



UiT Norges arktiske universitet

Det Helsevitenskapelige Fakultet

Kan planter som brukes til selvmedisinering hos høyere primater benyttes for å behandle sykdom hos mennesket?

En scoping review

Olav Kyrre Rikhardsen

Masteroppgave i Medisin profesjonsstudium, MED-3950, juni 2022

Forord og takksigelser

I profesjonsstudiet i medisin er det et arbeidskrav å skrive en akademisk tekst. Denne teksten skal utarbeides i løpet av femte studieår og oppgavens omfang skal tilsvare 20 studiepoeng. Høsten 2020 var det på tide å utarbeide en prosjektbeskrivelse for denne oppgaven, som skulle bli min masteroppgave. Da jeg kikket over listen av prosjekter som var lagt ut i canvas var det en av oppgavene som fanget min interesse, og som jeg ønsket å undersøke nærmere. Torsten Risør ved institutt for samfunnsmedisin presenterte mulighetene for å skrive en oppgave som omhandlet primater, helse og mennesket. Jeg kontaktet derfor Torsten og etter flere møter hvor vi diskuterte mulig tematikk for oppgaven kom vi frem til at det ville vært spennende å undersøke selvmedisinering blant primater, og hvordan forskning innenfor dette feltet kan komme menneskene til nytte.

Jeg synes dette har vært et spennende tema å jobbe med, men det har samtidig bydd på sine utfordringer. Denne prosessen har dog bidratt til læring og jeg vet nå hva som kreves for å utarbeide en akademisk tekst. Jeg ønsker med dette å takke min hovedveileder Torsten Risør for et godt samarbeid, hvor han har vært engasjert og hjulpet meg med motivasjon i de øyeblikkene hvor jeg har stått litt fast. Uten han ville ikke denne oppgaven vært mulig å gjennomføre. Videre ønsker jeg også å takke min biveileder Beate Hennie Garcia for gode innspill til oppgaven. Til slutt vil jeg takke bibliotekar Eirik Reierth ved UiT for hjelp med litteratursøket i oppgaven.

Juni 2022

Olav Kyrre Rikhardsen



Olav Kyrre Rikhardsen
01.06.2022

Innholdsfortegnelse

1	SAMMENDRAG	4
2	INNLEDNING	5
2.1	ANTIMIKROBIELLE MIDLER OG RESISTENS	5
2.2	PLANTER SOM MEDISIN.....	6
2.3	SELMEDISINERING BLANT DE STORE MENNESKEAPENE	7
2.4	OPPGAVENS FORSKNINGSPØRSMÅL	8
3	MATERIALE OG METODE	9
3.1	SCOPING REVIEW	9
3.2	SØKESTRATEGI	9
3.3	INKLUSJONS- OG EKSKLUSJONSKRITERIER	11
3.4	ANALYSE AV DATA	12
4	RESULTATER	13
4.1	SØK OG IDENTIFIKASJON AV LITTERATUR.....	13
4.2	SELMEDISINERINGSMETODEN BLADSVELGING	14
4.3	BEVIS FOR SELVMEDISINERING BLANT PRIMATER	15
4.4	STUDIER SOM UNDERSØKER STIMULI FOR MEDISINSK PLANTEBRUK BLANT PRIMATER.....	16
4.5	STUDIER SOM UNDERSØKER SAMMENHENGEN MELLOM BLADSVELGING OG GASTROINTESTINALE PARASITTER	17
4.6	STUDIER AV PLANTER MED ANTIINFLAMMATORISKE EGENSKAPER	21
4.7	STUDIER SOM UNDERSØKER PLANTER MED FLERE MEDISINSKE EFFEKTER.....	22
4.8	PLANTER MED FARMAKOLOGISK EFFEKT MOT PARASITTER.....	25
4.9	PLANTER MED ANTIBAKTERIELLE OG ANTIFUNGALE EFFEKTER	29
4.10	PLANTER MED EFFEKT PÅ KVINNELIG REPRODUKSJON	31
4.11	PLANTER MED ANTIOKSIDATIVE EFFEKTER	31
4.12	PLANTER MED BIOTOKSISKE EGENSKAPER.....	32
4.13	OVERSIKT OVER AKTIVE FORBINDELSER.....	33
5	DISKUSJON	34
5.1	PLANTER MED POTENSIALE FOR BRUK INNEN HUMAN MEDISIN	34
5.2	PLANTER MED LITE POTENSIALE FOR BRUK INNEN HUMAN MEDISIN	36
5.3	VIDERE FORSKNING	36
5.4	OPPGAVENS SVAKHETER OG STYRKER.....	38
6	KONKLUSJON	39
7	REFERANSER	40
8	VEDLEGG	43

8.1	OVERSIKT OVER INKLUDERTE ARTIKLER.....	43
8.2	PRISMA-SCR SJEKKLISTE.....	44

1 Sammendrag

Innledning: Resistens blant mikroorganismer er et økende problem i verden og den gradvise reduksjonen i utviklingen av nye antibiotika siden 1950-tallet har ledet til et stort behov for nye antimikrobielle legemidler. Våre nærmeste slektninger i dyreriket, primatene, har blitt observert i å bruke medisinske planter for å angivelig behandle ulike sykdomstilstander hos seg selv. Dette får en til å tenke: Finnes det medisinsk potensiale i planter som høyere primater benytter seg av til selvmedisinering? Og kan disse plantene bidra til utviklingen av nye legemidler, som kan hjelpe oss i kampen mot resistente mikroorganismer?

Metode: For å besvare forskningsspørsmålene ble det valgt å gjennomføre en scoping review. Oppgaven baserer seg på litteratur identifisert gjennom strukturerte søk i databasene Medline, Embase, Web of Science og ProQuest. Artikler som omhandlet selvmedisinering blant de store menneskeapene eller planter som disse primatene benytter seg av til antatt selvmedisinering ble vurdert.

Resultater: Søkene i de fire databasene ga 248 resultater og etter inklusjonsprosessen sto man igjen med 23 studier. Studiene viser at dvergsjimpansen, sjimpansen og orangutangen benytter seg av planter med medisinske egenskaper til antatt selvmedisinerende formål og mange av disse plantene inneholder aktive forbindelser som muligens kan brukes i utviklingen av nye legemidler til mennesket. Sentrale funn inkluderer plantene *Trichilia rubescens* og *Khaya anthotheca* sin effekt mot parasitten *Plasmodium falciparum*, og planten *Vernonia amygdalina* sin effekt mot parasitten *Schistosoma japonicum*.

Konklusjon: Forskning på selvmedisineringsadferd blant primater ser ut til å være en god strategi for å identifisere planter med medisinsk potensiale. Studiene som er inkludert i oppgaven fokuserer i stor grad på sjimpansen og dvergsjimpansen, og de baserer seg for det meste på in vitro studier når de undersøker planters egenskaper. Videre undersøkelser av selvmedisinering bør muligens rette mer fokus mot orangutangen og gorillaen. Ny forskning bør også sikte på å ta i bruk in vivo modeller.

2 Innledning

2.1 Antimikrobielle midler og resistens

Antimikrobielle midler er en gruppe legemidler som brukes for å forebygge og bekjempe infeksjonssykdommer. Gruppen inneholder antibiotika, antivirale midler, soppmidler og medisiner mot parasitter. Disse medikamentene kan deles inn i grupper basert på deres virkningsmekanisme. Eksempler på slike virkningsmekanismer er blant annet depolarisering av cellemembraner, inhibisjon av proteinsyntese, inhibisjon av nukleinsyrereplikasjon, inhibisjon av celleveggsyntese og inhibisjon av metabolske prosesser, hvor alle disse virkningsmekanismene affiserer mikroorganismer på en negativ måte (1). I den moderne tidsalder har slike antimikrobielle midler hatt en viktig rolle i bekjempelsen og kontrollen av infeksjonssykdommer, som tidligere var den ledende årsaken til morbiditet og mortalitet hos mennesker (2). Da antibiotika ble introdusert på 19-hundretallet trodde vi slaget mot mikroorganismer var vunnet, men det ble snart oppdaget at mikroorganismene hadde evnen til å utvikle en økt motstandsdyktighet mot antibiotika, en egenskap som vi i dag kaller resistens (1).

Resistens oppstår når sopp, parasitter, bakterier og virus utvikler seg over tid og til slutt tilegner seg egenskaper som gjør dem motstandsdyktige mot antimikrobielle midler (3). Eksempler på slike egenskaper er nedsatt opptak av legemiddel, modifisering av legemidlets målmolekyl, inaktivering av legemidlet og aktiv utpumping av legemidlet over mikroorganismens cellemembran (1). Resistensmekanismer kan enten være en iboende egenskap hos mikroorganismen eller erverves fra andre mikroorganismer gjennom utveksling av arvemateriale (1). Utviklingen av slike resistensmekanismer gjør det vanskeligere å behandle infeksjoner og fører til økt risiko for spredning av sykdom, alvorlig sykdom og død (3). Faktorer som bidrar til utvikling av resistens er blant annet økt forbruk av antimikrobielle midler, både hos mennesker og dyr, og forskrivning av antibiotika på feil eller manglende indikasjon (1, 3). Eksempler på forskrivning av antibiotika som kan fremme resistens er unødvendig forskrivning av bredspektret antibiotika eller forskrivning av antibiotika som ikke dekker de mikroorganismene som er årsaken til infeksjonen man skal behandle (1).

I dagens samfunn er resistens mot antimikrobielle midler et økende problem og det har blitt en av de ledende helsetruslene i det 21-århundre (4). WHO har erklært den økende resistensutviklingen som en av de ti største truslene mot global helse og resistens er i dag en

stor kilde til morbiditet og mortalitet blant mennesker (1, 3). Dersom en ikke iverksetter tiltak for å bremse denne utviklingen, er det estimert at rundt 10 millioner mennesker vil dø pr år innen 2050, som følge av infeksjoner forårsaket av multiresistente mikroorganismer. I 2016 var det estimert at rundt 700 000 mennesker døde hvert år som følge av slike infeksjoner (5). Antibiotika er en av grunnpilarene i dagens medisin og dersom denne gruppen legemidler mister sin effektivitet, vil viktige medisinske prosedyrer som protesekirurgi, gastrokirurgi, keisersnitt og bruken av immundempende medisiner kunne bli så farlig at det vil være uforsvarlig å ta de i bruk (5).

Dagens situasjon omkring resistens har ført til at vi har få legemidler å velge mellom når vi skal behandle multiresistente bakterieinfeksjoner (2). En av måtene å løse denne problematikken på er å utvikle nye typer antibiotika. Perioden mellom 1950-tallet og 1970-tallet er å regne som gullalderen for antibiotika, og i denne tidsperioden ble det stadig oppdaget nye antibiotikaklasser (2). Fra og med midten av 1950-tallet har man dog sett en gradvis nedgang i oppdagelsen av nye antibiotika, og denne trenden har ledet opp mot den resistensproblematikken vi ser i dag (6). På grunn av dette er modifisering av allerede eksisterende antibiotika en av dagens strategier for å bekjempe resistensutvikling (2). Majoriteten av antibiotika som vi bruker i dag har blitt oppdaget gjennom undersøkelser av et begrenset antall taksonomiske grupper og økologiske nisjer, og de stammer hovedsakelig fra aktinobakterier som finnes i jord. Ytterligere undersøkelser av de samme økologiske nisjene ved bruk av ny teknologi har ikke avdekket noen nye antibiotikaklasser de siste 20+-årene, og da er det kanskje på tide å tenke i nye baner (2).

2.2 Planter som medisin

Siden tidenes morgen har menneskene søkt til naturen etter en kur når de har blitt utsatt for sykdom. De eldste skriftlige bevisene på at mennesker har brukt planter for å tilberede medisiner stammer fra rundt 5000 år tilbake i tid (7). En medisinsk plante defineres som en plante som inneholder substanser som kan brukes til terapeutiske formål eller som inneholder substanser som kan brukes som forgjengere til syntese av nyttige legemidler (8). I årene før den moderne vitenskapens tidsalder benyttet menneskene seg av prøve- og feilemetoden for å behandle sykdom med planter, og slik kunne de identifisere planter med gunstige egenskaper. På denne tiden manglet menneskene kunnskap om både sykdomsmekanismer og plantenes virkningsmekanismer, og kunnskapen deres om medisinske planter var kun basert på erfaring. Etterhvert som tiden gikk ble bruken av planter mer og mer raffinert, og den utviklet seg til

det vi i dag kaller tradisjonell medisin (9). Etter den moderne vitenskapens ankomst har avanserte vitenskapelige metoder muliggjort nærmere undersøkelser av plantenes medisinske egenskaper. Kjemiske analyser og nye vitenskapelige instrumenter slik som mikroskopet har gjort det mulig å isolere de farmakologisk aktive forbindelsene i plantene og dette har gitt oss evnen til å produsere syntetiske analoger av disse forbindelsene (9).

For rundt 200 år siden ble den første rene farmakologisk aktive forbindelsen, Morfin, isolert fra frøbelger tilhørende valmuen *Papaver somniferum* (10). I etterkant av dette medisinske gjennombruddet har produkter fra planter og andre naturkilder eller analoger basert på disse produktene gitt et stort bidrag til utviklingen av legemidler. Eksempler på legemidler som kommer fra planter er blant annet hjertemedisinen Digoxin, Salisylsyre (som er en forløper for Acetylsalisylsyre), blodtrykksmedisinen Reserpin og antimalariamiddelet Kinin (10).

Det er estimert at det finnes mellom 350 000 til 500 000 forskjellige plantearter i verden, og mesteparten av disse artene befinner seg i og rundt verdens tropeområder (9, 11). Mange av disse planteartene er fortsatt ukjente og mange er ikke beskrevet eller kun delvis beskrevet i vitenskapen (11). I dagens samfunn hvor man ser nedsatt effektivitet blant syntetiske legemidler er bruk av medisiner fra planteriket blitt høyst aktuelt igjen (7).

2.3 Selvmedisinering blant de store menneskeapene

Våre nærmeste slektninger i dyreriket er de store menneskeapene, som er en gruppe primater bestående av gorillaen, orangutangen, sjimpansen og dvergsjimpansen (12). Disse primatene bor utelukkende i de tropiske regnskogene i sentrale deler av Afrika og på øyer i Sørøst-Asia. Forskning har vist at vi stammer fra samme slektstre som disse primatene og som følge av dette har vi mange kognitive, fysiologiske og morfologiske likheter (12). Orangutangen var den første som skilte seg fra slektstreet vårt for ca. 12-16 millioner år siden, etterfulgt av gorillaen for ca. 6.2-8.4 millioner år siden, og til slutt skilte sjimpansen og menneskene vei for ca. 4.6-6.2 millioner år siden (13). Sjimpansen og dvergsjimpansen er derfor våre nærmeste slektninger i dyreriket og kun 1.2% av vårt DNA skiller oss fra hverandre (12).

Naturhistorisk litteratur og folkehistorier inneholder mange hint om at primater muligens benytter seg av medisinske planter (14). Kostholdet til sjimpansen inneholder rundt 200-300 forskjellige plantearter og minst 36 av disse har vist seg å ha medisinske egenskaper (15). Observasjoner av ville sjimpanser antyder at de i likhet med mennesker benytter seg av et bredt spekter av forskjellige planter for å medisinere seg selv (14). Mange av disse

observasjonene er knyttet til situasjoner hvor sjimpanser har spist planter på en uvanlig måte. Et eksempel på dette er når sjimpanser spiser blader fra planten *Aspilia pluriseta*. Sjimpansene putter da bladene i munnen og masserer dem mellom tungen og innsiden av kinnet, før de så svelger dem. Dette kan minne om sublingual og bukkal administrasjon av legemidler, slik som når mennesker tar i bruk nitroglyserin for å behandle angina pectoris (14). Enkelte av disse plantene, som sjimpansene benytter seg av, brukes også av mennesker innen den tradisjonelle medisinen i Afrika (14).

Disse observasjonene av antatt selvmedisinering blant sjimpanser, kombinert med økende resistensproblematikk og det store medisinske potensialet i planteriket, trigget nysgjerrigheten til undertegnede. Kan planter som de store menneskeapene benytter seg av til antatt selvmedisinering, være til nytte for mennesket? Og kan forskning på selvmedisinering blant disse primatene lede til oppdagelsen av medisinske planter som har potensiale til å bidra i utviklingen av nye moderne legemidler?

Et Pilotsøk som ble gjennomført i databasene Medline og Embase, hvor det ble tatt i bruk søketermer knyttet til den overnevnte tematikken, resulterte i forbausende lite treff. Pilotsøket inkluderte fire kategorier med søketermer som omhandlet medisinske planter, selvmedisinering, de store menneskeapene og mennesket. Da dette søket ga veldig få resultater, er dette noe som kan tyde på at disse forskningsfeltene er adskilte og at de sjeldent kombineres. Det ble derfor valgt å gjennomføre en «scoping review» for å forsøke å bygge en bro mellom selvmedisinering blant primater og human medisin.

2.4 Oppgavens forskningsspørsmål

Følgende forskningsspørsmål ble formulert: «Hvilke planter anvendes til selvmedisinering blant de store menneskeapene?» og «Er det potensiale for at disse plantene kan benyttes innen humanmedisin?»

3 Materiale og metode

3.1 Scoping review

Fremgangsmetoden som er valgt for å svare på forskningsspørsmålene er en «scoping review». Dette er et studiedesign som har som formål å kartlegge hvilke nøkkelbegreper, kilder og bevistyper som er tilgjengelige innenfor et forskningsområde. Denne framgangsmåten brukes vanligvis for å undersøke forskningsaktivitet, for å kartlegge verdien av å gjennomføre et systematisk review, for å oppsummere og spre forskningsresultater eller for å identifisere mangler innenfor et bestemt forskningsområde (16).

Denne oppgavens protokoll følger anbefalingene fra PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews) og denne sjekklisten dekker det som skal være med i en Scoping review (17). Sjekklisten samsvarer med Joanna Briggs Institute (JBI) sine retningslinjer for oversiktsartikler. PRISMA-ScR er utarbeidet fra PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses), som brukes som rammeverk for gjennomføringen av systematiske reviews og metaanalyser (17). PRISMA-ScR sin sjekkliste er lagt ved oppgaven i vedlegg 8.2 og 8.3.

3.2 Søkestrategi

Det ble gjennomført et strukturert søk i fire databaser i løpet av mars 2022. Databasene som ble tatt i bruk var Medline (Ovid), Embase (Ovid), Web of Science og ProQuest. Disse databasene ble benyttet da de ble vurdert å samle inn mest mulig relevante søketreff. Det ble også gjennomført søk i referanselistene til inkluderte artikler. «Relaterte artikler»-funksjonen som finnes i de fire databasene ble også tatt i bruk på de inkluderte artiklene. Det ble ikke satt noen begrensninger knyttet til artikler sin publikasjonsdato.

Søket i databasene ble delt inn i tre søke kategorier. En av søkekategoriene skulle fange opp begrepene som omhandlet høyere primater, nærmere bestemt alle primater klassifisert som «store menneskeaper», sett bort fra mennesket. Den andre søkekategori skulle fange opp begreper knyttet til selvmedisinering, mens den tredje søkekategori skulle fange opp begreper knyttet til planter med medisinske egenskaper. Originalt var det fire søke kategorier i søket, de tre søkekategoriene nevnt ovenfor i tillegg til en søkekategori som skulle fange opp begreper knyttet til mennesket. Da denne søkekategori var inkludert i søket viste det seg at

søkene produserte ingen til svært få resultater og den ble derfor ikke inkludert i det endelige søket.

Alle artiklene som var aktuelle for inklusjon i oppgaven ble lagt inn i programvaren Endnote og duplikater ble fjernet. Søkestrategien for de ulike databasene som ble brukt i søket oppsummeres i tabell 3.1, 3.2, 3.3 og 3.4.

Søk i Medline (Ovid)

Søkeord for primater		Søkeord for selvmedisinering		Søkeord for medisinske planter	Antall treff
Gorilla.exp OR Pongo.exp OR Chimpanzee.exp OR Pongo pygmaeus.exp OR Pongo abelii.exp OR Gorilla gorilla.exp OR Pan paniscus.exp OR Pan troglodytes.exp	AND	Self Medication.exp OR Self Care.exp	AND	Plant.exp OR Plants.exp OR Plants, medicinal.exp OR Medicinal plant.exp OR Plant, medicinal.exp OR Medicinal plants.exp OR Medicinal herb.exp	6 resultater

Tabell 3.1: Tabell som illustrerer litteratursøket gjennomført i Medline

Søk i Embase (Ovid)

Søkeord for primater		Søkeord for selvmedisinering		Søkeord for medisinske planter	Antall treff
Gorilla.exp OR Pongo.exp OR Chimpanzee.exp OR Pongo pygmaeus.exp OR Pongo abelii.exp OR Gorilla gorilla.exp OR Pan paniscus.exp OR Pan troglodytes.exp	AND	Self Medication.exp OR Self Care.exp	AND	Plant.exp OR Plants.exp OR Plants, medicinal.exp OR Medicinal plant.exp OR Plant, medicinal.exp OR Medicinal plants.exp OR Medicinal herb.exp	9 resultater

Tabell 3.2: Tabell som illustrerer litteratursøket gjennomført i Embase

Søk i Web of Science

Søkeord for primater		Søkeord for selvmedisinering		Søkeord for medisinske planter	Antall treff
Gorilla OR Pongo OR Chimpanzee OR Pongo pygmaeus OR Pongo abelii OR Gorilla gorilla OR Pan paniscus OR Pan troglodytes	AND	"Self Medication*" OR "Self-medication*" OR "Self-medicate*" OR "Self-medicate*" OR Self Care	AND	Plant OR Plants OR Plants, medicinal OR Medicinal plant OR Plant, medicinal OR Medicinal plants OR Medicinal herb	48 resultater

Tabell 3.3: Tabell som illustrerer litteratursøket gjennomført i Web of Science

Søk i ProQuest

Søkeord for primater		Søkeord for selvmedisinering		Søkeord for medisinske planter	Antall treff
Gorilla OR Pongo OR Chimpanzee OR Pongo pygmaeus OR Pongo abelii OR Gorilla gorilla OR Pan paniscus OR Pan troglodytes	AND	"Self Medication" OR "Self-medication" OR "Self-medicate" OR "Self medicate" OR "Self medications" OR "Self-medications" OR "Self Care"	AND	Plant OR Plants OR Plants, medicinal OR "Medicinal plant" OR Plant, medicinal OR "Medicinal plants" OR "Medicinal herb" OR "Medicinal herbs"	185 resultater

*Sortert for å kun inkludere artikler som er fagfellevurdert og tilgjengelig i fulltekst i ProQuest-søket

*Duplikater er filtrert bort i ProQuest-søket

Tabell 3.4: Tabell som illustrerer litteratursøket gjennomført i ProQuest

3.3 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Inklusjons- og eksklusjonskriteriene ble fastsatt og anvendt på artiklene som var publisert på engelsk. Det var ikke satt noen kriterier knyttet til tidspunkt for publikasjon av artiklene, dette for å få flest mulig resultater. Review-artikler ble ekskludert ettersom at de stort sett baserte seg på primærlitteraturen som allerede hadde blitt identifisert gjennom litteratursøket. Det ble derfor bestemt at man heller skulle ta i bruk disse artiklene i diskusjonsdelen av oppgaven. Inklusjons- og eksklusjonskriterier for avdekkede artikler er oppsummert under.

Inklusjonskriterier:

- Litteraturen må være publisert og fagfellevurdert
- Litteraturen må finnes i databasene Medline, Embase, Web of Science eller ProQuest
- Litteraturen må fokusere på selvmedisinering hos gorillaen, dvergsjimpansen, sjimpansen eller orangutangen, eller på planter som det er observert at disse primatene medisinerer seg selv med

Eksklusjonskriterier:

- Litteraturen er ikke tilgjengelig i fulltekst
- Litteraturen omhandler andre primater enn de som klassifiseres som «store menneskeaper», altså litteratur som omhandler andre primater enn sjimpansen, dvergsjimpansen, orangutangen og gorillaen
- Litteraturen er ikke skrevet på engelsk
- Litteraturen er en review-artikkel

3.4 Analyse av data

Data fra studiene som ble inkludert i oppgaven ble ført inn i programvaren Microsoft Excel, slik som beskrevet av Arskey og O'Malley (16). Informasjonen som ble ført inn i Excel var forfatter(e), publikasjonsår, studielokalisasjon, studiedesign, formål med studien og viktige funn. Et eksempel på hvordan studier ble ført inn i Excel er vist i tabell 3.5.

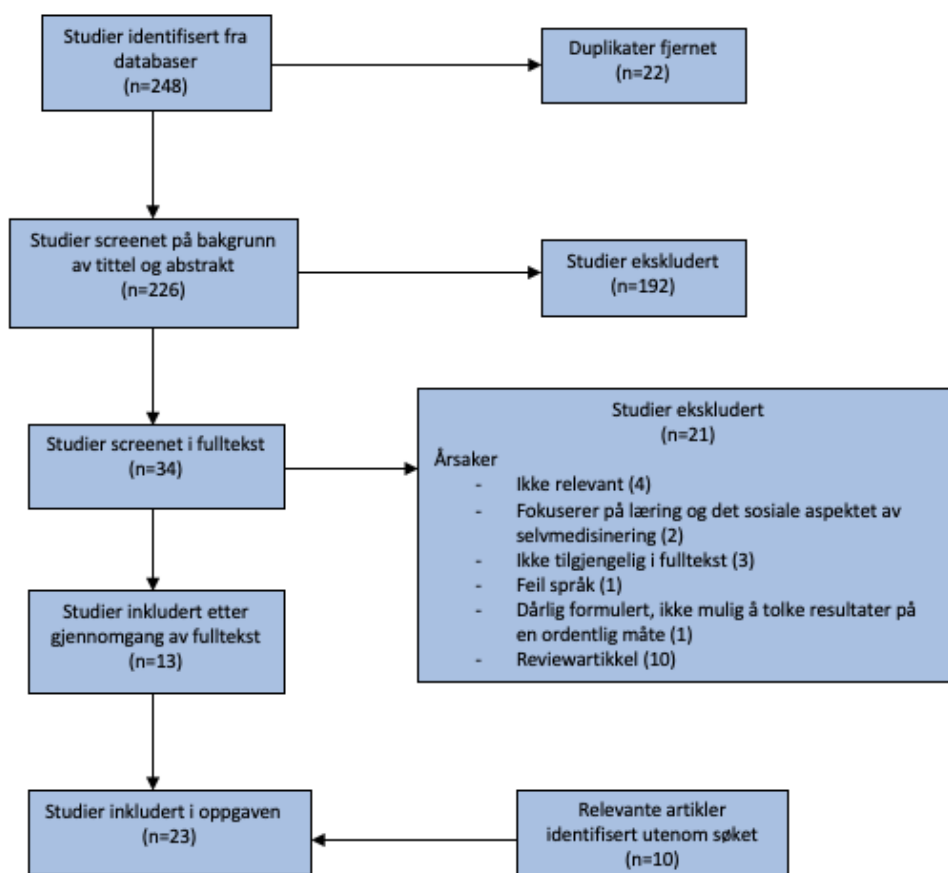
Forfatter(e)	Lokalisasjon	Studiedesign	Formål med studien	Viktige funn
Krief et al (2004)	Uganda	Laboratoriestudium	Undersøke om ekstraktet fra bladene til planten <i>Trichilia rubescens</i> inneholder forbindelser med effekt mot en klorokinresistent stamme av <i>Plasmodium falciparum</i>	Det ble funnet to nye aktive forbindelser kalt Trichirubine A og Trichirubine B, som begge hadde en signifikant aktivitet mot malaria som var om omtrent tilsvarende den man finner hos Klorokin.
Morrogh-Bernard et al (2017)	Indonesia	Observasjonsstudium + laboratoriestudium	Fastslå de biologiske egenskapene til planten <i>Dracaena cantleyi</i> , for å avdekke hvilken funksjon planten har når orangutangen gnir den inn i pelsen sin.	Ekstraktet fra bladene til <i>Dracaena cantleyi</i> førte til en inhibisjon av den TNF-alfa induerte produksjonen av de proinflammatoriske cytokinene E-selectin, Interleukin-6, ICAM-1 og VCAM-1 i HUVEC (Confluent Human Umbilical Vein Endothelial Cells).
Page et al (1997)	Canada	Laboratoriestudium	Undersøke om bladene til tre <i>Aspilia</i> -arter fra fire forskjellige steder i Afrika og fra drivhus i Nord-Amerika, som sjimpanser benytter av til antatt selvmedisinering ved bladsvelging, inneholder den antimikrobielle forbindelsen thiarubrine A, slik som vist i tidligere studier	Thiarubrine A var ikke tilstede i målbar konsentrasjon i noen av bladene fra <i>aspilia</i> -artene som sjimpansene benyttet seg av til bladsvelging. Ekstraktene fra plantene utviste heller ingen aktivitet mot soppen <i>Candida albicans</i> .

Tabell 3.5: Eksempel på hvordan studier ble oppført i Excel

4 Resultater

4.1 Søk og identifikasjon av litteratur

Søkene som ble gjennomført i Medline, Embase, Web of Science og ProQuest ga totalt 248 resultater. Inklusjonsprosessen gjengis i Figur 4.1. Søkene i Medline og Embase produserte henholdsvis 9 og 6 resultater, mens søkene i Web of Science og ProQuest produserte 48 og 185 resultater. Etter fjerning av duplikater satt man igjen med 226 artikler. Disse artiklene ble screenet i to omganger i henhold til inklusjons- og eksklusjonskriteriene som var satt. Første omgang bestod av å screene artiklene etter tittel og abstrakt, mens andre omgang bestod av å screene artiklene etter fulltekst. Etter den første omgangen med screening satt man igjen med 34 artikler. Etter man hadde screenet disse på bakgrunn av fulltekst satt man igjen med 13 artikler. Søk i disse artiklene sine referanselister ga ytterligere 8 artikler, og 2 artikler ble identifisert gjennom «relaterte artikler»-funksjonen i de ulike databasene. Dette førte til at man til slutt satt igjen med 23 artikler som ble inkludert i oppgaven.



Figur 4.1: Flytskjema som viser inklusjonsprosessen

Tre forskjellige studiedesign ble tatt i bruk blant disse 23 artiklene. 8 av studiene var rene observasjonsstudier, 11 av artiklene var rene laboratoriestudier og 4 av artiklene var kombinerte observasjons- og laboratoriestudier.

Sytten av studiene som ble inkludert i oppgaven var gjennomført i Afrika, en studie var gjennomført i Tsjekia, en studie var gjennomført i Indonesia, to studier kom fra Japan, en studie kom fra Canada og en studie kom fra USA.

De forskjellige studiene belyste en rekke hypoteser knyttet til selvmedisinering blant ekte menneskeaper. To av studiene fokuserte på å undersøke om selvmedisinering er mulig blant primater (18, 19), en studie undersøkte stimuli for medisinsk plantebruk blant sjimpanser (20), seks av studiene fokuserte på en selvmedisineringsadferd kalt «bladsvelging» (21-26), en studie fokuserte på en plante med antatte antiinflammatoriske egenskaper (27), tre studier undersøkte planter for en rekke forskjellige farmakologiske effekter (28-30), seks av studiene undersøkte planter med antatte farmakologiske effekter mot parasitter (31-36), en studie undersøkte 27 forskjellige planter sin antibakterielle og antifungale effekt (37), en studie undersøkte en plantes effekt på kvinnelig reproduksjon (38), en studie undersøkte flere planter sin antioksidative effekt (39), mens den siste studien undersøkte en plantes biotoksiske egenskaper (40).

I denne oppgaven presenteres litteraturen etter deres hovedtema. Da hensikten med oppgaven var å identifisere planter i naturen med medisinske egenskaper som mennesker muligens kan nyttiggjøre seg av, og ikke noe objektivt målbart eller effekten av en behandling, var det mest hensiktsmessig å presentere data på en narrativ måte.

4.2 Selvmedisineringsmetoden bladsvelging

Elleve studier som er inkludert i oppgaven omtaler en antatt metode for selvmedisinering kalt «bladsvelging» (18-26, 29, 38). For å forhindre forvirring rundt bruken av begrepet «bladsvelging» i de videre delene av oppgaven forklares begrepet her.

Bladsvelging innebærer at primater bretter og svelger hele blader fra en rekke forskjellige planter uten å tygge dem (18-26, 29, 38). En fellesnevner for bladene som svelges hele er at de har en hårete, ru eller pigget overflate (18-20, 22-26). Metoden går ut på at primaten tar et helt blad eller en bit av et blad og legger dette flatt på tungen sin (19). Denne prosessen gjentas frem til primaten har en stabel med blader/bladbiter liggende flatt på tungen (19).

Stabelen med blader blir så brettet bak inn i munnen ved hjelp av tungen. Deretter blir denne pakken med blader svelget hel, uten at primatene tygger den (19). Disse bladene kan observeres som hele blader i avføringen til primatene etter at de har passert gjennom fordøyelsessystemet (18, 19, 21-26, 29, 33).

Videre i denne oppgaven vil denne måten å innta blader på bli omtalt som «bladsvelging».

4.3 Bevis for selvmedisinering blant primater

Det ble identifisert to studier som forsøkte å bevise at sjimpansen og dvergsjimpansen kunne ta i bruk planter for å utøve selvmedisinering. Karakteristika og formål med disse to studiene er oppsummert i tabell 4.1.

Studie + lokalisasjon	Studiedesign + Studiepopulasjon + Studieperiode	Formål
Fowler et al (2007) (18) Nigeria	<ul style="list-style-type: none"> • Observasjonsstudium • 1-23 sjimpanser, avhengig av tidspunkt i studieperioden • April 2002 - april 2003 	Undersøke om sjimpanser i Nigeria kan utøve bladsvelging, som er en antatt metode for selvmedisinering mot gastrointestinale parasitter
Fruth et al (2014) (19) DR Kongo	<ul style="list-style-type: none"> • Observasjonsstudium • 34-39 dvergsjimpanser, avhengig av tidspunkt i studieperioden. • To studieperioder: 1: 2002-2009 2: Oktober 2007- februar 2010 	Undersøke om dvergsjimpanser i DR Kongo kan medisinere seg selv med planten Manniophyton fulvum, for å bli kvitt gastrointestinale parasitter

DR; Den Demokratiske Republikken.

Tabell 4.1: Tabellen viser karakteristika og formål med studiene som omtales under kapitteloverskrift 4.3

Fowler et al baserte sin innsamling av data på makroskopiske undersøkelser av avføringsprøver (18). Blant disse prøvene ble det gjort funn av både hele utygde blader fra planten *Desmodium gangeticum* og parasitter, nærmere bestemt rundormen *Oesophaostomum stephanostomum*. Resultatene fra studien styrket ifølge forskerne teorien om at sjimpansene i studiepopulasjonen var i stand til å medisinere seg selv. Resultatene var blant annet knyttet til bladens overflate, måten bladene ble inntatt på, samtidige funn av blader og rundormer i avføringsprøver og sesongvariasjoner rundt inntaket av blader (18).

Studien av Fruth et al benyttet seg av direkte observasjoner og avføringsprøver for å samle inn data (19). De gjorde en rekke observasjoner rundt dvergsjimpansers inntak av

Manniophyton fulvum og ved hjelp av fire kriterier satt av en forsker ved navn Michael Huffman la de fram nye funn som styrker hypotesen om at dvergsjimpanser kan medisinerer seg selv med denne planten. Disse funnene var knyttet til blant annet insidensen av inntak, måten planten ble spist på, sesongvariasjoner knyttet til inntak av planten og antall individer som benyttet seg av planten ved et gitt tidspunkt (19).

4.4 Studier som undersøker stimuli for medisinsk plantebruk blant primater

Det ble identifisert en studie som undersøkte hvilke stimuli som utløste medisinsk plantebruk hos sjimpanser. Karakteristika og formål med denne studien er oppsummert i tabell 4.2.

Studie + lokalisasjon	Studiedesign + Studiepopulasjon + Studieperiode	Formål
Huffman et al (1997) (20) Tanzania	<ul style="list-style-type: none"> • Observasjonsstudium • 17-49 sjimpanser, avhengig av studieperiode • Tre studieperioder 1: August 1989 - februar 1990 2: August 1991 - januar 1992 3: November 1993 – februar 1994 	Undersøke hvordan sesongvariasjoner påvirker prevalensen av rundorminfeksjon. Teste hypotesen om at medisinsk plantebruk blant sjimpanser er stimulert av den parasittiske rundormen Oesophagostomum stephanostomum.

Tabell 4.2: Tabellen viser karakteristika og formål med studien som omtales under kapitteloverskrift 4.4

Huffman et al avdekket ved hjelp av direkte observasjoner og avføringsprøver at prevalensen av infeksjon med Oesophagostomum stephanostomum var signifikant høyere under regntiden (20). Bladsvelging og tygging av bitter plantemarg var også signifikant oftere assosiert med prevalensen av Oesophagostomum stephanostomum, sammenliknet med prevalensen av de to andre parasittiske rundormene Strongyloides fuelleborni og Trichuris trichiura. Bladene som ble benyttet til bladsvelging kom fra plantene Commelina benghalensis, Trema orientalis, en art fra planteslekten Hibiscus, Aspilla mossambicensis og Aneilema aequinoctiale. Planten Vernonia amygdalina var den eneste som ble benyttet under tygging av bitter plantemarg (20).

4.5 Studier som undersøker sammenhengen mellom bladsvelging og gastrointestinale parasitter

Det ble identifisert seks studier som undersøkte sammenhengen mellom bladsvelging og diverse gastrointestinale parasitter. Karakteristika og formål med disse studiene er oppsummert i tabell 4.3.

Studie + lokalisasjon	Studiedesign + Studiepopulasjon + Studieperiode	Formål
Wrangham (1995) (21) Tanzania	<ul style="list-style-type: none"> • Observasjonsstudium • Et uidentifisert antall sjimpanser • Desember 1987 - mai 1994 	Undersøke sammenhengen mellom bladsvelging og funn av bendelorm fragmenter i sjimpanser sin avføring
Huffman et al (1996) (22) Tanzania	<ul style="list-style-type: none"> • Observasjonsstudium + laboratoriestudium • 14 Sjimpanser • 23. November 1993 – 25 februar 1994 	Undersøke sammenhengen mellom adferds- og helse relaterte aspekter ved bladsvelging med de kjemiske og fysiske egenskapene til blader som benyttes til dette.
Huffman og Caton (2001) (23) Tanzania	<ul style="list-style-type: none"> • Observasjonsstudium • Et uidentifisert antall sjimpanser • November 1993 - februar 1994 	Undersøke sammenhengen mellom bladsvelging og motilitet i GI-traktus, avføringskonsistens og eliminasjon av parasittiske rundormer via avføring.
McLennan og Huffman (2012) (24) Uganda	<ul style="list-style-type: none"> • Observasjonsstudium • Rundt 25 sjimpanser • Januar 2007 - januar 2008 	Undersøke frekvens og sesongvariasjoner rundt bladsvelging blant sjimpanser som lever i umiddelbar nærhet til mennesker. Undersøke om det er sammenheng mellom bladsvelging og eliminasjonen av rundorm og bendelorm via avføring.
McLennan et al (2017) (25) Uganda	<ul style="list-style-type: none"> • Observasjonsstudium • Rundt 19 sjimpanser • To studieperioder 1: September 2012 - november 2012 2: Februar 2013 - april 2013 	Undersøke sammenheng mellom sesongvariasjoner og parasittinfeksjon. Undersøke sammenhengen mellom parasitter som infiserer et sjimpansesamfunn. Undersøke sammenhengen mellom bladsvelging og infeksjoner med patologiske parasitter.

Kreyer et al (2021) (26)	<ul style="list-style-type: none"> • Observasjonsstudium • To studiepopulasjoner 	Undersøke en rekke sammenhenger knyttet til dvergsjimpansers inntak av Manniophyton fulvum og om inntak av denne planten hadde noen sammenheng med gastrointestinale parasittinfeksjoner. Undersøke om bendelorminfeksjoner har en sammenheng med sesongvariasjoner.
DR Kongo	<ul style="list-style-type: none"> 1: 22 Dvergsjimpanser 2: 15 Dvergsjimpanser • Desember 2018 - juli 2020 	

DR; Den Demokratiske Republikken.

Tabell 4.3: Tabellen viser karakteristika og formål med studiene som omtales under kapitteloverskrift 4.5

Richard Wrangham undersøkte sammenhengen mellom bladsvelging og eliminasjonen av bendelormfragmenter i sjimpansers avføring (21). I denne studien ble det funnet tre signifikante sammenhenger mellom bladsvelging og infeksjon med bendelormen *Bertiella studeri*. Bladene som ble benyttet av sjimpansene kom fra planteartene *Aneilema aequinoctiale*, *Rubia cordifolia*, *Hyparrhenia cymbaria* og en ukjent art. Bladsvelging ble utført med en signifikant høyere frekvens og det var en signifikant økt forekomst av hele blader i sjimpansenes avføring i de månedene hvor de led av infeksjoner med bendelorm. Det var også en signifikant sammenheng mellom den samtidige tilstedeværelsen av hele blader og bendelormfragmenter i sjimpansenes avføring (21).

Huffman et al undersøkte en rekke sammenhenger knyttet til bladsvelging blant sjimpanser (22). Syv av tolv sjimpanser som ble observert i å svelge blader hadde observerbare symptomer i form av slapphet eller diaré. Det ble ikke observert noen umiddelbar klinisk bedring hos disse individene etter bladsvelging, og mengden egg fra parasitter i avføringen deres ble heller ikke redusert (22). Det ble funnet en signifikant sammenheng mellom den samtidige tilstedeværelsen av rundormen *Oesophagostomum stephanostomum* og hele blader i sjimpansenes avføring. Det ble også funnet en signifikant sammenheng mellom tilstedeværelsen av slike blader i avføringsprøvene og forekomsten av diaré. Bladene som ble benyttet til bladsvelging av sjimpansene i denne studien kom fra plantene *Aspilia mossambicensis*, *Lippia plicata*, *Aneilema aequinoctiale*, *Trema orientalis* og en art fra planteslekten *Hibiscus* (22). Alle disse bladene hadde det til felles at de hadde en hårete/piggete/ru overflate. De bladene som ble funnet sammen med parasitter i avføringsprøvene kom kun fra *Aspilia mossambicensis*, *Trema orientalis* og *Aneilema aequinoctiale*. Det ble gjennomført kjemiske analyser av bladene til alle planteartene, unntatt *Trema orientalis*, som sjimpansene benyttet seg av. Dette var for å undersøke om sjimpansene nyttiggjorde seg av farmakologiske forbindelser i plantene for å bekjempe gastrointestinal

parasittsykdom. Analysene viste at ingen av bladene inneholdte den aktive forbindelsen Thiarubrine A og kun *Aspilia mossambicensis* sine blader inneholdt en aktiv forbindelse, som fra tidligere hadde kjente antimikrobielle egenskaper, kalt kaurensyre. Da det ikke ble gjort funn av kaurensyre i noen av de andre bladene, svekket disse funnene hypotesen om at sjimpansene benyttet seg av farmakologiske aktive forbindelser som befant seg i bladene (22).

Huffman og Caton benyttet seg av direkte observasjoner og avføringsprøver for å samle inn data til sin studie (23). Helsetilstanden til sjimpansene ble registrert ved hjelp av disse metodene og avføringsprøvene fra sjimpansene ble undersøkt for deres innhold av hele ufordøyde blader og voksne eksemplarer av den parasittiske rundormen *Oesophagostomum stephanostomum*. Resultatene i studien viste at det var en signifikant sammenheng mellom tilstedeværelsen av hele ufordøyde blader i sjimpansenes avføring og forekomsten av diaré (23). Bladsvelging reduserte også den gjennomsnittlige transittiden for sjimpansenes mageinnhold til 6 timer, dersom bladsvelgingen ble utført på tom mage om morgenen. Dette var en betydelig kortere transittid enn den man så for måltid bestående av frukt, hvor transittiden lå på rundt 24 timer. Funn av rundorm i avføringsprøvene var sjeldent, men når rundorm ble funnet i avføringen til sjimpansene på de dagene hvor de hadde drevet med bladsvelging, var rundormene mest sannsynlig å finne i avføringsprøver som også inneholdte hele blader. I denne studien ble plantene som ble benyttet til bladsvelging ikke identifisert (23).

McLennan og Huffman sin studie foregikk i et område hvor sjimpanser bodde tett på store oppdyrkede landområder med betydelig menneskeaktivitet (24). Sjimpansene lot seg ikke undersøke ved direkte observasjon og data angående bladsvelging ble derfor samlet inn ved hjelp av avføringsprøver (24). Det ble funnet hele ufordøyde blader i 10.4% av avføringsprøvene, noe som var en høy prosentandel sammenliknet med resultater fra tidligere studier av sjimpanser fra andre lokalisasjoner (24). Slike blader kunne sees i avføringen året rundt og det ble ikke funnet noen signifikant sammenheng mellom bladsvelging og månedlig regnmengde. Bladene som ble funnet i avføringsprøvene kom fra fem forskjellige plantearter. Disse artene var *Aneilema niasense*, *Desmodium velutinum*, *Lantana camara*, en plantart fra slekten *Acalypha* og muligens en plantart fra slekten *Erythrococca*. Analyser av avføringsprøvene avdekket tilstedeværelsen av to typer bendelorm og minst to typer rundormer. Perioder med hyppig bladsvelging viste seg å ha ingen sammenheng med perioder hvor det ble funnet mye rundorm eller bendelorm i avføringsprøvene. Det ble dog funnet en

signifikant sammenheng mellom samtidig tilstedeværelse av hele ufordøyde blader og voksne rundorm fra slekten *Oesophagostomum* i sjimpansenes avføring (24).

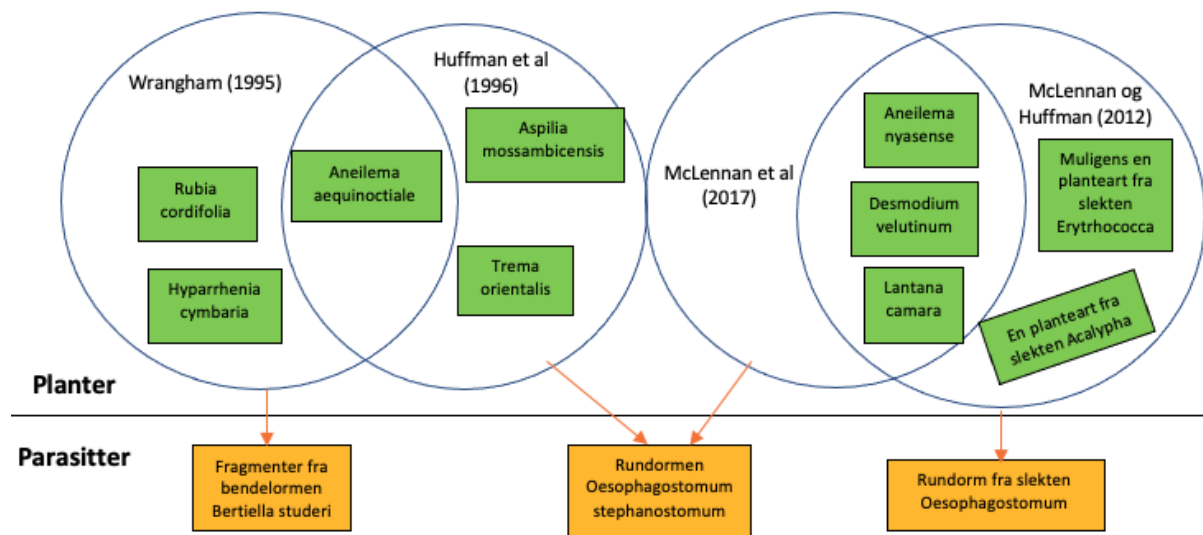
Studien til McLennan et al fokuserte også på sjimpanser som levde i de samme fragmenterte skogsområdene som studien omtalt ovenfor (24, 25). Her var forskerne spesielt interesserte i hvordan sjimpansenes nærhet til mennesker påvirket dem når det kom til parasittinfeksjoner. Denne studien tok også i bruk avføringsprøver for å samle inn data (25).

11.8% av avføringsprøvene som ble analysert i løpet av studieperioden inneholdte hele utygde blader. Bladene som ble funnet i sjimpansenes avføring kom fra plantene *Aneilema niasense*, *Lantana camara* og *Desmodium velutinum*. Videre analyser av avføringsprøvene viste at sjimpansene i gjennomsnitt var infisert med mellom 1.3 til 2.0 kjente patologiske eller mulig patologiske parasitter, og endringer i dette gjennomsnittet var ikke assosiert med økt eller nedsatt bladsvelging (25). Videre viste det seg at det var en uavhengig assosiasjon mellom prevalensen av tre forskjellige sykdomsfremkallende rundormer (en art fra slekten *Oesophagostomum*, en art fra slekten *Strongyloides* og en hakeorm) i avføringsprøvene og midlertidige økninger i frekvensen av bladsvelging. Det var også en signifikant sammenheng mellom den samtidige tilstedeværelsen av rundormen *Oesophagostomum stephanostomum* og hele blader i sjimpansenes avføring (25).

Kreyer et al sin studie benyttet seg av både direkte observasjoner og avføringsprøver som metode for å samle inn data (26). I løpet av studien ble det gjort 166 observasjoner av at dvergsjimpanser spiste planten *Manniophyton fulvum*, hvorav 10.3% av dvergsjimpansene som ble observert å spise denne planten hadde observerbare symptomer på sykdom. Blant disse individene ble det observert en bedring av symptomer innen få dager etter inntaket av planten. Inntak av *Manniophyton fulvum* hadde ingen sammenheng med avføringskonsistens eller miljøfaktorer, slik som blant annet lave temperaturer og mengden månedlig regn (26). Dersom dvergsjimpansene spiste *Manniophyton fulvum* viste det seg at transittiden for mageinnholdet deres ble tre ganger kortere enn den vanligvis var. Det ble samlet inn 969 avføringsprøver i løpet av studieperioden, hvorav alle disse avføringsprøvene ble undersøkt makroskopisk, men bare 588 av prøvene ble i tillegg undersøkt mikroskopisk. Rester fra *Manniophyton fulvum* ble funnet i 5.3% av avføringsprøvene og tilstedeværelsen av slike planterester i avføringen var uavhengig av miljøfaktorer (26). Det ble ikke observert voksne ormer eller bendelormsegmenter i noen av avføringsprøvene som ble undersøkt i studien. Egg fra rundormfamilien *Strongylidae* ble funnet i 2.89% av avføringsprøvene som ble undersøkt

mikroskopisk og funn av slike egg var uavhengig av miljøfaktorer. Videre viste det seg at det var mindre sannsynlig å finne slike egg i avføringsprøvene fra dvergsjimpansene på de dagene hvor de hadde spist Manniophyton fulvum (26).

Figur 4.2 oppsummerer funnene i fire av de seks studiene som er omtalt under kapitteloverskrift 4.5.



*Rød pil = Signifikanthet basert på funn fra avføringsprøver

*Hver sirkel representerer funn av hele blader i avføring, innad i sirklene ser man hvilke plantearter bladene tilhørte.

Figur 4.2: Oversikt som viser sammenhenger mellom funn av hele blader og parasitter i avføringsprøver.

4.6 Studier av planter med antiinflammatoriske egenskaper

Det ble identifisert en studie som undersøkte orangutangens bruk av en mistenkt antiinflammatorisk plante. Karakteristika og formål med denne studien er oppsummert i tabell 4.5.

Studie + lokalisasjon	Studiedesign + Studiepopulasjon + Studieperiode	Formål
Morrogh-Bernard et al (2017) (27) Indonesia	<ul style="list-style-type: none"> • Observasjonsstudium + laboratoriestudium (in vitro) • 50 orangutanger 10-års periode fra og med september 2003	Fastslå de biologiske egenskapene til planten <i>Dracaena cantleyi</i> , for å avdekke hvilken funksjon planten har når orangutangen gnir den inn i pelsen sin.

Tabell 4.5: Tabell viser karakteristika og formål med studien som omtales under kapitteloverskrift 4.6

Morrogh-Bernard et al undersøkte planten *Dracaena Cantleyi* nærmere da orangutanger var blitt observert å bruke denne planten til antatt selvmedisinerende formål (27). Orangutangene tygde bladene fra planten og etter hvert ble det dannet en hvit såpeaktig substans i munnen

deres. Denne substansen ble så gnidd inn på armer og ben i alt fra 15-45 minutter, før substansen og restene av bladene ble spyttet ut. Farmakologiske analyser av ekstrakt fra bladene til *D.cantleyi* avdekket at de inneholdt aktive forbindelser som hemmer TNF-alfa induert produksjon av de inflammatoriske cytokinene E-selectin, ICAM-1, VCAM-1 og interleukin-6 når det ble testet på HUVECs (Human umbilical vein endothelial cells). De aktive forbindelsene i ekstraktet ble dog ikke isolert. Disse funnene styrket forskernes hypotese om at orangutangen benyttet seg av planten for å behandle muskel- og leddinflammasjon (27).

4.7 Studier som undersøker planter med flere medisinske effekter

Det ble identifisert tre studier som undersøkte planter for flere forskjellige medisinske effekter. Dette var planter som det var blitt observert at sjimpanser benyttet seg av til antatte medisinske formål. Karakteristika og formål med disse tre studiene er oppsummert i tabell 4.6.

Studie + lokalisasjon	Studiedesign + Studiepopulasjon + Studieperiode	Formål
Rodriguez et al (1985) (28) USA	<ul style="list-style-type: none"> Laboratoriestudium 	Gjennomføre kjemiske analyser av plantene <i>Aspilia mossambicensis</i> og <i>Aspilia pluriseta</i> , som spises av sjimpanser på en uvanlig måte.
Page et al (1997) (29) Canada	<ul style="list-style-type: none"> Laboratoriestudium (in vitro) 	Undersøke om bladene til tre <i>Aspilia</i> -arter fra fire forskjellige steder i Afrika og fra drivhus i Canada, som sjimpanser benytter av til antatt selvmedisinering ved bladsvelging, inneholder den farmakologisk aktive forbindelsen Thiarubrine A, slik som vist i tidligere studier.
Krief et al (2006) (30) Uganda	<ul style="list-style-type: none"> Observasjonsstudium + Laboratoriestudium (in vitro) 50 Sjimpanser To studieperioder 1: Desember 2000 – mars 2001 2: Oktober 2001 	Screene de biologiske egenskapene til 24 planter som inngår i kostholdet til sjimpanser i Kibale National Park i Uganda, for å undersøke om noen av plantene har farmakologiske egenskaper som sjimpansene kan dra nytte av.

Tabell 4.6: Tabellen viser karakteristika og formål med studiene som omtales under kapitteloverskrift 4.7.

Rodriguez et al gjennomførte kjemiske analyser av blader fra plantene *Aspilia mossambicensis* og *Aspilia pluriseta*, da tidligere studier hadde vist at sjimpanser spiste disse

bladene på en uvanlig måte, noe som antydnet mulig medisinsk bruk (28). Undersøkelser viste at bladene inneholdte forbindelsen Thiarubrine A, som i tidligere studier hadde blitt rapportert å ha antibakterielle, antifungale og antihelminthiske egenskaper. Bakteriene og soppartene som denne forbindelsen hadde vist effekter mot, var *Bacillus subtilis*, *Mycobacterium phlei*, *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus albus*, *Escherichia coli* og *Candida albicans*. Forbindelsen hadde også vist effekter mot den frittlevende rundormen *Coenorhabditis elegans* (28).

Studien til Page et al undersøkte om bladene fra tre plantearter som benyttes til bladsvelging av sjimpanser inneholdt den farmakologisk aktive forbindelsen thiarubrine A, som hadde vist effekter mot blant annet sopp og bakterier i tidligere studier (29). Plantene som ble undersøkt var *Aspilia mossambicensis*, *Aspilia rudis* og *Aspilia africana*. Tidligere studier hadde vist at blader fra *Aspilia mossambicensis* og *Aspilia pluriseta* inneholdte den antimikrobielle forbindelsen thiarubrine A i høye konsentrasjoner. Forskerne ønsket å etterprøve disse resultatene, da andre studier som hadde forsøkt å reprodusere disse funnene ikke hadde lyktes. Blader fra de tre plantene ble hentet fra fire forskjellige steder i Øst-Afrika og fra drivhus i Nord-Amerika. De kjemiske undersøkelsene som ble gjennomført i studien fant ikke målbare nivåer av thiarubrine A i noen av bladene som ble undersøkt. Videre var det ingen av ekstraktene fra de forskjellige bladene som utviste antifungal effekt mot *Candida albicans*, slik en ville forventet dersom thiarubrine A var tilstede (29).

I studien til Krief et al ble det laget 84 ekstrakter fra forskjellige deler av 24 planter som inngikk i kostholdet til sjimpanser (30). Basert på funn fra tidligere studier og i et forsøk på å finne de mest biologisk aktive plantedelene, valgte forskerne kun å undersøke planter som ble inntatt sjeldent eller kun i små mengder under deres observasjoner av sjimpansene i studien. Disse ekstraktene ble så testet mot parasitter, bakterier og gjærsopp. Blant de 84 ekstraktene som ble testet, var det kun 46 av ekstraktene som kom fra plantedeler som det hadde blitt observert at sjimpansene spiste (30). Grunnen til at studien inkluderte ekstrakter fra plantedeler som ikke ble spist av sjimpansene, var at forskerne ønsket å undersøke alle plantene i sin helhet og derfor ble både frukt, bark, blader og frø fra plantene undersøkt, selv om sjimpansene bare spiste en av disse delene fra planten (30).

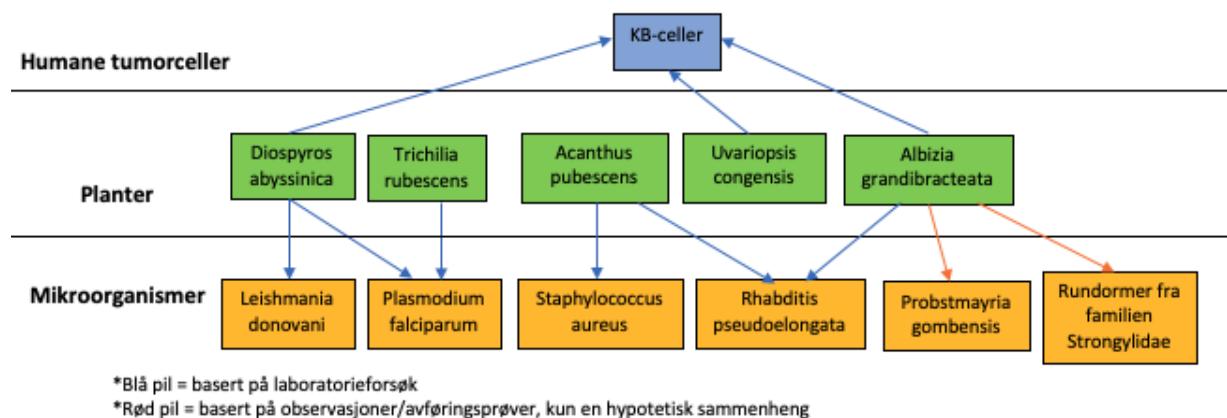
Det ble funnet flere forskjellige farmakologiske egenskaper blant ekstraktene i studien og en høy andel av ekstraktene var effektive mot parasitter (30). Seks av ekstraktene utviste signifikant aktivitet mot *Plasmodium falciparum*. Ekstrakt fra Planten *Acanthus pubescens* og

ni andre planteekstrakter var effektive mot den frittlevende rundormen *Rhabditis pseudoelongata*, som i denne studien ble valgt til å representere parasittiske ormer, da den har nesten lik sensitivitet for det antihelminthiske legemidlet Ivermectin. Ekstrakt fra *Acanthus pubescens* utviste også baktericid effekt mot bakterien *Staphylococcus aureus*. Flere av de andre ekstraktene utviste også signifikante effekter mot bakterier, sopp, gjærsopp og humane tumorceller (30).

Forskerne valgte å undersøke plantene *Diospyros abyssinica*, *Uvariopsis congensis*, *Albizia grandibracteata* og *Trichilia rubescens* nærmere. Disse plantene ble valgt til nærmere undersøkelser fordi de inngikk i sjimpanser sitt kosthold og fordi at de viste seg å ha de mest potente biologiske egenskapene (30). Ekstraktet fra *Diospyros abyssinica* sin bark inneholdt to forbindelser kalt isodiospyrin og diospyrin, som fra tidligere var kjent for være effektive mot parasittene *Leishmania donovani* og *Plasmodium falciparum*. Disse to forbindelsene var også kjente for at de kunne hemme blodplateaggregasjon og for at de var cytotoksiske mot tumorceller i *in vivo* modeller. Ekstraktet fra *Diospyros abyssinica* utviste også cytotoksiske effekter mot KB-celler, som er humane tumorceller. Ekstraktet fra barken til *Uvariopsis congensis* (som ikke spises av sjimpanser) avdekket at planten inneholdt to aktive forbindelser kalt *cis-annonacin* og *gigantetrocin*. *Cis-annonacin* var også den vanligste forbindelsen som var å finne i bladene fra *Uvariopsis congensis*, som sporadisk spises av sjimpanser. Disse to forbindelsene var cytotoksiske mot KB-celler. Ekstrakt fra barken til *Albizia grandibracteata* viste seg å ha en effekt mot rundormen *Rhabditis pseudoelongata* og dette ekstraktet var også cytotoksisk mot KB-celler. Råekstraktet fra bladene fra *Trichilia rubescens* var effektivt mot *Plasmodium falciparum* og resultatene fra undersøkelsene av denne planten er omtalt i Krief et al sin studie fra 2004, som er omtalt senere i denne oppgaven (30).

Videre trekker studien frem to casestudier som omhandler en skadet og en syk sjimpanse (30). Den skadede sjimpansen, som hadde et sår, spiste bark og blader fra planten *Ficus exasperata*. Undersøkelser av *Ficus exasperata* som ble gjort i studien avdekket at barken fra stammen til planten hadde bakteriostatiske egenskaper, noe som ville kunne være gunstig for den skadede sjimpansen med tanke på å forhindre sårinfeksjon (30). Den andre sjimpansen som ble observert i studien hadde symptomer i form av vekslende diare og avføring som inneholdt et stort antall parasitter. Parasittene som ble funnet i avføringsprøvene fra sjimpansen var rundormer fra familien *Strongylidae* og rundormen *Probstmayria gombensis*. Sjimpansen ble observert i å spise bark fra planten *Albizia grandibracteata* under sykdomsforløpet og to dager

i etterkant av denne observasjonen ble det tatt nye avføringsprøver fra sjimpansen, som viste seg å ha normal konsistens og ingen parasitter. Barken fra *Albizia grandibracteata* inngår i den tradisjonelle medisinen i Afrika, hvor den brukes for å behandle oppblåsthet og gastrointestinal parasittsykdom. Ifølge forskerne sannsynliggjør dette at bedringen av sjimpansens helsetilstand skyldes inntaket av denne barken (30). De viktigste funnene i denne studien oppsummeres i figur 4.3.



Figur 4.3: Oversikt over hvilke planter som har effekt på hvilke mikroorganismer og tumorceller. Det er kun plantenes mest uttalte effekter som er illustrert.

4.8 Planter med farmakologisk effekt mot parasitter

Det ble identifisert seks studier som undersøkte forskjellige planter sin farmakologiske effekt mot parasitter. Plantene som ble undersøkt i disse studiene hadde blitt benyttet av sjimpanser til antatt selvmedisinerende formål. Karakteristika og formål med disse seks studiene er oppsummert i tabell 4.7.

Studie + lokalisasjon	Studiedesign + Studiepopulasjon + Studieperiode	Formål
Jisaka et al (1992) (31) Japan	<ul style="list-style-type: none"> Laboratoriestudium (in vitro) 	Undersøke om forbindelser som kommer fra planten <i>Vernonia amygdalina</i> kan hemme eggleggingskapasiteten og motiliteten til parasitten <i>Schistosoma japonicum</i> .
Jisaka et al (1993) (32) Japan	<ul style="list-style-type: none"> Laboratoriestudium (in vitro) 	Undersøke om de fire forbindelsene vernodalin, vernolide, hydroxyvernolide, vernodalol, og seks av deres derivater fra bladene til planten <i>Vernonia amygdalina</i> utviser cytotoxisk effekt mot leukemiceller fra mus, og om de har

		antibakteriell aktivitet mot gram-positive og gram-negative bakterier.
Messner og Wrangham (1996) (33) Uganda	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratoriestudium (in vitro) 	Teste hypotesen om at blader fra planten <i>Rubia cordifolia</i> , som benyttes til bladsvelging av sjimpanser, har en farmakologisk effekt på gastrointestinale parasitter, sammenliknet med andre blader fra sjimpansenes kosthold.
Krief et al (2004) (34) Uganda	<ul style="list-style-type: none"> • Observasjonsstudium + Laboratoriestudium (in vitro) • 50 sjimpanser • To studieperioder: 1: Desember 2000 – mars 2001 2: Oktober 2001 	Undersøke om ekstrakt fra bladene til planten <i>Trichilia rubescens</i> inneholder aktive forbindelser med effekt mot <i>Plasmodium falciparum</i> .
Obbo et al (2013) (35) Uganda	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratoriestudium (in vitro) 	Undersøke om ekstrakt fra frøene til planten <i>Khaya anthotheca</i> hadde en farmakologisk effekt mot parasittene <i>Plasmodium falciparum</i> , <i>Trypanosoma brucei</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i> og <i>Leishmania donovani</i> . To aktive forbindelser som ble isolert fra ekstraktet ble også testet mot parasittene.
Sak et al (2017) (36) Tsjekkia	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratoriestudium (in vivo) • 21 immundefekte mus 	Undersøke om ekstrakter fra bladene til plantene <i>Archidendron fagifolium</i> , <i>Diospyros sumatrana</i> , <i>Shorea Sumatrana</i> og <i>Piper betle</i> , som brukes innen tradisjonell medisin og av sjimpanser for antatt selvmedisinering, har noen farmakologisk effekt mot parasitten <i>Encephalitozoon cuniculi</i> .

Tabell 4.7: Tabellen viser karakteristika og formål med studiene som omtales under kapitteloverskrift 4.8

To studier fokuserte på sjimpansers bruk av planten *Vernonia amygdalina* (31, 32). Dette var en plante som forskerne hadde en hypotese om at sjimpansene spiste for å behandle sykdom. Jisaka et al gjennomførte kjemiske analyser av *Vernonia amygdalina* som viste at planten inneholdt forbindelsene vernodalin, vernodalol, vernolide, hydroxyvernolide, vernonioside A1, vernonioside A2, vernonioside A3 og vernonioside B1 (31). Alle disse forbindelsene, unntatt vernonioside A2, utviste varierende effekter mot den parasittiske flatormen *Schistosoma japonicum*, ved å redusere parasittens motilitet og/eller eggleggingskapasitet. Vernodalin, vernodalol, vernolide, hydroxyvernolide og vernonioside B1 var de mest aktive forbindelsene, og vernodalin viste seg i tillegg å være en svært cytotoxisk forbindelse. Analyser av bladene til planten viste at de inneholdt store mengder vernodalin og

vernonioside B1. Margen til *Vernonia amygdalina* viste seg kun å inneholde vernodalin i små mengder, men den inneholdt like store mengder vernonioside B1 som plantens blader. Da sjimpansene kun nyttiggjorde seg av marginen til planten tydet dette på at de benyttet seg av den mindre toksiske forbindelsen vernonioside B1 når de brukte planten til antatt selvmedisinering (31). Senere undersøkelser gjennomført av Jisaka et al viste at vernodalin og vernolide hadde potente cytotoxiske egenskaper mot leukemiceller fra mus (32). Vernodalin, vernolide, hydroxyvernolide og tre av deres derivater viste seg også å ha en sterk veksthemmende effekt mot de gram-positive bakteriene *Bacillus subtilis* og *Micrococcus lutea* (32).

I studien til Messner og Wrangham ble det laget ekstrakter fra bladene til planten *Rubia cordifolia* og ekstrakter fra forskjellige deler av seks andre planter som inngår i kostholdet til sjimpanser (33). *Rubia cordifolia* ble undersøkt fordi sjimpanser var blitt observert i å benytte plantens blader til bladsvelging. Alle ekstraktene ble testet mot parasittiske rundormer fra slekten *Strongyloides*. Effekten til ekstraktene ble vurdert ut fra motiliteten til rundormene ved forskjellige tidspunkter etter at ekstraktet var tilsatt. Resultatene fra studien viste at ingen av ekstraktene som ble testet hadde noen signifikant effekt på motiliteten til rundormene, sammenliknet med rundormer som kun var tilsatt destillert vann eller metanol. Funnene i studien svekket derfor hypotesen om at bladene til *Rubia cordifolia* har farmakologisk effekt mot rundormer (33).

Studien til Krief et al undersøkte planten *Trichilia rubescens* nærmere på bakgrunn av en rekke observasjoner som de hadde gjort av sjimpanser i perioden desember 2000 til mars 2001 og i oktober 2001 (34). Disse observasjonene hadde avdekket at denne planten kun ble inntatt av sjimpansene ved svært få anledninger og at det alltid kun var et individ fra en gruppe som benyttet seg av planten, mens de andre individene holdt seg unna. *Trichilia rubescens* ble derfor inkludert i en screeningundersøkelse av 24 forskjellige planter med mistenkte medisinske egenskaper. Dette var planter som sjimpansene i studien hadde benyttet seg av til antatte medisinske formål (34).

Screeningen avdekket at ekstraktet fra bladene til *Trichilia rubescens* hadde en farmakologisk effekt mot parasitten *Plasmodium falciparum* (34). Gjennom videre undersøkelser, som blant annet inkluderte en bioassay-rettet fraksjon av ekstraktet fra bladene til planten mot en klorokin-resistent stamme av *Plasmodium falciparum*, isolerte forskerne to nye farmakologisk aktive forbindelser. Disse to forbindelsene fikk navnene Trichirubine A og Trichirubine B.

Trichirubine A utviste en signifikant aktivitet mot *Plasmodium falciparum*, mens Trichirubine B ikke ble isolert i store nok mengder til at man sikkert kunne fastslå denne forbindelsens aktivitet mot parasitten. Fraksjonen som Trichirubine B ble isolert fra utviste dog en signifikant effekt mot parasitten (34).

I Obbo et al sin studie ble planten *Khaya anthotheca* undersøkt, da denne planten ofte ble brukt innen den tradisjonelle medisinen i vestlige Afrika og fordi det hadde blitt observert at sjimpanser i Uganda benyttet seg av planten på en uvanlig måte (35). Forskerne laget et ekstrakt fra frøene til planten og de isolerte tre forbindelser fra dette ekstraktet ved hjelp av blant annet kromatografi. Disse tre forbindelsene ble identifisert som 7-deacetylkhivorin, grandifolione og 1,3-diacetyldeoxyhavenensin. Videre ble selve råekstraktet, 7-deacetylkhivorin og grandifolione testet mot de fire parasittene *Plasmodium falciparum* (multiresistent stamme), *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi* og *Leishmania donovani* (35).

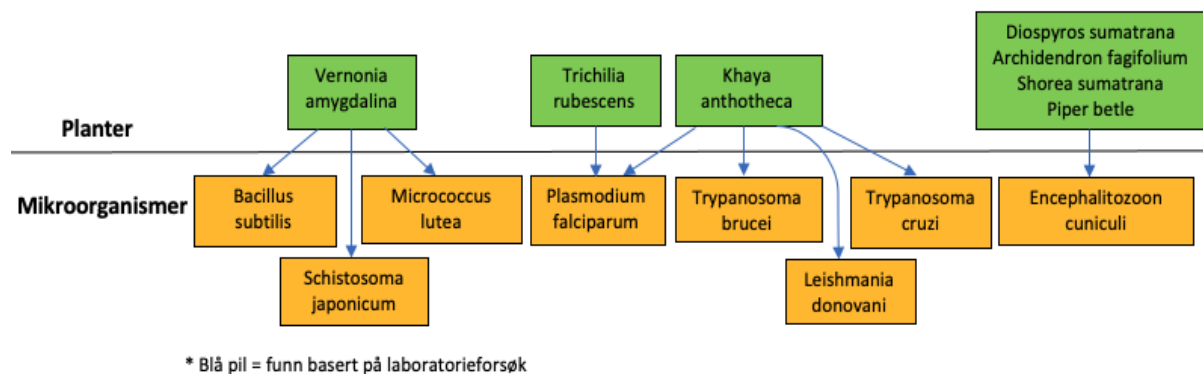
Resultatene fra forsøkene viste at råekstraktet, 7-deacetylkhivorin og grandifolione hadde god effekt mot *Plasmodium falciparum*, mens de kun hadde en moderat effekt mot *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi* og *Leishmania donovani*. Råekstraktet og de to forbindelsene viste også lav cytotoxicitet mot myeloblastceller fra rotter. Resultatene fra studien støtter plantens bruk innen tradisjonell medisin, hvor den brukes for å behandle feber, febrile tilstander og infeksjoner. Funnene støtter også hypotesen om at sjimpanser utøver selvmedisinering når de spiser bark og frø fra planten (35).

Sak et al sin studie undersøkte om blader fra plantene *Archidendron fagifolium*, *Diospyros sumatrana*, *Shorea sumatrana* og *Piper betle* hadde en effekt mot parasitten *Encephalitozoon cuniculi* (36). Dette er en parasitt som kan affisere mennesker med et svekket immunsystem, deriblant mennesker med HIV, kreft og organtransplanterte. Parasitten kan leve i forskjellige vevstyper og kan spres via sporer i urin og avføring. Studien tok i bruk en in vivo modell som bestod av immundefekte mus, hvor disse ble smittet med parasitten. Det ble laget ekstrakter fra bladene til de ulike plantene og fire grupper mus som var infisert med parasitten ble behandlet daglig med hvert sitt ekstrakt i 14 dager (36). En femte gruppe mus ble behandlet med Albendazol i 14 dager, som er standardlegemidlet som brukes når det kommer til behandling av infeksjon med *Encephalitozoon cuniculi*. Det var også en sjette og en syvende gruppe mus som ble brukt som ubehandlede kontrollgrupper, disse fikk henholdsvis kun løsemiddel uten planteekstrakt og destillert vann. Effekten av behandlingen ble vurdert ut fra

mengden DNA tilhørende *Encephalitozoon cuniculi* som ble funnet i forskjellige vevsprøver og i avføringsprøver fra musene (36).

Resultatene fra studien viste at alle ekstraktene hadde effekt mot parasitten, hvorav ekstraktet fra *Diospyros sumatrana* var mest effektivt (36). Dette ekstraktet førte til en større reduksjon i mengden sporer i musenes avføring enn *Albendazol*. Blant musene behandlet med *Albendazol*, fant en kun mikrosporidier i 3 av de 12 vevene som ble undersøkt. *Diospyros sumatrana* sitt ekstrakt førte til at det kun ble funnet mikrosporidier i 6 av 12 vev, noe som er betydelig lavere enn det man så hos de ubehandlede kontrollene, hvor man fant mikrosporidier i 10 av 12 vev. Mus behandlet med *Diospyros sumatrana* hadde også en betydelig lavere total og gjennomsnittlig infeksjonsbyrde pr. gram vev, sammenliknet med de ubehandlede kontrollene (36).

Figur 4.4 oppsummerer funnene i de fire studiene som er omtalt under kapitteloverskrift 4.8.



Figur 4.4: Oversikt over hvilke planter som har effekt på hvilke mikroorganismer.

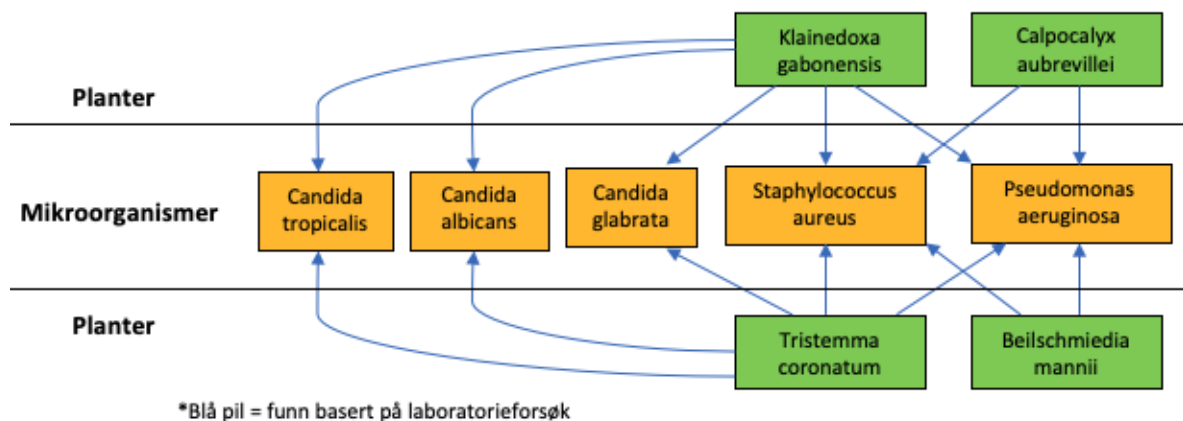
4.9 Planter med antibakterielle og antifungale effekter

Det ble identifisert en studie som undersøkte 27 planter sine antibakterielle og antifungale egenskaper. Dette var planter som inngikk i kostholdet til sjimpanser i Elfenbenskysten og som sjimpansene muligens benyttet seg av til selvmedisinering. Karakteristika og formål med denne studien oppsummeres i tabell 4.8.

Studie + lokalisasjon	Studiedesign	Formål
Ahoua et al (2015) (37) Elfenbenskysten	<ul style="list-style-type: none"> Laboratoriestudium (in vitro) 	Undersøke de antimikrobielle egenskapene til 27 planter som inngår i kostholdet til sjimpanser i Elfenbenskysten. Disse plantene ble valgt på bakgrunn av faktorer knyttet til sjimpansenes inntak av dem, slik som frekvens, mengde og varigheten av inntak.

Tabell 4.8: Tabellen viser karakteristika og formål med studien som omtales under kapitteloverskrift 4.9

I studien til Ahoua et al ble det laget 132 ekstrakter fra bladene, frukten og marginen til de 27 plantene som inngikk i studien (37). Disse ekstraktene ble så testet mot syv bakteriestammer som bestod av to forskjellige typer *Escherichia coli*, to typer *Pseudomonas aeruginosa* og tre typer *Staphylococcus aureus*. Videre ble ekstraktene også testet mot fire forskjellige stammer av sopp, som bestod av to typer *Candida albicans*, en type *Candida tropicalis* og en type *Candida glabrata*. Resultatene fra studien viste at 24 av ekstraktene var aktive mot bakterier, mens 6 av ekstraktene var aktive mot sopp. Ekstrakter fra plantene *Klainedoxa gabonensis*, *Calpocalyx aubrevillei*, *Tristemma coronatum* og *Beilschmiedia mannii* viste å seg å være de mest aktive (37). Figur 4.5 oppsummerer hvilke bakteriearter og sopparter som disse plantene utviste en signifikant effekt mot.



Figur 4.5: Oversikt over hvilke mikroorganismer som ekstraktene fra de mest aktive plantene utviste en signifikant effekt mot

4.10 Planter med effekt på kvinnelig reproduksjon

Det ble identifisert en studie som avdekket at sjimpanser benyttet seg av en plante som kan påvirke kvinnelig reproduksjon. Karakteristika og formål med denne studien er oppsummert i tabell 4.9.

Studie + lokalisasjon	Studiedesign	Formål
Page et al (1992) (38) Canada	<ul style="list-style-type: none">Laboratoriestudium (in vitro)	Undersøke om planten <i>Aspilia mossambicensis</i> inneholder farmakologisk aktive forbindelser som påvirker kvinnelig reproduksjon.

Tabell 4.9: Tabellen viser karakteristika og formål med studien som omtales under kapitteloverskrift 4.10

Page et al undersøkte planten *Aspilia Mossambicensis*. Tidligere studier hadde vist at sjimpanser i Tanzania benyttet blader fra forskjellige plantearter i planteslekten *Aspilia* til bladsvelging, noe som ble tolket som en antatt metode for selvmedisinering (38). Funn fra en sjimpansepopulasjon som hadde blitt undersøkt tidligere, viste at kvinnelige sjimpanser spiste blader fra *Aspilia mossambicensis* tre ganger så ofte som mannlige sjimpanser. *Aspilia*-arter brukes også av mennesker i både Vest- og Øst-Afrika for å behandle en rekke kvinnesykdommer. Dette fikk forskerne til å undersøke om *Aspilia mossambicensis* sine blader kunne påvirke kvinnelig reproduksjon. Gjennom forsøk i studien ble det isolert to aktive forbindelser kalt kaurensyre og grandiflorensyre fra bladene til *Aspilia mossambicensis*. Disse to forbindelsene utviste en potent uterotonisk effekt når de ble testet ved hjelp av en in vitro uterusmodell (38).

4.11 Planter med antioksidative effekter

En av studiene som ble inkludert i oppgaven avdekket at sjimpanser benytter seg av en rekke planter med antioksidative effekter. Karakteristika og formål med denne studien er oppsummert i tabell 4.10.

Studie + lokalisasjon	Studiedesign	Formål
Ahoua et al (2012) (39) Elfenbenskysten	<ul style="list-style-type: none">Laboratoriestudium (in vitro)	Screene åtte forskjellige planter for deres antioksidative effekter. Plantene ble valgt på bakgrunn av data som omhandlet tradisjonell medisin, sjimpansers diett og antatt selvmedisinering blant sjimpanser.

Tabell 4.10: Tabellen viser karakteristika og formål med studien som omtales under kapitteloverskrift 4.11

Ahoua et al screenet plantene *Ficus elasticoides*, *Ficus lyrata*, *Ficus umbelleta*, *Ficus Thonningii*, *Ficus mucuso*, *Xylopia quintasii*, *Sherbournia calycina* og *Myrianthus libericus* for deres antioksidative egenskaper (39). Dette var planter som det hadde blitt rapportert at sjimpanser benyttet seg av til antatt selvmedisinering. Det ble laget 22 ekstrakter fra bladene og frukten til plantene, hvorav 14 av disse ekstraktene utviste antioksidative effekter og minst et ekstrakt fra hver plante hadde antioksidative egenskaper. De mest effektive ekstraktene kom fra bladene til *Ficus elasticoides*, *Ficus lyrata*, *Xylopia quintasii* og *Ficus mucuso*. Disse utviste høy antioksidativ effekt, mens resten av de aktive ekstraktene utviste kun moderat til svak antioksidativ effekt (39).

4.12 Planter med biotoksiske egenskaper

Det ble identifisert en studie som avdekket at sjimpanser benytter seg av en plante med biotoksiske egenskaper. Karakteristika og formål med denne studien er oppsummert i tabell 4.11.

Studie + lokalisasjon	Studiedesign + Studiepopulasjon	Formål
Takasaki og Hunt (1987) (40) Tanzania	<ul style="list-style-type: none"> • Observasjonsstudium + laboratoriestudium (in vitro) • 3 sjimpanser 	Undersøke de farmakologiske egenskapene til blader fra planten <i>Lippia plicata</i> mot et utvalg av larver, froskeegg, gjærsopp, bønneplanter og risplanter.

Tabell 4.11: Tabellen viser karakteristika og formål med studien som omtales under kapitteloverskrift 4.12

Takasaki og Hunt ønsket å undersøke planten *Lippia plicata* nærmere, da de hadde gjort en enkeltobservasjon av at en sjimpanse spiste denne planten på en spesiell måte (40). Sjimpansen tok et blad fra planten og puttet det i munnen, for så å tilsynelatende suge på bladet for det til slutt ble svelget. Sjimpansen tygde heller ikke bladet før det ble svelget. Dette var en inntaksmetode som hadde blitt sett i flere studier hvor det hadde blitt gjort funn av planter med medisinske effekter og derfor vekket dette forskernes interesse. En infusjon av tørkede blader fra planten utviste biotoksiske egenskaper mot mygglarver fra familien Chironomidae, froskeegg fra familien Ranidae, øyestikkerlarver fra familien Libellulidae og gjærsoppen *Saccharomyces cerevisiae*. Infusjonen viste ingen effekter mot mygglarver fra familien Culicidae, bønneplanten *Phaseolus aureus* eller risplanten *Oryza sativa* (40).

4.13 Oversikt over aktive forbindelser

Figur 4.6 oppsummerer funnene i studier inkludert i oppgaven, hvor det har blitt isolert aktive forbindelser fra forskjellige planter. Her gjengis hvilken plante forbindelsene kommer fra, og hvilken type effekt disse forbindelsene utøver.

Studie	Planter	Aktiv(e) forbindelse(r)	Egenskaper
Page et al (1992) (38)	Aspilia mossambicensis	- Kaurensyre - Grandiflorensyre	- Uterotonisk effekt
Rodriguez et al (1985) (28)		- Thiarubrine A	- Antibakteriell effekt - Antifungal effekt - Antihelminthisk effekt
Krief et al (2006) (30)	Diospyros abyssinica	- Isodiospyrin - Diospyrin	- Antiplasmoidal effekt - Antileishmanial effekt - Blodplatehemmende effekt - Cytotoksisk effekt
	Uvaropsis congensis	- Cis-annonacin - Gigantetrocin	- Cytotoksisk effekt
Jisaka et al (1992) (31)	Vernonia amygdalina	- Vernodalin - Vernodalol - Vernolide - Hydroxyvernolide - Vernonioside B1	- Antihelminthisk effekt
Jisaka et al (1993) (32)		- Vernodalin - Vernolide	- Cytotoksisk effekt
		- Vernodalin - Vernolide - Hydroxyvernolide	- Antibakteriell effekt
Krief et al (2004) (34)	Trichilia rubescens	- Trichirubine A - Trichirubine B	- Antiplasmoidal effekt
Obbo et al (2013) (35)	Khaya anthotheca	- 7-deacetylkhivorin - Grandifolione	- Antiplasmoidal effekt - Antitrypanosomal effekt - Antileishmanial effekt

Figur 4.6: Oppsummeringsfigur

5 Diskusjon

5.1 Planter med potensiale for bruk innen human medisin

De 23 studiene som ble inkludert i oppgaven avdekket at de store menneskeapene benytter seg av en rekke planter med flere forskjellige medisinske egenskaper når de utøver det man antar er selvmedisinering. Disse studiene viser at plantene inneholder forbindelser som har antiinflammatoriske, antioksidative, fertilitetsregulerende, biotoksiske og antimikrobielle egenskaper, og majoriteten av studiene omtaler planter som brukes i forbindelse med parasittsykdom. Disse funnene stemmer overens med tidligere forskning som viser at en god andel av plantene som inngår i de store menneskeapene sitt kosthold, spesielt hos gorillaen og sjimpansen, har medisinske egenskaper (41-43). Mange av disse plantene brukes også innen den tradisjonelle medisinen i Afrika for å behandle en rekke sykdommer, noe som også støtter hypotesen om at kostholdet til disse primatene inneholder planter med medisinsk verdi (41-43).

Studiene som fokuserte på planters medisinske effekter mot parasitter benyttet seg nesten utelukkende av arter som også kan infisere mennesket. Parasittene som ble brukt i de ulike studiene var blant annet *Schistosoma japonicum*, *Plasmodium falciparum* og *Encephalitozoon cuniculi*. Enkelte av plantene som ble testet i studiene utviste potente effekter mot noen av disse parasittene, og på bakgrunn av dette kan man muligens nyttiggjøre seg av disse plantene i forbindelse med utviklingen av nye parasittmidler til mennesket.

Vernonia amygalina er en plante som viste seg å inneholde forbindelsene vernodalin, vernolide, hydroxyvernolide, vernodalol, vernonioside A1, vernonioside A2, vernonioside A3 og vernonioside B1. Sett bort fra vernonioside A2, utviste alle forbindelsene effekter mot parasitten *Schistosoma japonicum*. Vernodalin, vernolide og hydroxyvernolide utviste også sterke antibakterielle effekter mot de to gram-positive bakteriene *Bacillus subtilis* og *Micrococcus lutea*. *Schistosoma japonicum* er en parasittisk flatorm som kan forårsake sykdommen schistosomiasis hos mennesker, som er en alvorlig sykdom som kan medføre død (44). I følge flere tidligere review-artikler brukes *Vernonia amygdalina* allerede innenfor den tradisjonelle medisinen i Afrika, for å behandle en rekke patologiske tilstander (41-43). Studiene rapporterer at planten brukes for å behandle blant annet diaré, magesmerter, gastrointestinale parasittinfeksjoner, schistosomiasis, malaria, forstoppelse og bakterieinfeksjoner (41-43). De nevner også at det er blitt laget tablett av frysetørket

ekstrakt fra planten som brukes i behandlingen av diabetes og HIV i Nigeria (41). Denne rapporterte bruken av planten, og det faktum at den brukes i behandlingen av schistosomiasis og bakterieinfeksjoner innen den tradisjonelle medisinen, kan tyde på at det kan være interessant å undersøke plantens aktive forbindelser nærmere med tanke på utvikling av nye antimikrobielle midler.

Andre planter som er verdt å nevne er *Khaya anthotheca* og *Trichilia rubescens* som utviste signifikante effekter mot multiresistente stammer av parasitten *Plasmodium falciparum*, som er den parasitten som forårsaker den alvorligste formen for malaria hos mennesket (45).

Ekstrakter fra bladene til *Trichilia rubescens* inneholdt de aktive forbindelsene Thiarubine A og Thiarubine B, som utviste en effekt mot *Plasmodium falciparum* som var grovt sammenlignbar med den man ser for legemidlet Klorokin. Videre inneholdte ekstraktet fra frøet til *Khaya anthotheca* to aktive forbindelser kalt grandifolione og 7-deacetylkhivorin, som også utviste god effekt mot *Plasmodium falciparum*. Disse to forbindelsene utviste også høy selektivitet for parasitten og de var lite toksiske. Resultatene viser at disse plantene inneholder aktive forbindelser med lovende effekter mot *Plasmodium falciparum* og de vil muligens kunne bidra i utviklingen av nye legemidler mot malaria, noe som vil kunne lette på den økende resistensproblematikken vi ser rundt denne parasitten (46).

Planten *Diospyros sumatrana* skiller seg også ut som en plante som muligens har potensiale for bruk innen human medisin. Ekstrakt fra denne planten viste seg å ha god effekt mot den parasittiske protozoen *Encephalitozoon cuniculi*, ved å redusere både antall sporer i avføring og mengden vev infisert med mikrosporidier. Dette er en parasitt som immunsupprimerte mennesker er spesielt utsatt for, men som også kan affisere den friske befolkningen (36). I dag brukes legemidler som Albendazol og Fumagilin for å behandle infeksjoner med denne parasitten. Albendazol har vist seg å ha begrenset effekt når det kommer til å eradikere parasitten, mens behandling med Fumagilin kan føre til alvorlige bivirkninger, slik som nøytropeni og trombocytopeni (36). Studien som undersøkte *Diospyros sumatrana* sin effekt mot *Encephalitozoon cuniculi* var den eneste studien fra litteratursøket som baserte seg på en *in vivo* modell, noe som er en fordel. Dette fordi man da får testet hvordan forbindelser som befinner seg i planten interagerer med kroppen til et levende vesen og motsatt. Studien hadde dog ikke som hensikt å identifisere de aktive forbindelsene i planten, og derfor er det behov for videre studier dersom man vil utvikle legemidler mot mikrosporidier ved hjelp av denne plantens aktive bestanddeler.

Til slutt må man også nevne plantene *Tristemna coronatum* og *Belischmedia mannii*. Ekstrakter fra begge disse plantene utviste henholdsvis sterke antibakterielle effekter mot tre ulike bakteriestammer av *Staphylococcus aureus* og en stamme *Pseudomonas aeruginosa*, mens ekstraktet fra *Tristemna coronatum* også var effektivt mot soppartene *Candida albicans*, *Candida tropicalis* og *Candida glabrata*. De aktive forbindelsene i ekstraktene fra plantene ble heller ikke identifisert i denne studien. Derfor er det behov for videre studier, slik at en kan identifisere disse forbindelsene, dersom en ønsker å ta i bruk disse plantene for å utvikle nye antibakterielle og antifungale legemidler.

5.2 Planter med lite potensiale for bruk innen human medisin

Flere av studiene som er inkludert i oppgaven omtaler primater sin svelging av hele blader og hvilken sammenheng denne adferden har med gastrointestinale parasitter. Her ble det funnet signifikante sammenhenger mellom bladsvelging og utdrivelsen av blant annet rundormer og bendelormer. Mesteparten av bevismaterialet som er tilgjengelig tyder på at primatene benytter seg av de fysiske egenskapene til disse bladene, da majoriteten av studiene som undersøkte bladenes farmakologiske egenskaper ikke avdekket noen aktive forbindelser som affiserer gastrointestinale parasitter på en negativ måte. Primatene benytter seg av over 40 forskjellige plantearter når de skal svelge blader på denne måten og alle bladene synes å ha det til felles at de har en ru/piggete/hårete overflate (24). Studier har satt frem denne overflatestrukturen som en mulig årsak til den medisinske effekten man observerer ved bladsvelging. Bladsvelgingen kan fungere ved å irritere slimhinner i fordøyelseskanalen og føre til økt motilitet og diaré, noe som kan bidra til utdrivelse av parasitter (23, 24). Det er altså mye som tyder på at det er bladenes overflatestruktur som fører til den terapeutiske effekten man ser ved denne adferden, og at utdrivelsen av parasitter ikke forårsakes av farmakologisk aktive forbindelser som befinner seg i bladene. Basert på disse funnene vil de ulike planteneartene som benyttes til bladsvelging sannsynligvis ha liten verdi innenfor human medisin, og denne metoden for selvmedisinering ser ut til å være mest egnet for primater.

5.3 Videre forskning

Studiene som er inkludert i oppgaven har vist at undersøkelser av selvmedisinering blant primater kan lede til funn av planter med en rekke forskjellige farmakologiske egenskaper. Flesteparten av studiene som synes å være gjort til nå, baserer seg på selvmedisinering hos

sjimpansen og dvergsjimpansen, og det virker som om det er få studier som fokuserer på selvmedisinering blant de andre store menneskeapene, slik som gorillaen og orangutangen. Litteratursøket i oppgaven avdekket kun en studie som undersøker planter knyttet til selvmedisinering hos orangutangen og ingen av studiene fokuserte på gorillaen. Selv om disse primatene ikke er like nære menneskene evolusjonsmessig som sjimpansen og dvergsjimpansen, har den ene studien som omtaler orangutangen i oppgaven avdekket at den også benytter seg av planter med medisinske egenskaper. Orangutangen er for eksempel den eneste av de store menneskeapene som har blitt observert å utøve antatt sekundær selvmedisinering, ved at den gnir planter med bioaktive egenskaper inn i pelsen for å angivelig behandle muskel- og leddinflammasjon. Denne skeivfordelingen innen forskningen kan føre til at vi muligens går glipp av potensielle medisinske planter, og man bør derfor vurdere å gjennomføre flere studier med fokus på orangutangen og gorillaen. I tillegg vil studier som ser på orangutangen muligens være ekstra interessante, da denne primaten bor i Sørøst-Asia og ikke i sentrale deler av Afrika, slik som gorillaen, dvergsjimpansen og sjimpansen.

Videre har det vist seg at de fleste studiene som er gjort til nå baserer seg på in vitro modeller, hvor forskerne benytter seg av ekstrakter laget av forskjellige antatte medisinske planter. Når plantenes farmakologiske egenskaper undersøkes på denne måten hopper man over en rekke trinn som plantene må gjennom når de spises av primater i naturen. De aktive forbindelsene i plantene unngår da for eksempel det sure miljøet i magesekken, nedbrytning av fordøyelsesenzymer og metabolisering i lever og nyre. Flere av disse faktorene kan spille en rolle når det kommer til de farmakologiske forbindelsene sin biotilgjengelighet. Disse prosessene kan også påvirke forbindelsene sin aktivitet og føre til både økt eller redusert farmakologisk effekt. Slike faktorer kan spille en stor rolle når det kommer til den faktiske medisinske effekten som disse plantene har. Planter og deres forbindelser kan altså utvise potente effekter i in vitro forsøk, men vise seg å ha nærmest ingen effekt in vivo. Motsatt effekt kan også forekomme og planter som tilsynelatende utviser dårlig effekt in vitro, kan utvise potente effekter in vivo, ved at forbindelser i plantene potenseres gjennom for eksempel metabolisering. Videre forskning bør altså sikte seg inn på å ta i bruk in vivo modeller, slik at en kan danne seg et helhetlig bilde av hvordan plantene sine aktive forbindelser fungerer i levende vesener.

5.4 Oppgavens svakheter og styrker

Denne oppgaven har noen svakheter som må nevnes. En av disse svakhetene er at alt av gråliteratur ikke ble gått gjennom og det var sannsynligvis mer å hente i referanselister og upublisert litteratur. Gjennomgang av gråliteratur er dog nevnt som et valgfritt punkt i Prisma-ScR (17). Videre kunne søkeordene som ble benyttet i litteratursøket vært bredere eller annerledes, og denne svakheten kan ha medført at man misset flere relevante studier. Man kunne for eksempel brukt det mye mer omfattende begrepet «primates», isteden for de spesifikke primatene sine artsnavn, for å øke bredden på søket. Oppgaven inkluderte kun litteratur som omhandlet orangutangen, sjimpansen, dvergsjimpansen og gorillaen. Dette kan ha medført at man gikk glipp av studier som omhandler planter med potente medisinske effekter, ettersom at andre arter av primater også muligens kan utøve selvmedisinering. Videre ekskluderte oppgaven også sekundærlitteratur og litteratur som var skrevet på andre språk enn engelsk, noe som kan ha ført til at man mistet flere studier med relevante funn. Litteratur på andre språk enn engelsk ble ekskludert da det ville vært for tidkrevende å oversette disse artiklene med tanke på den tiden som var avsatt til å skrive denne oppgaven. Sekundærlitteratur ble ekskludert fordi de fleste artiklene man fant gjennom litteratursøket baserte seg på primærlitteratur som allerede var inkludert i oppgaven. En annen svakhet er at oppgaven ikke er utarbeidet av en forskningsgruppe som består av minst to personer, noe som er et krav for å kunne ta i bruk Joanna Briggs Institute sin metodologi (47). Denne svakheten vil kunne øke sjansene for at det oppstår reporting bias i oppgaven.

Denne oppgaven har også noen sterke sider. En sterk side ved oppgaven er at den fungerer som en brobygger mellom to forskningsområder som synes å være undersøkt hver for seg og som i liten grad er kombinert i tidligere studier. Det ble også tatt i bruk flere ulike databaser for å gjennomføre litteratursøket i oppgaven og dette gjør at man sannsynligvis har identifisert mye av litteraturen som finnes innenfor området. En annen sterk side er at man har forholdt seg til Joanna Briggs Institute sin metodologi under utarbeidelsen av oppgaven. Til slutt må det også nevnes at denne oppgaven synes å være det første scoping reviewet som er skrevet innenfor dette temaet.

6 Konklusjon

Målet med denne oppgaven var å kartlegge hvilke planter de store menneskeapene benytter seg av til selvmedisinering, og om disse plantene har noen medisinske effekter som mennesker kan dra nytte av. I dag er vi truet av en økende resistensproblematikk og dette har ført til et behov for nye antimikrobielle legemidler. Vi er avhengige av tilgang på effektive legemidler når vi skal behandle infeksjonssykdommer, og disse legemidlene er også viktige som profylakse ved medisinske prosedyrer. Denne oppgaven viser at forskning på selvmedisinering blant de store menneskeapene kan bidra til oppdagelsen av nye farmakologisk aktive forbindelser, som muligens kan delta i utviklingen av nye antimikrobielle midler.

Opgaven har vist at primater benytter seg av planter med blant annet antibakterielle, antifungale, antiinflammatoriske, fertilitetsregulerende og antiparasittiske effekter, hvor hovedmengden av forskningen viste seg å fokusere på planters effekt mot parasitter. Sentrale funn er at plantene *Khaya anthotheca* og *Trichilia rubescens* viste lovende effekter mot parasitten *Plasmodium falciparum*, samtidig som planten *Vernonia amygdalina* viste god effekt mot parasitten *Schistosoma japonicum* og de gram-positive bakteriene *Bacillus subtilis* og *Micrococcus lutea*. *Vernonia amygdalina* er i tillegg en plante som i følge review-artikler brukes innen den tradisjonelle medisinen i Afrika for å behandle schistosomiasis og bakterieinfeksjoner. Dette gjør denne planten ekstra interessant i forbindelse med utviklingen av nye antimikrobielle legemidler til menneskelig bruk. Mesteparten av forskningen som var inkludert i oppgaven var generert på basis av undersøkelser av selvmedisinering blant sjimpanser og dvergsjimpanser, og det ble i hovedsak benyttet in vitro modeller for å undersøke planters farmakologiske egenskaper. Oppgaven har også avdekket at orangutangene tar i bruk planter med medisinske effekter, og nye studier som også undersøker selvmedisinering blant andre primater vil derfor kunne øke sannsynligheten for å finne nye aktive forbindelser som vi muligens kan dra nytte av. Videre vil det også være nødvendig med flere in vivo studier, som kan følge opp in vitro undersøkelsene av planters medisinske effekter, slik at man kan komme et steg nærmere i utviklingen av legemidler til human bruk.

7 Referanser

1. Reygaert WC. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol.* 2018;4(3):482-501.
2. Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol.* 2010;1:134-.
3. Organization WH. Antimicrobial resistance [Nettdokument] 2021 [16.03.2022]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
4. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022;399(10325):629-55.
5. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations: Government of the United Kingdom; 2016.
6. Iskandar K, Murugaiyan J, Hammoudi Halat D, Hage SE, Chibabhai V, Adukkadukkam S, et al. Antibiotic Discovery and Resistance: The Chase and the Race. *Antibiotics.* 2022;11(2):182.
7. Petrovska BB. Historical review of medicinal plants' usage. *Pharmacogn Rev.* 2012;6(11):1-5.
8. Sofowora A, Ogunbodede E, Onayade A. The role and place of medicinal plants in the strategies for disease prevention. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2013;10(5):210-29.
9. Salmerón-Manzano E, Garrido-Cardenas JA, Manzano-Agugliaro F. Worldwide Research Trends on Medicinal Plants. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(10).
10. Wachtel-Galor S, Benzie IFF. Herbal Medicine: An Introduction to Its History, Usage, Regulation, Current Trends, and Research Needs. In: Benzie IFF, Wachtel-Galor S, editors. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects.* 2nd ed. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis.; 2011. Chapter 1.
11. Corlett RT. Plant diversity in a changing world: Status, trends, and conservation needs. *Plant Divers.* 2016;38(1):10-6.
12. Wall JD. Great ape genomics. *ILAR J.* 2013;54(2):82-90.
13. Chen FC, Li WH. Genomic divergences between humans and other hominoids and the effective population size of the common ancestor of humans and chimpanzees. *Am J Hum Genet.* 2001;68(2):444-56.
14. Newton P. The use of medicinal plants by primates: A missing link? *Trends Ecol Evol.* 1991;6(9):297-9.
15. Hardy K. Paleomedicine and the Evolutionary Context of Medicinal Plant Use. *Rev Bras Farmacogn.* 2021;31(1):1-15.
16. Arksey H, O'Malley L. Scoping Studies: Towards a Methodological Framework. *Int J Soc Res Methodol: Theory Pract.* 2005;8(1):19-32.
17. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169(7):467-73.
18. Fowler A, Koutsioni Y, Sommer V. Leaf-swallowing in Nigerian chimpanzees: evidence for assumed self-medication. *Primates.* 2007;48(1):73-6.
19. Fruth B, Ikombe NB, Matshimba GK, Metzger S, Muganza DM, Mundry R, et al. New evidence for self-medication in bonobos: *Manniophyton fulvum* leaf- and stemstrip-swallowing from LuiKotale, Salonga National Park, DR Congo. *Am J Primatol.* 2014;76(2):146-58.
20. Huffman M, Gotoh S, Turner L, Hamai M, Yoshida K. Seasonal trends in Intestinal Nematode Infection and medicinal plant use among chimpanzees in the Mahale mountains, Tanzania. *Primates.* 1997;38:111-25.

21. Wrangham RW. Relationship of chimpanzee leaf-swallowing to a tapeworm infection. *Am J Primatol.* 1995;37(4):297-303.
22. Huffman M, Page J, Sukhdeo M, Gotoh S, Kalunde M, Chandrasiri T, et al. Leaf-swallowing by chimpanzees: A behavioral adaptation for the control of strongyle nematode infections. *Int J Primatol.* 1996;17:475-503.
23. Huffman MA, Caton JM. Self-induced Increase of Gut Motility and the Control of Parasitic Infections in Wild Chimpanzees. *Int J Primatol.* 2001;22(3):329-46.
24. McLennan MR, Huffman MA. High frequency of leaf swallowing and its relationship to intestinal parasite expulsion in "village" chimpanzees at Bulindi, Uganda. *Am J Primatol.* 2012;74(7):642-50.
25. McLennan MR, Hasegawa H, Bardi M, Huffman MA. Gastrointestinal parasite infections and self-medication in wild chimpanzees surviving in degraded forest fragments within an agricultural landscape mosaic in Uganda. *PLoS One.* 2017;12(7).
26. Kreyer M, Stewart K, Pashchevskaya S, Fruth B. What fecal analyses reveal about *Manniophyton fulvum* consumption in LuiKotale bonobos (*Pan paniscus*): A medicinal plant revisited. *Am J Primatol.* 2021:e23318.
27. Morrogh-Bernard HC, Foitová I, Yeen Z, Wilkin P, de Martin R, Rárová L, et al. Self-medication by orang-utans (*Pongo pygmaeus*) using bioactive properties of *Dracaena cantleyi*. *Sci Rep.* 2017;7(1):16653.
28. Rodriguez E, Aregullin M, Nishida T, Uehara S, Wrangham R, Abramowski Z, et al. Thiarubrine A, a bioactive constituent of *Aspilia* (Asteraceae) consumed by wild chimpanzees. *Experientia.* 1985;41:419-20.
29. Page J, Huffman M, Smith V, Towers G. Chemical Basis for *Aspilia* Leaf-Swallowing by Chimpanzees: A Reanalysis. *J Chem Ecol.* 1997;23:2211-26.
30. Krief S, Huffman MA, Sévenet T, Hladik CM, Grellier P, Loiseau PM, et al. Bioactive properties of plant species ingested by chimpanzees (*Pan troglodytes schweinfurthii*) in the Kibale National Park, Uganda. *Am J Primatol.* 2006;68(1):51-71.
31. Jisaka M, Kawanaka M, Sugiyama H, Takegawa K, Huffman MA, Ohigashi H, et al. Antischistosomal activities of sesquiterpene lactones and steroid glucosides from *Vernonia amygdalina*, possibly used by wild chimpanzees against parasite-related diseases. *Biosci Biotechnol Biochem.* 1992;56(5):845-6.
32. Jisaka M, Ohigashi H, Takegawa K, Huffman MA, Koshimizu K. Antitumoral and antimicrobial activities of bitter sesquiterpene lactones of *Vernonia amygdalina*, a possible medicinal plant used by wild chimpanzees. *Biosci Biotechnol Biochem.* 1993;57(5):833-4.
33. Messner EJ, Wrangham RW. In vitro testing of the biological activity of *Rubia cordifolia* leaves on primate *Strongyloides* species. *Primates.* 1996;37(1):105-8.
34. Krief S, Martin M-T, Grellier P, Kasenene J, Sévenet T. Novel antimalarial compounds isolated in a survey of self-meditative behavior of wild chimpanzees in Uganda. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(8):3196-9.
35. Obbo CJ, Makanga B, Mulholland DA, Coombes PH, Brun R. Antiprotozoal activity of *Khaya anthotheca*, (Welv.) C.D.C. a plant used by chimpanzees for self-medication. *J Ethnopharmacol.* 2013;147(1):220-3.
36. Sak B, Jandová A, Doležal K, Kváč M, Květoňová D, Hlásková L, et al. Effects of selected Indonesian plant extracts on *E. cuniculi* infection in vivo. *Exp Parasitol.* 2017;181:94-101.
37. Ahoua ARC, Konan AG, Bonfoh B, Koné MW. Antimicrobial potential of 27 plants consumed by chimpanzees (*Pan troglodytes* versus Blumenbach) in Ivory Coast. *BMC Complement Altern Med.* 2015;15:383-.
38. Page JE, Balza F, Nishida T, Towers GH. Biologically active diterpenes from *Aspilia mossambicensis*, a chimpanzee medicinal plant. *Phytochemistry.* 1992;31(10):3437-9.

39. Ahoua A, Koné M, Konan AG, F.H T, Bonfoh B. Antioxidant activity of eight plants consumed by Great Apes in Côte d'Ivoire. *Afr J Biotechnol.* 2012;11:11732-40.
40. Takasaki H, Hunt K. Further Medicinal Plant Consumption in Wild Chimpanzees? *Afr Stud Monogr.* 1987;8.
41. Toyang NJ, Verpoorte R. A review of the medicinal potentials of plants of the genus *Vernonia* (Asteraceae). *J Ethnopharmacol.* 2013;146(3):681-723.
42. Huffman MA. Self-Medicative Behavior in the African Great Apes: An Evolutionary Perspective into the Origins of Human Traditional Medicine: In addition to giving us a deeper understanding of our closest living relatives, the study of great ape self-medication provides a window into the origins of herbal medicine use by humans and promises to provide new insights into ways of treating parasite infections and other serious diseases. *BioScience.* 2001;51(8):651-61.
43. Huffman MA. Animal self-medication and ethno-medicine: exploration and exploitation of the medicinal properties of plants. *Proc Nutr Soc.* 2003;62(2):371-81.
44. McManus DP, Dunne DW, Sacko M, Utzinger J, Vennervald BJ, Zhou XN. Schistosomiasis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):13.
45. Su XZ, Lane KD, Xia L, Sá JM, Wellems TE. Plasmodium Genomics and Genetics: New Insights into Malaria Pathogenesis, Drug Resistance, Epidemiology, and Evolution. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32(4).
46. Naß J, Efferth T. Development of artemisinin resistance in malaria therapy. *Pharmacol Res.* 2019;146:104275.
47. Peters MD, Godfrey CM, Khalil H, McInerney P, Parker D, Soares CB. Guidance for conducting systematic scoping reviews. *Int J Evid Based Healthc.* 2015;13(3):141-6.

8 Vedlegg

8.1 Oversikt over inkluderte artikler

Forfatter(e)	Publikasjonsår	Studielokalisasjon	Studiedesign
Rodriguez et al	1985	USA	Laboratoriestudium
Takasaki og Hunt	1987	Tanzania	Observasjonsstudium + laboratoriestudium
Page et al	1992	Tanzania	Laboratoriestudium
Jisaka et al	1992	Japan	Laboratoriestudium
Jisaka et al	1993	Japan	Laboratoriestudium
Wrangham	1995	Uganda	Observasjonsstudium
Huffman et al	1996	Tanzania	Observasjonsstudium + laboratoriestudium
Messner og Wrangham	1996	Uganda	Laboratoriestudium
Page et al	1997	Canada	Laboratoriestudium
Huffman et al	1997	Tanzania	Observasjonsstudium
Huffman og Caton	2001	Tanzania	Observasjonsstudium
Krief et al	2004	Uganda	Laboratoriestudium
Krief et al	2006	Uganda	Observasjonsstudium + laboratoriestudium
Fowler et al	2007	Nigeria	Observasjonsstudium
Ahoua et al	2012	Elfenbenskysten	Laboratoriestudium
McLennan og Huffman	2012	Uganda	Observasjonsstudium
Obbo et al	2013	Uganda	Laboratoriestudium
Fruth et al	2014	Kongo	Observasjonsstudium
Ahoua et al	2015	Elfenbenskysten	Laboratoriestudium
McLennan et al	2017	Uganda	Observasjonsstudium
Sak et al	2017	Tjekkia	Laboratoriestudium
Morrogh-Bernard et al	2017	Indonesia	Observasjonsstudium + laboratoriestudium
Kreyer et al	2021	Kongo	Observasjonsstudium

Vedlegg 8.1: Oversikt over inkluderte artikler og noen av deres karakteristika

8.2 PRISMA-ScR sjekkliste

Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) Checklist

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a scoping review.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary that includes (as applicable): background, objectives, eligibility criteria, sources of evidence, charting methods, results, and conclusions that relate to the review questions and objectives.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known. Explain why the review questions/objectives lend themselves to a scoping review approach.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the questions and objectives being addressed with reference to their key elements (e.g., population or participants, concepts, and context) or other relevant key elements used to conceptualize the review questions and/or objectives.	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate whether a review protocol exists; state if and where it can be accessed (e.g., a Web address); and if available, provide registration information, including the registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify characteristics of the sources of evidence used as eligibility criteria (e.g., years considered, language, and publication status), and provide a rationale.	
Information sources*	7	Describe all information sources in the search (e.g., databases with dates of coverage and contact with authors to identify additional sources), as well as the date the most recent search was executed.	
Search	8	Present the full electronic search strategy for at least 1 database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Selection of sources of evidence†	9	State the process for selecting sources of evidence (i.e., screening and eligibility) included in the scoping review.	
Data charting process‡	10	Describe the methods of charting data from the included sources of evidence (e.g., calibrated forms or forms that have been tested by the team before their use, and whether data charting was done independently or in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought and any assumptions and simplifications made.	
Critical appraisal of individual sources of evidence§	12	If done, provide a rationale for conducting a critical appraisal of included sources of evidence; describe the methods used and how this information was used in any data synthesis (if appropriate).	
Synthesis of results	13	Describe the methods of handling and summarizing the data that were charted.	



St. Michael's
Inspired Care.
Inspiring Science.

1

Vedlegg 8.2: Side 1 av 2 av PRISMA-ScR sin sjekkliste (17).

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
RESULTS			
Selection of sources of evidence	14	Give numbers of sources of evidence screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally using a flow diagram.	
Characteristics of sources of evidence	15	For each source of evidence, present characteristics for which data were charted and provide the citations.	
Critical appraisal within sources of evidence	16	If done, present data on critical appraisal of included sources of evidence (see item 12).	
Results of individual sources of evidence	17	For each included source of evidence, present the relevant data that were charted that relate to the review questions and objectives.	
Synthesis of results	18	Summarize and/or present the charting results as they relate to the review questions and objectives.	
DISCUSSION			
Summary of evidence	19	Summarize the main results (including an overview of concepts, themes, and types of evidence available), link to the review questions and objectives, and consider the relevance to key groups.	
Limitations	20	Discuss the limitations of the scoping review process.	
Conclusions	21	Provide a general interpretation of the results with respect to the review questions and objectives, as well as potential implications and/or next steps.	
FUNDING			
Funding	22	Describe sources of funding for the included sources of evidence, as well as sources of funding for the scoping review. Describe the role of the funders of the scoping review.	

JBI = Joanna Briggs Institute; PRISMA-ScR = Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews.

* Where sources of evidence (see second footnote) are compiled from, such as bibliographic databases, social media platforms, and Web sites.

† A more inclusive/heterogeneous term used to account for the different types of evidence or data sources (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy documents) that may be eligible in a scoping review as opposed to only studies. This is not to be confused with information sources (see first footnote).

‡ The frameworks by Arksey and O'Malley (6) and Levac and colleagues (7) and the JBI guidance (4, 5) refer to the process of data extraction in a scoping review as data charting.

§ The process of systematically examining research evidence to assess its validity, results, and relevance before using it to inform a decision. This term is used for items 12 and 19 instead of "risk of bias" (which is more applicable to systematic reviews of interventions) to include and acknowledge the various sources of evidence that may be used in a scoping review (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy document).

From: Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169:467-473. doi: 10.7326/M18-0850



St. Michael's
Inspired Care.
Inspiring Science.

