹۳±۲۰۸,۸۱		
	تغییرات p ¹	۱۴,۷۲±۳۵,۴۳ ۰,۳۵	-۲۶۴,۴۵±۴۸۲,۰۹ ۰,۰۰۶	۰,۰۴	
Hs-crp	اولیه	۳,۲۷±۳,۹	۷,۶۳±۹,۶۳	۰,۰۳	۰,۰۶۹
	نهایی	۳,۱±۳,۴۷	۵,۳۲±۷,۸۰		
	تغییرات p ¹	-۰,۱۶±۲,۳۶ ۰,۷۰	-۲,۳۱±۶,۶ ۰,۷۱	۰,۱۰	
TNFα	اولیه	۷۹,۲۲±۳۶,۹	۵۱,۵۶±۱۹,۵	۰,۰۱	۰,۰۰۱
	نهایی	۸۷,۶۸±۵۳,۶۱	۳۸,۹۶±۱۶,۳۸		
	تغییرات p ¹	-۱,۷±۱۷,۶ ۰,۱۷	-۱۰,۸±۱۰,۸ .	۳,۸۹	
TAC	اولیه	۱۰۷۸,۴۸±۵۱۳,۴۷	۸۵۹,۶۲±۵۷۰,۲۷	۰,۱۳	۰,۰۰۲
	نهایی	۱۰۶۲,۳۷±۵۶۳,۰۹	۱۳۶۹,۷۵±۶۳۶,۳۹		
	تغییرات p ¹	-۱۶,۱±۲۹۳,۷ ۰,۷۷	۵۱۰,۱۳±۷۳۸ ۰,۰۰۱	۰,۰۰۱	

Hs_crp پروتئین C واکنشی

TAC ظرفیت آنتی اکسیدانی کل

p¹ آزمون t زوجی درون گروهی / p² آزمون t مستقل بین گروهی / p³ تعدیل شده بر اساس سن، جنس و مصرف سیگار با استفاده از ANCOVA

مثل $TNF-\alpha$ به رسپتورهای آنها در سطح لوکوسیت ها و فعال شدن، تقسیم و بلوغ سلول های B و T و در نتیجه کاهش پاسخ سیستم ایمنی و بدن به مخاط روده، که برخلاف پاتوفیزیولوژی این بیماری که پاسخ بیش از حد بدن به دلایل ناشناخته به مخاط روده هست، و بنابراین بهبود بیماری می شود. کاهش اتصال TNF به گیرنده باعث کاهش نیمه عمر و فعالیت این سایتوکاین و تجزیه زودتر و کاهش آن در خون می شود که مطابق با نتیجه آزمایشگاهی این مطالعه می باشد (۲۳، ۲۵).

همچنین، نتایج نشان داد که مکمل یاری با بروملین منجر به افزایش قابل توجه ظرفیت آنتی اکسیدانی کل (TAC) شد که با یافته های مطالعات تجربی پیشین هم خوانی دارد. بر اساس گزارش Kansakar و همکاران، بروملین از طریق حذف رادیکال های آزاد و گونه های فعال اکسیژن (ROS) دارای فعالیت آنتی اکسیدانی است و با کاهش استرس اکسیداتیو، از سلول ها و بافت ها در برابر آسیب اکسیداتیو محافظت می کند (29). افزایش دفاع آنتی اکسیدانی مشاهده شده در این مطالعه می تواند از طریق این مکانیسم توجیه شود.

استرس اکسیداتیو نقش کلیدی در پاتوژنز کولیت اولسراتیو ایفا می کند (۳۰). این فرآیند با تولید بیش از حد ROS از جمله پراکسید هیدروژن، رادیکال های هیدروکسیل و سوپراکسید، عمدتاً توسط نوتروفیل ها، ماکروفاژها و بافت ملتهب روده آغاز می شود. این ROS با برهم زدن تعادل ردوکس، موجب آسیب به اجزای سلولی و فعال سازی مسیرهای التهابی می شوند. پراکسیداسیون لیپیدی ناشی از ROS منجر به اکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع غشای سلول های اپیتلیال روده و تولید ترکیباتی نظیر مالون دی آلدئید و ۴-هیدروکسی نونال می شود که در نهایت با تخریب پروتئین های اتصال دهنده محکم، افزایش نفوذپذیری روده و تحریک ترشح سایتوکاین های پیش التهابی همراه است. علاوه بر این، اکسیداسیون پروتئین ها و آسیب DNA ناشی از ROS و اختلال عملکرد میتوکندری، چرخه معیوب التهاب را تشدید می کند. (31) بروملین با داشتن گروه سولفیدریل در ساختار خود خاصیت آنتی اکسیدانی دارد و با مکانیسم های ذکر شده از تشدید شرایط التهابی در مخاط روده جلوگیری می کند.

اگرچه در این مطالعه کاهش معناداری در سطح hs-CRP درون گروهی در گروه بروملین مشاهده شد، اما اختلاف بین گروهی پس از تعدیل متغیرهای مخدوش کننده به سطح معناداری نرسید. مرور نظام مند Pereira و همکاران نشان داده است که مکمل یاری با بروملین در برخی مطالعات با کاهش CRP همراه بوده است. عدم مشاهده تفاوت معنادار بین گروه ها در مطالعه حاضر می تواند ناشی از حجم نمونه نسبتاً محدود و

سطح $TNF-\alpha$ در گروه مداخله به طور معناداری کاهش یافت ($p < 0.001$). در حالی که در گروه کنترل تغییر معناداری مشاهده نشد ($p = 0.17$). تحلیل بین گروهی کاهش معنادار $TNF-\alpha$ را به نفع گروه بروملین نشان داد. ($p = 0.01$). همچنین، ظرفیت کل آنتی اکسیدانی (TAC) در گروه بروملین به طور معناداری افزایش یافت ($p = 0.001$). در حالی که در گروه دارونما تغییری مشاهده نشد. ($p = 0.77$). مقایسه بین گروهی بهبود معنادار TAC را در گروه بروملین نسبت به گروه کنترل نشان داد. ($p = 0.02$).

• بحث

یافته های مطالعه حاضر نشان می دهد که مصرف روزانه ۶۰۰ میلی گرم بروملین به مدت هشت هفته، در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو فعال، منجر به بهبود معنادار علائم بالینی و شاخص های بیوشیمیایی می شود. نتایج اصلی مطالعه حاکی از آن بود که در مقایسه با گروه دارونما، شرکت کنندگان گروه دریافت کننده بروملین بهبود قابل توجهی در کیفیت زندگی، بر اساس نمره پرسش نامه IBDQ-9، و کاهش معناداری در فعالیت بیماری، بر اساس شاخص SCCAI، تجربه کردند. اگرچه تاکنون کارآزمایی بالینی مستقیمی در خصوص اثرات بروملین در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو انجام نشده است، نتایج مطالعه حاضر با گزارش موردی Kane و همکاران هم راستا است که نشان داد مصرف خوراکی بروملین موجب بهبود علائم و ترمیم مخاط روده در یک بیمار مبتلا به کولیت اولسراتیو شد (۲۷).

در این مطالعه، کاهش معناداری در سطح $TNF-\alpha$ در گروه مداخله مشاهده شد. این یافته با نتایج مطالعه Onken و همکاران مطابقت دارد که گزارش کردند بروملین موجب کاهش چشمگیر تولید TNF و همچنین کاهش ترشح GM-CSF در بافت های ملتهب کولیت اولسراتیو و بیماری کرون می شود (28). از آنجا که فعال سازی گیرنده های $TNF-\alpha$ یکی از محرک های اصلی مسیرهای التهابی در کولیت اولسراتیو محسوب می شود، در بروز بیماری نقش کلیدی دارد و داروهای ضد TNF به طور گسترده برای کاهش التهاب و بهبود ترمیم مخاط استفاده می شوند (۲۶) می توان نتیجه گرفت که یکی از مکانیسم های احتمالی اثر ضد التهابی بروملین، مهار فعالیت $TNF-\alpha$ است.

مطالعات متعدد بیان کرده اند که بروملین به دلیل ماهیت آنزیمی و پروتئولیتیک بودن، پروتئین های مهمی را در بدن تجزیه و غیرفعال می کند. درمورد خاصیت ضد التهابی بروملین، این ماده با تجزیه رسپتورهای پروتئینی که در سطح لوکوسیت ها هستند، مانع اتصال سایتوکاین های پیش التهابی و التهابی

نشان داده‌اند، هم‌راستا است و نشان دهنده ی بهبود التهاب مخاط روده می باشد.

از نقاط قوت این مطالعه می‌توان به طراحی کارآزمایی بالینی تصادفی و بررسی هم‌زمان پیامدهای بالینی و بیوشیمیایی اشاره کرد. با این حال، عدم استفاده از روش‌های تهاجمی نظیر کولونوسکوپی و بیوپسی بافتی برای ارزیابی شدت بیماری، به دلیل ملاحظات اخلاقی، از محدودیت‌های مطالعه محسوب می‌شود؛ هرچند پرسش‌نامه‌های به‌کاررفته ابزارهای معتبر و پذیرفته‌شده‌ای برای ارزیابی فعالیت بیماری هستند.

نتیجه‌گیری

در این کارآزمایی بالینی، مکمل‌یاری با بروملین منجر به بهبود معنادار کیفیت زندگی و کاهش فعالیت بیماری در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو شد. این اثرات از دو مسیر ضدالتهابی بودن و خاصیت آنتی اکسیدانی این ماده و با کاهش سطح کالپروتکتین مدفوع و $\text{TNF-}\alpha$ و همچنین افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل (TAC) همراه بود. اگرچه سطح hs-CRP در گروه بروملین به‌طور درون‌گروهی کاهش یافت، تفاوت بین‌گروهی آن معنادار نبود. در مجموع، یافته‌های این مطالعه از پتانسیل بروملین به‌عنوان یک درمان کمکی در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده حمایت می‌کند.

با این حال، بررسی اثرات بلندمدت بروملین ضروری است، زیرا مطالعه حاضر تنها پیامدهای کوتاه‌مدت را ارزیابی کرده است. علاوه بر این، بروز برخی عوارض گوارشی نظیر سوزش سر دل و کاهش اشتها در تعدادی از شرکت‌کنندگان، نیازمند بررسی دقیق‌تر در مطالعات آینده است. همچنین، بررسی استفاده از کپسول‌های روکش‌دار مقاوم به اسید معده می‌تواند در کاهش عوارض گوارشی احتمالی مفید باشد.

محدودیت‌ها

یکی از محدودیت‌های اصلی این مطالعه، استفاده از تحلیل مبتنی بر پروتکل (Per-Protocol) به‌جای رویکرد قصد درمان (Intention-to-Treat) بود. شرکت‌کنندگانی که به دلیل عود بیماری نیاز به بستری شدن یا شروع درمان‌های تزریقی داشتند، همچنین افرادی که به علت محدودیت‌های جغرافیایی از پیگیری خارج شدند، از تحلیل نهایی حذف گردیدند. این امر ممکن است منجر به ایجاد سوگیری شده و تعادل حاصل از تصادفی‌سازی اولیه را تحت تأثیر قرار داده باشد؛ بنابراین، نتایج مطالعه باید با در نظر گرفتن این نکته تفسیر شوند.

از دیگر محدودیت‌های این پژوهش، عدم انجام ارزیابی اندوسکوپی برای بررسی مستقیم ترمیم مخاط روده است. با این حال، استفاده از شاخص‌های بالینی معتبر و نشانگرهای

واریانس بالای این شاخص باشد. از آنجا که hs-CRP یک نشانگر التهابی غیر اختصاصی است و تحت تأثیر عوامل سیستمیک متعددی قرار می‌گیرد، نوسان‌پذیری آن نسبت به نشانگرهای اختصاصی روده مانند کالپروتکتین مدفوع بیشتر است.

یافته‌های بالینی این مطالعه همچنین با نتایج پژوهش‌های پیش‌بالینی هم‌سو است. در مدل‌های حیوانی کولیت، مصرف خوراکی بروملین موجب کاهش معنادار فعالیت بالینی و هیستوپاتولوژیک بیماری شده است. علاوه بر این، مطالعات انجام‌شده روی موش‌های فاقد IL-10 نشان داده‌اند که مصرف طولانی‌مدت آب آناناس تازه حاوی آنزیم فعال بروملین، منجر به کاهش التهاب کولون، افزایش بقا و کاهش بروز نئوپلازی کولون مرتبط با التهاب می‌شود (۱۶). این یافته‌ها می‌توانند مکانیسم‌های مشاهده‌شده در بهبودهای درمانی مطالعه حاضر را توجیه کنند. در همین راستا، Hale و همکاران در مطالعه‌ای اثر مکمل‌یاری غذایی با آب آناناس تازه را بر التهاب و نئوپلازی کولون در موش‌های فاقد اینترلوکین-۱۰ ($\text{IL-10}^{-/-}$) مبتلا به کولیت مزمن بررسی کردند. این پژوهش بر اساس شواهد پیشین طراحی شد که نشان می‌داد بروملین، به‌عنوان مجموعه‌ای از آنزیم‌های پروتئولیتیک استخراج‌شده از ساقه آناناس، می‌تواند با کاهش تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و مهار همینگ لکوسیتی، التهاب را تعدیل کند.

در این مطالعه، موش‌هایی که آب آناناس تازه (حاوی آنزیم‌های فعال بروملین) دریافت کردند — با فعالیت پروتئولیتیک معادل ۱۴ میلی‌گرم بروملین استخراج‌شده از ساقه — در مقایسه با موش‌هایی که آب آناناس جوشانده مصرف کرده بودند، بقای بالاتر، کاهش قابل توجه التهاب هیستولوژیک کولون و شیوع کمتر نئوپلازی وابسته به التهاب را نشان دادند و تعداد ضایعات نئوپلاستیک در آن‌ها کمتر بود.

بررسی‌های آزمایشگاهی *in vitro* نیز نشان داد که آب آناناس تازه قادر است مولکول‌های سطحی لکوسیت‌ها را به‌صورت پروتئولیتیک برش دهد که این امر می‌تواند منجر به کاهش مهاجرت سلول‌های التهابی و مهار فعال‌سازی آن‌ها شود. این شواهد مکانیسم‌های زیربنایی بهبودهای درمانی مشاهده‌شده در کارآزمایی حاضر را از منظر مدل‌های حیوانی توجیه می‌کند (۳۲، ۳۳).

تا آنجا که اطلاع داریم، این مطالعه نخستین پژوهش بالینی است که نشان می‌دهد مکمل‌یاری با بروملین موجب کاهش معنادار کالپروتکتین مدفوع در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده می‌شود. این نتایج با داده‌های پیش‌بالینی و مطالعات *in vitro* که کاهش ترشح سایتوکاین‌ها و کموتاکتیک‌های پیش‌التهابی را در بافت‌های کولون ملتهب

همچنین میانگین سنی شرکت کنندگان این مطالعه ۳۸ سال می باشد که باید اثرات بروملین و عوارض احتمالی آن در گروه های سنی مختلف دیگر نیز بررسی شود .

آزمایشگاهی التهابی تا حدی این محدودیت را جبران کرده و شواهد عینی از فعالیت بیماری فرامی کند.

● References

- Pereira IC, Sátiro Vieira EE, de Oliveira Torres LR, Carneiro da Silva FC, de Castro e Sousa JM, Torres-Leal FL. Bromelain supplementation and inflammatory markers: A systematic review of clinical trials. *Clinical nutrition ESPEN*. 2023;55:116-27.
- Radziszewska M, Smarkusz-Zarzecka J, Ostrowska L, Pogodzinski D. Nutrition and Supplementation in Ulcerative Colitis. *Nutrients*. 2022;14(12).
- Raman M, Ghosh S. Diet and Nutrition in IBD-Progress and Gaps. *Nutrients*. 2019;11(7).
- Borowitz SM. The epidemiology of inflammatory bowel disease: Clues to pathogenesis? *Front Pediatr*. 2022;10:1103713.
- M'Koma AE. Inflammatory Bowel Disease: Clinical Diagnosis and Pharmaceutical Management. *Med Res Arch*. 2023;11(1).
- Keshteli AH, Madsen KL, Dieleman LA. Diet in the Pathogenesis and Management of Ulcerative Colitis; A Review of Randomized Controlled Dietary Interventions. *Nutrients*. 2019;11.
- Narimani B, Sadeghi A, Daryani NE, Shahrokh S, Nilghaz M, Ghods M, et al. Effectiveness of a novel diet in attenuation of clinical activity of disease in patients with ulcerative colitis: a randomized, clinical trial. *Scientific Reports*. 2024;14
- Melgaard D SJ, Riis J, Ovesen TS, Leutscher P, Sorensen S, et al. Efficacy of FODMAP Elimination and Subsequent Blinded Placebo-Controlled Provocations in a Randomised Controlled Study in Patients with Ulcerative Colitis in Remission and Symptoms of Irritable Bowel Syndrome: A Feasibility Study. *Nutrients* 2022;14
- Lee SH, Kwon JE, Cho ML. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intest Res*. 2018;16(1):26-42.
- Morshedzadeh N, Shahrokh S, Aghdai HA, Amin Pourhoseingholi M, Chaleshi V, Hekmatdoost A, et al. Effects of flaxseed and flaxseed oil supplement on serum levels of inflammatory markers, metabolic parameters and severity of disease in patients with ulcerative colitis. *Complementary Therapies in Medicine*. 2019;46:36-43.
- Hekmatdoost A, Wu X, Morampudi V, Innis SM, Jacobson K. Dietary oils modify the host immune response and colonic tissue damage following *Citrobacter rodentium* infection in mice. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2013;304(10):G917-G28.
- Karimi S, Tabataba-Vakili S, Yari Z, Alborzi F, Hedayati M, Ebrahimi-Daryani N, et al. The effects of two vitamin D regimens on ulcerative colitis activity index, quality of life and oxidant/anti-oxidant status. *Nutrition Journal*. 2019;18(1).
- Nikkhah-Bodaghi M, Darabi Z, Agah S, Hekmatdoost A. The effects of *Nigella sativa* on quality of life, disease activity index, and some of inflammatory and oxidative stress factors in patients with ulcerative colitis. *Phytotherapy Research*. 2019;33(4):1027-32.
- Shengjie Huang a, Min Zhang a, b, 1, Xiaoge Li a, Jierong Pei a, Zhirong Zhou a, Peng Lei a,, Meng Wang a PZa, Heshui Yu a, Guanwei Fan a, Lifeng Han a, c, Haiyang Yu a, c,, Yuefei Wang a b, Miaomiao Jiang a, b, *. Formulation, characterization, and evaluation of curcumin-loaded ginger-derived nanovesicles for anti-colitis activity. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2024;14(101014).
- Özge Erol Doğan 1, *, Kezban Esen Karaca Çelik 3, Murat Baş 3 , Eyüp Hakan Alan 4 and Yasir Furkan Çağın 5. Effects of Mediterranean Diet, Curcumin, and Resveratrol on Mild-to-Moderate Active Ulcerative Colitis: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *nutrients*. 2024;17(1879).
- Brigida Barberio 1, *,†, Luisa Bertin 1,2,†, Sonia Facchin 1,2, Erica Bonazzi 1,2, Sara Cusano 1,2, Giulia Romanelli 3,, Francesco Francini Pesenti 3 EC, Paola Palestini 4,5 , Fabiana Zingone 1,2, and Edoardo Vincenzo Savarino 1, *. Dietary Interventions and Oral Nutritional Supplementation in Inflammatory Bowel Disease: Current Evidence and Future Directions. *Nutrients*. 2025;17(1879).
- Fang Li1, Yanhui Han1,#, Xiaokun Cai1, Min Gu1, Jin Sun1,2, Qi Ce1,2, Tim Goulette1, Mingyue Song1,3, Zhengze Li1, Hang Xiao1,*. Dietary Resveratrol Attenuated Colitis and Modulated Gut Microbiota in Dextran Sulfate Sodium-treated mice. *Food Funct*. 2020;11:1963-073.
- Lize Zhang, Hui Xue, Gang Zhao, Cuixia Qiao, Xiaomei Sun, Chengjian Pang, Dianliang Zhang. Curcumin and resveratrol suppress dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *MOLECULAR MEDICINE REPORTS*. 2019;19:3053-60.
- Alireza Milajerdi1, Omid Sadeghi1,2, Seyed Davar Siadat3, Seyed Ali Keshavarz4, Alireza Sima5, Homayoon Vahedi5,, Peyman Adibi6 and Ahmad Esmailzadeh2, 8. A randomized controlled trial investigating the effect of a diet low in fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols on the intestinal microbiome and inflammation in patients with ulcerative colitis: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC*. 2020:2-7.
- Hikisz P, Bernasinska-Slomczewska J. Beneficial Properties of Bromelain. *Nutrients*. 2021;13(12).
- Agrawal P, Nikhade P, Patel A, Mankar N, Sedani S. Bromelain: A Potent Phytomedicine. *Cureus*. 2022;14(7):e27876.
- Zhou Z, Wang L, Feng P, Yin L, Wang C, Zhi S, et al. Inhibition of Epithelial TNF-alpha Receptors by Purified Fruit Bromelain Ameliorates Intestinal Inflammation and Barrier Dysfunction in Colitis. *Front Immunol*. 2017;8:1468.
- Hale LP, Greer PK, Trinh CT, Gottfried MR. Treatment with oral bromelain decreases colonic inflammation in the

- IL-10-deficient murine model of inflammatory bowel disease. *Clin Immunol.* 2005;116(2):135-42.
24. Madkhali1 JY, , Rasha H. Hussein1, Alnahdi3 HS. Therapeutic effect of bromelain and papain on intestinal injury induced by indomethacin in male rats. *International Journal of Health Sciences.* 2023;17:23_30.
 25. Jane E. Onken MD, M.H.S., Paula K. Greer, B.S., Brian Calingaert, M., M.BMA., and, Laura P. Hale MD, Ph.D. Bromelain Treatment Decreases Secretion of Pro-Inflammatory cytokines and chemokines by colon biopsies in vitro. *Clin Immunol.* 2008;126(3):345-52.
 26. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, Wei SC, Ferrante M, Shen B, et al. Ulcerative colitis. *Nature Reviews Disease Primers.* 2020;6(1):74.
 27. Kane S, Goldberg MJ. Use of Bromelain for Mild Ulcerative Colitis. *Annals of Internal Medicine.* 2000;132(7):680.
 28. Onken JE, Greer PK, Calingaert B, Hale LP. Bromelain treatment decreases secretion of pro-inflammatory cytokines and chemokines by colon biopsies in vitro. *Clin Immunol.* 2008;126(3):345-52.
 29. Kansakar U, Trimarco V, Manzi MV, Cervi E, Mone P, Santulli G. Exploring the Therapeutic Potential of Bromelain: Applications, Benefits, and Mechanisms. *Nutrients.* 2024;16(13).
 30. Tratenšek A, Locatelli I, Grabnar I, Drobne D, Vovk T. Oxidative stress-related biomarkers as promising indicators of inflammatory bowel disease activity: A systematic review and meta-analysis. *Redox Biol.* 2024;77:103380.
 31. Muro P, Zhang L, Li S, Zhao Z, Jin T, Mao F, et al. The emerging role of oxidative stress in inflammatory bowel disease. *Frontiers in Endocrinology.* 2024;Volume 15 - 2024.
 32. Hale LP, Chichlowski M, Trinh CT, Greer PK. Dietary supplementation with fresh pineapple juice decreases inflammation and colonic neoplasia in IL-10-deficient mice with colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(12):2012-21.
 33. Walmsley R, Ayres R, Pounder R, Allan R. A simple clinical colitis activity index. *Gut.* 1998;43(1):29

The Effects of Bromelain Supplementation on Ulcerative Colitis Management: A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial

Samieyan R¹, Sadeghi A^{*2}, Pasand M.J¹, Rahmanian M^{3,4}, Mohammadi P³, Shahrokh S³

1. Department of Clinical Nutrition and Dietetics, Faculty of Nutrition and Food Technology, National Nutrition and Food Technology, Research Institute Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran.
2. *Corresponding author: Gastroenterology and Liver Diseases Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran. Email: amirsadeghimd@yahoo.com
3. Gastroenterology and Liver Diseases Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran.
4. Student Research Committee, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran.

Received 4 Jan, 2026

Accepted 2 Feb, 2026

Background and Objectives: Experimental studies have shown promising results about the effects of bromelain consumption in colitis. This study aimed to investigate the effects of bromelain supplementation in patients with ulcerative colitis.

Materials & Methods: This clinical trial was conducted on 58 patients diagnosed with active mild to moderate UC. Participants were randomized to receive either 200 mg bromelain three times a day (600 mg bromelain per day), or the same amount of placebo for eight week. At the start and the end of the intervention, quality of life, and disease severity were assessed using IBDQ_9 and SCCAI questionnaires respectively, while inflammatory, and anti-oxidant capacity were assessed in blood and fecal samples.

Results: Quality of life significantly increased in the bromelain group after the intervention (39.41 ± 6.93 vs. 45.27 ± 5.4 ; $\Delta = +5.86 \pm 1.64$, $p < 0.001$). Moreover, reduction in SCCAI was observed in the bromelain group (7.93 ± 2.90 vs. 5.75 ± 2.57 ; $\Delta = -2.17 \pm 1.46$, $p < 0.001$), while no significant change was observed in the placebo group. Stool calprotectin, hs-CRP, and TNF- α markedly decreased in the bromelain group (415.58 ± 641.26 vs. 150.93 ± 208.81 ; $\Delta = -264.65 \pm 482.09$, $p = 0.006$), (7.63 ± 9.63 vs. 5.32 ± 7.80 ; $\Delta = -2.31 \pm 6.6$, $p = 0.04$), (51.56 ± 19.15 vs. 38.96 ± 18.30 ; $\Delta = -11.55 \pm 11.39$, $p < 0.001$), respectively, whereas no significant change was observed in the placebo group. In addition, total antioxidant capacity increased significantly in the bromelain group (859.62 ± 570.27 vs. 1369.75 ± 636.39 ; $\Delta = +510.13 \pm 738$, $p = 0.001$).

Conclusion: These findings suggest that bromelain supplementation may improve quality of life and disease activity in patients, partly through reducing inflammatory markers and enhancing antioxidant capacity.

Keywords: Bromelain , Ulcerative colitis , Inflammatory bowel disease , Proteolytic enzyme , Inflammatory markers