

مقایسه اثر عصاره جوشانده تغلیظ شده، عصاره هیدروالکلی میوه گیاه فلوس و تزریق موضعی گلوکانتیم بر لیشمانیوز جلدی

دکتر فریبا جعفری^۱، دکتر شهرام مرادی^۲، دکتر محمدعلی نیلفروش زاده^۳، دکتر رویا درخشان^۴، دکتر نازلی انصاری^۴

۱- استادیار فارماکولوژی، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۲- متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک صدیقه طاهره (س)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان؛ ۳- استادیار پوست، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جدام، دانشگاه علوم پزشکی تهران؛ ۴- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک صدیقه طاهره (س)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

زمینه و هدف: بیماری لیشمانیوز جلدی در ایران آندمیک است. با وجود ازابه درمان‌های متعدد، هنوز درمان مؤثری برای این بیماری مورد تأیید قرار نگرفته است. با توجه به چندین گزارش از اثربخشی گیاه فلوس در درمان سالک، در این مطالعه اثربخشی جوشانده تغلیظ شده فلوس و عصاره هیدروالکلی آن در مقایسه با تزریق موضعی گلوکانتیم مورد بررسی قرار گرفته است.

روش اجرا: در یک کارآزمایی بالینی ۱۶۵ نفر از بیماران در گروه سنی ۶ تا ۶۰ سال با اسیر مثبت لیشمانیوز جلدی مراجعه کننده به درمانگاه سالک مرکز تحقیقات پوست و سالک اصفهان، با استفاده از جدول اعداد تصادفی، به سه گروه مساوی دریافت کننده عصاره جوشانده تغلیظ شده گیاه فلوس، عصاره هیدروالکلی گیاه فلوس و تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم، تقسیم شدند و تا بهبودی کامل ضایعه و یا حداکثر ۴ هفته تحت درمان قرار گرفتند. بیماران پس از آخرین تزریق و سه ماه پس از شروع مطالعه، ویزیت شدند و پاسخ به درمان بر اساس شواهد بالینی و پارازیتولوژیکی به صورت بهبودی کامل، بهبودی نسبی و نبود بهبودی ثبت و تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: در گروه جوشانده فلوس ۶۳/۶٪، در گروه عصاره هیدروالکلی فلوس ۵۲/۷٪ و در گروه گلوکانتیم ۴۵/۵٪ بیماران، مرد بودند. در گروه جوشانده فلوس ۲۲ نفر (۴۰٪)، در گروه فلوس هیدروالکلی ۲۰ نفر (۳۶/۴٪) و در گروه گلوکانتیم ۳۶ نفر (۶۵/۵٪) بیماران در مدت پی گیری بهبودی کامل داشتند که در گروه گلوکانتیم این نسبت بیش از جوشانده فلوس ($P < 0/002$) و بیش از فلوس هیدروالکلی ($P < 0/005$) بود. اختلاف معنی داری بین فلوس هیدروالکلی و جوشانده فلوس دیده نشد.

نتیجه گیری: مطالعه حاضر نشان داد که گیاه فلوس در درمان لیشمانیوز جلدی تأثیر داشته و شاید بتوان این گیاه را به صورت موضعی توأم با گلوکانتیم به منظور کاهش دوز و زمان درمان به کار برد.

واژه‌های کلیدی: لیشمانیوز جلدی، گلوکانتیم، فلوس، ایران

فصلنامه بیماری‌های پوست ۱۳۸۵؛ دوره ۹ (۳) : ۲۱۱-۲۱۶

وصول مقاله: ۱۴/۱۰/۲۰ پذیرش: ۸۵/۲/۷

مقدمه

امریکای لاتین هنوز یک مشکل سیستم‌های بهداشتی است.

براساس گزارش سازمان بهداشت جهانی، ۸۸ کشور جهان،

لیشمانیوز جلدی (سالک)، در آفریقا، آسیا و

مؤلف مسوول: دکتر فریبا جعفری - اصفهان، خیابان خرم، پس از چهارراه شهیدان، مجتمع مراکز تحقیقاتی صدیقه طاهره (س)، طبقه سوم، مرکز

تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، تلفن: ۳۳۷۳۳۶

پست الکترونیک: jaffary@pharm.mui.ac.ir

ترکیب عصاره هیدروالکلی و عصاره جوشانده تغلیظ شده با گلوکانتیم موضعی بر بیماری لیشمانیوز جلدی حاد صورت پذیرفت.

روش اجرا

این تحقیق به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده شاهددار به اجرا درآمد. حجم نمونه با در نظر گرفتن درصد بهبودی ضایعه‌ها در گروه درمانی با گلوکانتیم برابر با ۸۰ درصد و با فرض این که نسبت بهبودی ضایعه در گروه تحت درمان با فلوس ۵۰ درصد باشد - با حداکثر خطای قابل قبول ۰/۳ - در هر گروه ۴۶ نفر محاسبه شد که با افزودن حدود ۲۰٪ تعداد موارد احتمالی خروج، مطالعه با تعداد ۵۵ نفر در هر گروه و با حجم نمونه ۱۶۵ نفر صورت گرفت. بیماران ۶ تا ۶۰ ساله که به درمانگاه سالک مرکز تحقیقات پوست و سالک اصفهان مراجعه و اسمیر مثبت لیشمانیا داشتند با استفاده از جدول اعداد تصادفی، به سه گروه مساوی تقسیم شدند و با جوشانده تغلیظ شده گیاه فلوس (گروه اول)، عصاره هیدروالکلی گیاه فلوس (گروه دوم) و تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم (گروه سوم) تحت درمان قرار گرفتند. معیارهای خروج از مطالعه، اندازه ضایعه بزرگ‌تر از ۳ سانتی‌متر، تعداد ضایعه‌ها بیش‌تر از ۵ عدد، دوره بیماری طولانی‌تر از ۱۲ هفته، ضایعه روی پلک (به فاصله کم‌تر از ۲ سانتی‌متر از لبه پلک)، حاملگی یا شیردهی بود.

برای تهیه عصاره گیاه هیدروالکلی و جوشانده فلوس از مقدار ۵۰۰ گرم میوه گیاه استفاده شد. در گروه‌های اول و دوم استعمال عصاره برای اولین بار توسط پزشک صورت پذیرفت. سپس به بیمار آموزش کافی داده شد تا گاز آغشته به عصاره را روی زخم بگذارد و آن را باندازد کند. این کار هر روز تا بهبودی کامل ضایعه و حداکثر چهار هفته ادامه یافت. گروه سوم با تزریق داخل ضایعه

به لیشمانیوز جلدی آلوده هستند. در این میان ۹۰٪ از مبتلایان به لیشمانیوز جلدی در ۶ کشور: افغانستان، الجزایر، برزیل، ایران، عربستان سعودی و سوریه زندگی می‌کنند (۱). اصفهان یکی از مهم‌ترین کانون‌های سالک در ایران است، به طوری که سالانه ۱۰ تا ۲۰ هزار مورد جدید دیده می‌شود (۲).

درمان‌های متعددی برای این بیماری در جهان ارایه شده است، ولی هنوز درمان قاطع و مؤثری وجود ندارد. عوارض درمانی دارویی به علت حساسیت گونه‌های لیشمانیا، تغییرهای کلینیکی بیماری و نقص کنترل بیماری سبب افزایش در سطح مقاومت به آنتی‌موان‌ها شده است (۳). به همین دلیل برای یافتن داروهایی که دارای آثار بیش‌تر با حداقل عوارض باشند، کوشش ادامه دارد. نمونه‌ای از روش‌های درمانی سنتی بیماری، استفاده از گیاه دارویی فلوس در مناطق جنوبی کشور ایران است که با نتایج متفاوتی همراه است (۴). عصاره این گیاه بومی جنوب ایران با داشتن ترکیب‌های فنولیک، فلاونوئید، Proanthocyanidin دارای فعالیت آنتی‌اکسیداتیو است (۵). محلول استون مشتق شده از دانه این گیاه که فاقد چربی است، دارای یک گلیکوزید Bioactive است که خواص آنتی‌میکروبیال دارد (۶). خاصیت آنتی‌باکتریال آن در برابر اشرشیاکلی، کلبسیلا اورنوس، پروتئوس وولگاریس و پسودوموناس آئروژینوزا (باکتری‌های گرم منفی) نشان داده شده است (۷).

در تحقیقی که به منظور بررسی تأثیر گیاه دارویی فلوس روی زخم‌های حاصل از لیشمانیا ماژور در موش سفید آزمایشگاهی صورت گرفته، نشان داده شده است که گیاه فلوس در غلظت‌های بیش از ۲۵ درصد به ویژه اگر با یک ماده نفوذدهنده تجویز شود، می‌تواند در درمان زخم‌های لیشمانیوز جلدی مؤثر واقع شود (۸). مطالعه حاضر، برای مقایسه تأثیر گیاه دارویی فلوس به صورت ۲

پارازیتولوژیکی (اسمیر مستقیم منفی)

بهبودی نسبی: یکی از سه حالت: کاهش اندازه یا ایندوراسیون ضایعه، بهبودی بالینی ولی نبود بهبودی پارازیتولوژیکی یا عود مجدد در زمان پی گیری (دارو در بهبود بالینی ضایعه‌های بیمار مؤثر بوده ولی به دلیل وجود جسم لیشمن، ضایعه عود نموده است)

عدم بهبودی: تغییر نیافتن بالینی ضایعه

یافته‌های به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل شد. برای مقایسه بهبودی پارازیتولوژیک از آزمون χ^2 و برای مقایسه یافته‌های کمی از آزمون ANOVA استفاده شد و در هر دو مورد سطح معنی داری اختلاف‌ها روی $P < 0/05$ قرار داده شد.

یافته‌ها

مشخصات دموگرافیک بیماران مورد مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است.

گلوکانتیم هفته‌ای یک بار تا زمان بهبودی کامل زخم (اپیتلیزاسیون کامل ضایعه) یا حداکثر چهار هفته (۴ نوبت تزریق) درمان شدند. بیماران پس از آخرین تزریق (چهار هفته پس از شروع درمان) و سه ماه پس از شروع مطالعه، ویزیت شدند و سپس برای اسمیر مستقیم و کشت، از ضایعه آن‌ها، نمونه برداری شد.

در همه‌ی بیماران، در هفته‌های ۱، ۲، ۳، ۴ و سه ماه پس از شروع درمان، اندازه ضایعه با استفاده از کاغذ شفاف ترسیم و سطح آن‌ها به کمک کاغذ میلی‌متری اندازه‌گیری شد. در صورت گسترش ضایعه‌ها یا بروز ضایعه‌های جدید در حین درمان یا تمایل نداشتن بیمار به ادامه شرکت در مطالعه، بیمار از مطالعه خارج شد و بر اساس تشخیص پزشک متخصص پوست تحت درمان مناسب دیگری قرار گرفت.

پاسخ‌بیماران به درمان، بر اساس معیارهای زیر تعریف شد: بهبودی کامل: بهبودی کامل ضایعه از نظر بالینی و

جدول شماره ۱ - مشخصه‌های دموگرافیک مبتلایان به لیشمانیوز جلدی حاد بر اساس گروه‌های درمانی

P	گروه درمانی		
	گلوکانتیم (n=55)	فلوس الکلی (n=55)	جوشانده فلوس (n=55)
0/15	25(45/5)	29(52/7)	35(63/6)
0/4	22/9 ± 13/6	19/8 ± 11/5	20/6 ± 12/4
0/2	8(14/5)	11(20)	9(16/4)
	24(43/6)	23(41/8)	25(45/5)
0/3	5(9/1)	6(11)	5(9/1)
	11(20)	10(18/2)	8(14/5)
	7(12/7)	5(9/1)	8(14/5)
0/2	2/03 ± 1/07	1/72 ± 0/98	1/8 ± 1/13
	39(70/9)	30(54/5)	23(41/8)
0/02	5(9/1)	11(20)	17(30/9)
	11(20)	14(25/5)	15(27/3)

۱۴/۵ درصد) و ۱۰ بیمار در گروه فلوس هیدروالکلی (۳۳/۳ درصد)، از مطالعه خارج شدند. اختلاف بین گروه‌ها در موارد بالا از نظر آماری معنی‌دار نبود.

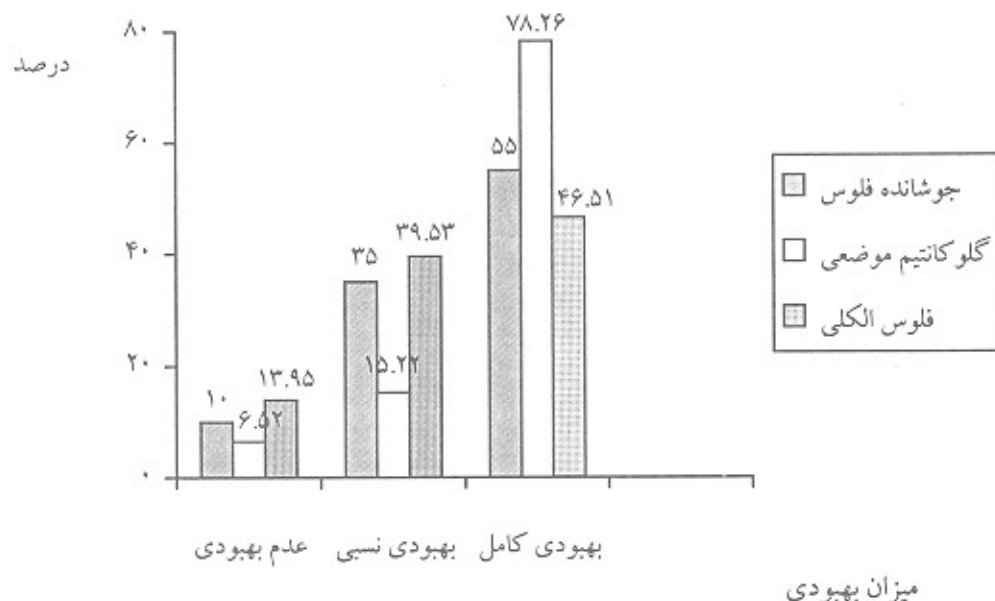
در گروه جوشانده فلوس ۱، ۸، ۱۱ و ۲ نفر به ترتیب در هفته‌های ۲، ۳، ۴ و ۱۶، در گروه فلوس الکی ۶، ۱۲ و ۲ نفر به ترتیب در هفته‌های ۳، ۴ و ۱۶ و در گروه گلوکانتیم موضعی ۱، ۶، ۲۱ و ۸ نفر به ترتیب در هفته‌های ۱، ۳، ۴ و ۱۶ بهبودی کامل نشان دادند که اختلاف سه گروه از نظر زمان بهبودی معنی‌دار نبود.

بحث

به علت عوارض متعدد ترکیب‌های آنتی‌موان که در حال حاضر خط اول درمان لیشمانیوز جلدی است، استفاده از ترکیب‌های دارویی با منشأ گیاهی یا حیوانی با کاربری

۲۲، ۲۰ و ۳۶ نفر به ترتیب در گروه‌های جوشانده فلوس، فلوس هیدروالکلی و گلوکانتیم بهبودی کامل یافتند. اختلاف میزان بهبودی در گروه گلوکانتیم با جوشانده فلوس ($P < 0.02$) و گلوکانتیم با فلوس هیدروالکلی ($P < 0.005$) معنی‌دار بود. اختلاف مشاهده شده در میزان بهبودی در گروه فلوس هیدروالکلی و جوشانده فلوس از نظر آماری معنی‌دار نبود (نمودار شماره ۱).

میانگین زمان بهبودی در گروه جوشانده فلوس $4/6 \pm 3/7$ و گلوکانتیم $6/4 \pm 5/2$ هفته بود. به دلیل آلرژی به دارو ۳ بیمار (۵/۵ درصد) در گروه جوشانده فلوس و ۲ بیمار در هر یک از دو گروه دیگر (۳/۶ درصد) از مطالعه خارج شدند. به دلیل پیش‌رفت ضایعه ۱۲ بیمار در گروه جوشانده فلوس (۲۱/۸ درصد)، ۸ بیمار در گروه گلوکانتیم



نمودار شماره ۱ - میزان بهبودی مبتلایان به لیشمانیوز جلدی حاد بر اساس گروه‌های درمانی

در مدل حیوانی نیز صورت گرفته است. به طوری که بررسی غلظت‌های ۲/۵، ۵، ۲۵، ۴۰ و ۷۵ درصد لوسیون هیدروالکلی فلوس نشان داده است که گیاه فلوس در غلظت‌های بیش از ۲۵ درصد به ویژه اگر با یک ماده نفوذدهنده تجویز شود، می‌تواند در درمان زخم‌های لیشمانیوز جلدی مؤثر واقع شود (۸). با توجه به این که در مطالعه‌ها، نبود آثار سمی این گیاه با دوزهای بالا تا ۲۰۰۰۰ گرم به صورت خوراکی نشان داده شده است (۹)، ولی بررسی دارو روی لیشمانیوز جلدی در انسان به طور محدود صورت گرفته است. با توجه به نتایج این مطالعه یعنی بهبودی کامل بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی در ۴۰ درصد موارد با مدت زمان کم‌تر، به نظر می‌رسد استفاده ترکیبی از این داروی کم ضرر گیاهی به صورت توأم با گلوکانتیم به منظور کاهش دوز و زمان درمان گلوکانتیم مفید باشد. البته حصول چنین نتیجه‌ای نیازمند ادامه روند مطالعه گیاه مزبور در درمان لیشمانیوز جلدی است.

تشکر و قدردانی

هزینه این پژوهش از سوی مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جدام موضوع قرارداد شماره ۴۲۳/۱۴۰۲ مورخ ۸۲/۹/۱۹ پرداخت شده است.

موضعی و عوارض کم‌تر در مطالعه‌های متعدد مورد بررسی قرار گرفته است. این بررسی نشان داد که جوشانده فلوس در ۴۰ درصد موارد، فلوس هیدروالکلی در ۳۶/۴ درصد و تزریق موضعی گلوکانتیم در ۶۵/۵ درصد موارد موجب بهبودی کامل ضایعه‌های جلدی بیماران شدند. هم چنین در این بررسی، میانگین زمان بهبودی در افراد بهبود یافته در گروه جوشانده فلوس $4/6 \pm 3/7$ هفته، در گروه فلوس الکلی $4/9 \pm 3/8$ هفته و در گروه گلوکانتیم $6/4 \pm 5/2$ هفته بوده است. هم چنین عوارض درمان در سه گروه مورد مطالعه اختلاف معنی‌داری نداشت. نتایج این بررسی حاکی از اثربخشی بالاتر گلوکانتیم در بهبود ضایعه‌های لیشمانیوز جلدی است ولی اگر چه مدت زمان کوتاه‌تر بهبودی در گروه فلوس نسبت به گلوکانتیم اختلاف معنی‌داری نداشت، ولی قابل توجه بود. به طور کلی زمان بهبودی در گروه جوشانده فلوس، ۱/۵ هفته کم‌تر از گلوکانتیم بود. بررسی سایر مطالعه‌های انجام شده نشان می‌دهد که عصاره مورد تحقیق، فعالیت آنتی‌میکروبیال دارد. هم چنین آثار ضد التهابی آن از سال‌ها پیش شناخته شده است (۹). در بررسی دیگری دیده شده است که عصاره متانولیک فلوس دارای فعالیت آنتی‌تومورال است (۱۰). حتی از نمونه‌هایی از این دارو در درمان بیماری‌های پوستی استفاده شده است. استفاده از این گیاه دارویی در درمان لیشمانیوز

References

- 1-Desjeux P. The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; 95: 239-43.
- ۲- اردهالی ص، رضایی ح، ندیم ا. انگل لیشمانیا و لیشمانیوزها. تهران: مرکز نشر دانشگاهی، ۱۳۶۴: ۱۶۰-۱۴۹.
- 3-Croft SL. Monitoring drug resistance in leishmaniasis. *Trop Med Int Health* 2001; 6: 899-905.
- ۴- صائبی ا. بیماری‌های انگلی در ایران. تهران: انتشارات روزبهان، ۱۳۶۷: ۱۲۷-۱۲۶.
- 5-Luximon-Ramma A, Bahorun T, Soobrattee MA, Aruom OL. Antioxidant activities of phenolic,

- proanthocyanidin, and flavonoid components in extracts of *Cassia fistula*. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 5042-7.
- 6-Yadava RN, Verma V. A new biologically active flavone glycoside from the seeds of *Cassia fistula* (Linn.). *J Asian Nat Prod Res* 2003; 5: 57-61.
- 7-Perumal Samy R, Ignacimuthu S, Sen A. Screening of 34 Indian medicinal plants for antibacterial properties. *J Ethnopharmacol* 1998; 62: 173-82.
- ۸-مجبلی م، چناری ا، نظری م ر. تأثیر گیاه دارویی فلوس (*Cassia fistula*) بر روی زخم‌های حاصل از لیشمانیا ماژور در موش‌های سفید کوچک آزمایشگاهی. فصلنامه پژوهشی پژوهنده، ۱۳۷۸؛ ۴: ۹-۱۴.
- 9-Raju I, Moni M, Subramanian V. Anti-inflammatory and antioxidant activities of *Cassia fistula* linn bark extracts. *Afr J Trad Com* 2005; 2: 70-85.
- ۱۰-زرگری ع. گیاهان دارویی. تهران: انتشارات دانشگاه تهران، ۱۳۷۹؛ ۱۱۲.