

اثربخشی درمان موضعی عسل توأم با تزریق موضعی گلوکانتیم در درمان لیشمانیوز جلدی حاد

دکتر محمدعلی نیلفروش زاده^۱، دکتر شهرام مرادی^۲، دکتر الهه هفت برادران^۳،
دکتر فریبا جعفری^۴

۱- استادیار پوست، مرکز تحقیقات پوست و سالک صدیقه طاهره، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و مرکز آموزش و پژوهش
بیماری‌های پوست و جذام، دانشگاه علوم پزشکی تهران؛ ۲- متخصص عفونی، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، ۳-
پزشک عمومی، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۴- استادیار فارماکولوژی، دانشگاه
علوم پزشکی اصفهان

زمینه و هدف: لیشمانیوز جلدی بیماری آندمیک و گسترده در سطح ایران است که با وجود ارایه درمان‌های متعدد هنوز درمان ساده و
مؤثر برای آن مورد تایید قرار نگرفته است. با توجه به تحقیقاتی‌های وسیع انجام شده در این زمینه و کاربرد عسل در درمان زخم‌های مزمن
و گزارش‌های مبنی بر آثار ضد لیشمانیابی آن، این مطالعه برای بررسی اثر عسل بر زخم‌های لیشمانیوز حاد صورت گرفت.

روش اجرا: در یک کارآزمایی بالینی ۱۰۰ بیمار مراجعه کننده به مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک به صورت تصادفی به دو
گروه تقسیم شدند، یک گروه تحت درمان تزریق هفت‌ای ۱ بار گلوکانتیم موضعی و گروه دیگر تحت درمان گلوکانتیم موضعی
هفت‌ای ۱ بار و استعمال موضعی عسل ۲ بار در روز قرار گرفتند. بیماران در پایان ماههای دوم و سوم و چهارم بعد از شروع درمان تحت
بی‌گیری قرار گرفتند و پاسخ به درمان به صورت بالینی ارزیابی شد.

یافته‌ها: ۹۰ بیمار مطالعه را به پایان رساندند که ۴۵ بیمار تحت درمان با گلوکانتیم موضعی و ۴۵ بیمار با عسل و گلوکانتیم موضعی قرار
گرفتند. در پایان مطالعه، در گروه گلوکانتیم ۳۲ نفر (۷۱/۱ درصد) و در گروه عسل و گلوکانتیم ۲۳ نفر (۵۱/۱ درصد) بهبودی کامل
یافتند. ($P=0.04$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تداخل دارویی و جلوگیری از فراهم زیستی گلوکانتیم موضعی توسط عسل موضعی موجب کاهش بهبود
ضایعه‌های لیشمانیوز جلدی می‌شود.

واژه‌های کلیدی: عسل، لیشمانیوز جلدی، گلوکانتیم

فصلنامه بیماری‌های پوست ۱۳۸۵؛ دوره ۹ (۳) : ۲۲۱-۲۲۶

وصول مقاله: ۱۴/۱۰/۲۵ پذیرش: ۱۴/۱۲/۱۴

مقدمه
مهم این بیماری به شمار می‌آید. از مهم‌ترین کانون‌های
هیبراندمیک بیماری، استان اصفهان است، به طوری که
سالانه ۱۰ تا ۲۰ هزار مورد جدید در این منطقه گزارش
می‌شود (۳ و ۲). کوشش برای یافتن داروی خوراکی یا

بیماری لیشمانیوز جلدی (سالک)، هم چنان به صورت
یک معضل بهداشتی جهان باقی مانده است (۱). بر اساس
گزارش سازمان بهداشت جهانی، ایران یکی از ۶ کانون

مؤلف مسؤول: دکتر محمدعلی نیلفروش زاده - اصفهان، خیابان خرم، پس از چهارراه شهیدان، مجتمع مرکز تحقیقاتی صدیقه طاهره (س)، طبقه سوم،
مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، تلفن: ۳۳۷۷۳۷۳۶
پست الکترونیک: nilfroushzadeh@mui.ac.ir

مطالعه از بین مراجعه کنندگان به درمانگاه سالک مرکز تحقیقات بیماری‌های پوست و سالک صدیقه طاهره (س)، انتخاب شدند. نمونه‌ها با استفاده از نرم افزار Random allocation (ver. 1.0 May 2004) به صورت تصادفی در دو گروه قرار گرفتند. (Saghaei)

شرایط ورود به مطالعه مشتمل بر موارد زیر بود:

تایید ضایعه سالک با آزمایش اسمیر مستقیم، وجود اندیکاسیون تزریق گلوکاتئیم داخل ضایعه، نداشتن سابقه درمان موضعی یا سیستمیک برای سالک، سن بین ۷۰ تا ۷۰ سال، نداشتن سوء تغذیه، بیماری شدید زمینه‌ای، بیماری قلبی، کلیوی، کبدی یا سایر عللی که ممنوعیت برای مصرف گلوکاتئیم باشد، دوره بیماری کمتر از سه ماه و بیمار زن حامله یا شیرده نباشد. مراجuan واجد شرایط فوق با اهداف طرح آشنا شدند و در صورت رضایت به شرکت در طرح، پس از تکمیل فرم رضایت‌نامه وارد طرح شدند و تحت یکی از دو درمان زیر قرار گرفتند.

الف) درمان با پانسمان آغشته به عسل - که به طور کامل ضایعه سالک را پوشاند - روزانه ۲ بار همراه با تزریق موضعی گلوکاتئیم هفت‌های ۱ بار تا زمان بهبودی کامل زخم (از بین رفن ایندوراسیون و reepithelialization) کامل ضایعه و یا حداقل ۶ هفته.

ب) تزریق گلوکاتئیم در داخل ضایعه هفت‌های یک بار تا زمان بهبودی کامل زخم یا حداقل ۶ هفته. جهت تزریق، از نقطه‌ای خارج از محیط ضایعه با سوزن وارد حاشیه ضایعه شدیم و تزریق گلوکاتئیم را تا ۲-۳ میلی‌متری اطراف ضایعه ادامه دادیم. بیماران هر هفته به مدت ۶ هفته متولی و در پایان ماه‌های دوم، سوم و چهارم بعد از شروع درمان تحت پی گیری قرار گرفتند و وسعت ضایعه و اندازه اریتم، ایندوراسیون (سفتی) و اولسر با استفاده از کاغذ میلی‌متری اندازه گیری شد. از ضایعه‌های بیمارانی که بعد از ۶ هفته از شروع درمان، بهبود نیافتند، برای اسمیر مستقیم و

موضعی با اثربخشی بالا و عوارض کم در درمان سالک هم چنان ادامه دارد.

عسل در طب سنتی و مدرن امروزی به عنوان عامل مؤثر در بهبود انواع مختلفی از زخم‌های عفونی مطرح شده است(۴). در عفونت پس از جراحی سازارین یا هیسترکتومی، کاربرد موضعی عسل، موجب تسريع بهبود عفونت باکتریال، کاهش مصرف آنتی‌بیوتیک و مدت بستره در بیمارستان، تسريع بهبود زخم و کاهش ایجاد اسکار می‌شود(۵). در بافت اسکار مقدار زیادی کلاژن وجوددارد ولی در بررسی‌هایی که روی زخم‌های جنینی که بدون اسکار بهبود یافته‌اند، دیده شده که ارگانیزاسیون کلاژن بیش تراز کمبود کلاژن در ماتریکس زخم در ایجاد اسکار نقش دارد. عسل با تسهیل گرانولامسیون و اپی تیزاسیون، تسهیل در بیدمان و کاهش بوی بد زخم، در بهبود آن نقش دارد(۱۰-۵). در بررسی‌ها، دیده شده که عسل تولید شده از گل‌ها در استرالیا و نیوزیلند (گونه‌های لپتسپر موم) دارای فعالیت آنتی‌باکتریال هستندواين عسل‌ها به عنوان عسل درمانی در دنیا به کار می‌روند (عسل Manuka فعال)(۱۴-۱۰). هم‌چنین در بعضی گزارش‌ها آمده است که عسل آثار ضدلیشمایی دارد و دارای آثار ضد ویروس روبلانیز است(۱۵ و ۱۶). کاربرد عسل داغ به عنوان یک درمان سنتی در مناطق اندمیک لیشماییز گزارش شده است(۱۷). با توجه به این که زخم لیشماییز جلدی یک زخم مزمن و طول کشته است و احتمال عفونت در آن بالاست، در این مطالعه درمان کمکی با عسل همراه گلوکاتئیم که خط اول درمان لیشماییز است، مورد بررسی قرار گرفت.

روش اجرا

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی صورت گرفت. تعداد ۱۰۰ بیمار واجد شرایط ورود به

دو گروه صرف نظر از تعداد ضایعه‌ها، از نظر سایر متغیرها اختلاف معنی‌داری نداشتند. در پایان مطالعه در گروه تحت درمان با گلوكاتنیم موضعی ۳۲ نفر (۷۱/۱٪) و در گروه تزریق موضعی گلوكاتنیم به همراه عسل ۲۳ نفر (۵۱/۱٪) بهبودی کامل یافتند ($P=0/۰۴$). نمودار شماره ۱ سیر بهبودی را در بیماران مورد بررسی نشان می‌دهد. در گروه تزریق موضعی گلوكاتنیم به همراه عسل از ۱۳ بیماری که از مطالعه کنار گذاشته شدند یک نفر (۷/۷٪) به دلیل درماتیت تماسی و ۱۲ بیمار دیگر به دلیل گسترش ضایعه از مطالعه خارج شدند. ۱۰ بیمار دیگر در گروه تحت درمان فقط با تزریق موضعی گلوكاتنیم به دلیل گسترش بیماری، از مطالعه خارج شدند که تعداد بیماران خارج شده از مطالعه اختلاف معنی‌داری نداشتند ($P=0/۷$). میانگین و انحراف معیار زمان بهبودی در گروه تحت درمان با تزریق موضعی گلوكاتنیم به همراه عسل بعد از حذف بیماران از مطالعه خارج شده و بهبود نیافته، $7/۰۴\pm 3/۰۹$ هفته و در گروه تحت درمان فقط با گلوكاتنیم $6/۳\pm 2/۲۹$ هفته بود که اختلاف معنی‌داری بین زمان بهبودی در دو گروه دیده نشد ($P=0/۳$). نمودار شماره ۲ پاسخ بالینی ضایعه‌های لیشمایوز در دو گروه موردمطالعه را نشان می‌دهد.

کشت نمونه برداری شد. در موارد عود نیز بررسی انگل‌شناسی به عمل آمد. پس از پایان دوره درمان و پی‌گیری، بیماران بر اساس نحوه پاسخ به درمان در یکی از سه گروه زیر قرار گرفتند:

۱- بهبودی کامل سالک: بهبودی کامل ضایعه از نظر بالینی و پارازیتولوژی (اسمیر مستقیم منفی)

۲- بهبودی نسبی شامل یکی از سه حالت، کاهش اندازه یا اندوراسیون ضایعه، بهبودی بالینی ولی نبود بهبودی پارازیتولوژی و عود مجدد در زمان پی‌گیری

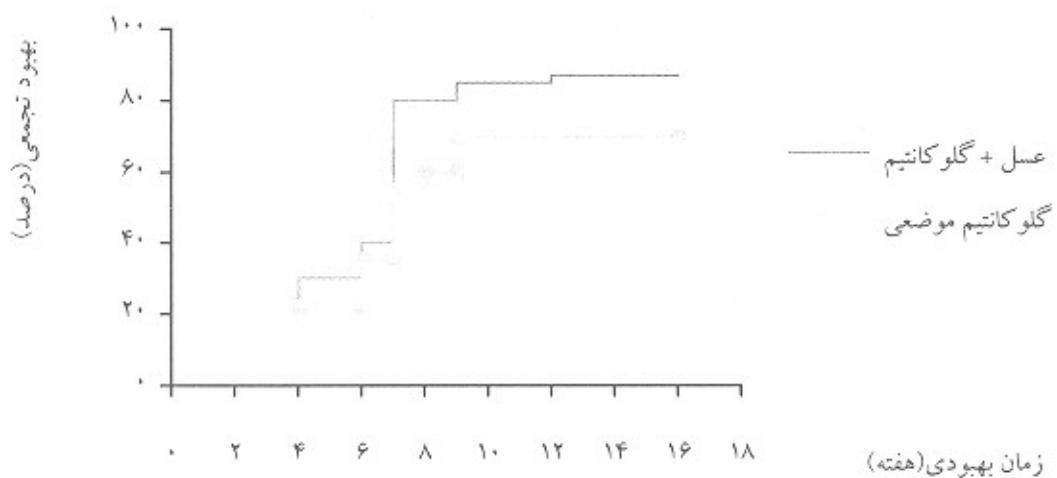
۳- نبود بهبودی: عدم تغییر بالینی ضایعه یافته‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS10 مورد بررسی قرار گرفت. برای توصیف داده‌ها از آمارهای توصیفی شامل شاخص‌های مرکزی و پراکنده‌گی و برای تجزیه و تحلیل نتایج از آزمون‌های X^2 و Kaplan-Mayer و Mann-Whitney استفاده شد.

یافته‌ها

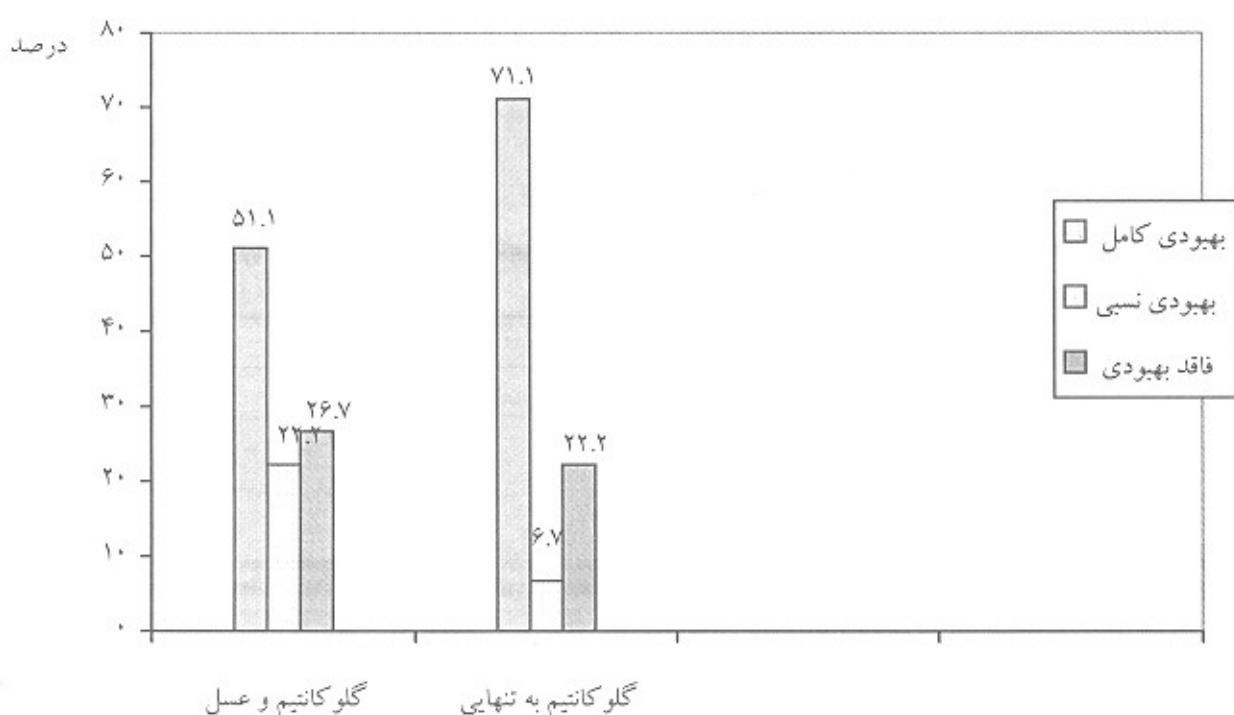
۹۰ بیمار، مطالعه را به پایان رساندند و ۴۵ نفر در هر گروه قرار گرفتند. مشخصه‌های دموگرافیک بیماران مورد مطالعه، در جدول شماره ۱ نشان داده شده است و بیماران

جدول شماره ۱ - مشخصات دموگرافیک بیماران مبتلا به سالک به تفکیک نوع درمان

P value	گلوكاتنیم	عسل + گلوكاتنیم	نوع درمان
.۰/۱۸	۲۸ (۶۲/۲)	۳۳ (۷۳/۳)	n(%) مرد
.۰/۸۹	$25/6\pm 14/9$	$26/1\pm 15/1$	سن (سال) انحراف معیار \pm میانگین
.۰/۰۷	۱۶ (۳۵/۶)	۲۶ (۵۷/۸)	n(%) پ.
	۲۱ (۴۶/۷)	۱۶ (۳۵/۶)	دست
	۸ (۸/۹)	۳ (۳/۳)	محل ضایعه‌ها سایر مناطق
.۰/۰۱۶	$1/7\pm 0/75$	$1/3\pm 0/7$	انحراف معیار \pm میانگین تعداد ضایعه‌ها
	۲۵ (۵۵/۶)	۲۷ (۶۰)	n(%) بلاک
	۴ (۸/۹)	۶ (۱۲/۳)	n(%) بلاک کراسه
.۰/۱۷	۱۰ (۲۲/۲)	۷ (۱۵/۶)	ن دول
	۲ (۴/۴)	۵ (۱۱/۱)	n(%) پابول
	۴ (۸/۹)	-	n(%) بلاک اولره



نمودار شماره ۱ - مقایسه روند بهبودی زخم‌های لیشمانیوز جلدی بعد از استفاده از عسل و گلوکاتئیم با گلوکاتئیم به تنهایی



نمودار شماره ۲ - میزان بهبودی ضایعه‌های لیشمانیوز جلدی در دو گروه تحت درمان با تزریق موضعی گلوکاتئیم به تنهایی و به همراه عسل با درمان موضعی

بحث

ضدالتهابی است و تغذیه بافتی را برای دفاع باغت آسیب دیده فراهم می کند(۶-۸). به نظر می رسد تداخل دارویی و جلوگیری از فراهم زیستی گلوکاتنیم موضعی توسط عسل سبب می شود کارایی گلوکاتنیم به صورت موضعی کاهش یابد که این خود باعث افت معنی دار در بهبود ضایعه های لیشمانيوز جلدی بعد از استفاده از عسل می شود. بنابر این به نظر می رسد استفاده هم زمان از عسل به صورت درمان موضعی با گلوکاتنیم موضعی نتواند نتایج درمانی لازم را به رغم قابلیت های درمانی بالای عسل در بهبود زخم ها ایجاد کند. این که استفاده از عسل هم زمان با گلوکاتنیم تا چه اندازه در بهبود زخم های لیشمانيوز جلدی مؤثر است نیازمند بررسی های بیشتر با این ماده دارویی کم ضرر و طبیعی است. لذا تا حصول نتایج کامل تر و تایید بالینی مبتنی بر اثربخشی در زخم های لیشمانيوز منطقی به نظر می رسد که از این درمان مبتنی بر طب سنتی در لیشمانيوز استفاده نشود. عسل با فعالیت آنتی باکتریال استاندارد به طور معمول در استرالیا و نیوزیلند در دسترس است که یکی از انواع آن، عسل Manuka با فعالیت آنتی باکتریال قوی است (۱۴ و ۱۳).

لیشمانيوز جلدی بیماری آندمیک در بسیاری از کشورها از جمله ایران است که با وجود ارایه درمان های متعدد هنوز یک درمان مؤثر و ساده برای این بیماری مورد تایید قرار نگرفته است. عوارض ترکیب های آنتی میوان که خط اول درمان لیشمانيوز جلدی است، تمایل به استفاده از ترکیب های دارویی با منشأ گیاهی و حیوانی را با کاربری موضعی و عوارض کم تر افزایش داده است. عسل به شکل دارویی که در طب سنتی و مدرن امروزه به عنوان عامل مؤثر در بهبود انواع مختلفی از زخم های عفونی مطرح شده است، به عنوان یک پوشش مؤثر در زخم ها، سوختگی ها، خراش های پوستی مورد استفاده قرار گرفته و موجب شده ادم، التهاب و درد به سرعت کاهش یابد(۵). در این بررسی استفاده از عسل به عنوان یک درمان موضعی به شکل توأم با تزریق گلوکاتنیم موضعی، به صورت غیرقابل توجیهی اثر داروی گلوکاتنیم را بر روند بهبود زخم لیشمانيوز کاهش داد. به طوری که زخم بیمارانی که به صورت توأم با عسل و گلوکاتنیم موضعی درمان شده بود، نسبت به بهره گیری فقط از گلوکاتنیم موضعی، بهبودی کم تری داشتند. یافته های این مطالعه قابل توجیه نیست زیرا عسل دارای آثار

References

- 1-Hepburn NC. Cutaneous leishmaniasis. Clin Exp Dermatol 2000; 25: 363-370.
- 2-اردھالی ص، رضایی ح، ندیم ا. انگل لیشمانيا و لیشمانيوزها. تهران: مرکز دانشگاهی ، ۱۳۹۴: ۱۶۰-۱۴۹.
- 3-Desjeux P. The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. Trans R Soc Trop Med Hyg 2001; 95: 239-43.
- 4-Vardi A, Barzilay Z, Linder N, et al. Local application of honey for treatment of neonatal postoperative wound infection. Acta Paediatr 1998; 87: 429-32.
- 5-Al-Waili NS, Saloom KY. Effects of topical honey on post-operative wound infections due to gram positive and gram negative bacteria following caesarean section and hysterectomies. Eur J Med Res 1999; 4: 126-30.
- 6-Topham J. Why do some cavity wounds treated with honey or sugar paste heal without scarring? J Wound Care 2002; 11: 53-5.

- 7-Dunford CE, Hanano R. Acceptability to patients of a honey dressing for non-healing venous leg ulcers. *J Wound Care* 2004; 13: 193-7.
- 8-Miri MR, Hemmati H, Shahraki S. Comparison of efficacy of honey versus silver sulfadiazine and acetate mafenid in the treatment of contaminated burn wounds in piggies. *Pak J Med Sci* 2005; 21: 168-73.
- 9-Moore OA, Smith LA, Campbell F, et al. Systematic review of the use of honey as a wound dressing. *BMC Complement Altern Med* 2001; 1: 2.
- 10-Pieper B, Caliri MH. Nontraditional wound care: A review of the evidence for the use of sugar, papaya/papain, and fatty acids. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2003; 30: 175-83.
- 11-Lusby PE, Coombes AL, Wilkinson JM. Bactericidal activity of different honeys against pathogenic bacteria. *Arch Med Res* 2005; 36: 464-7.
- 12-Molan PC. Why honey is effective as a medicine. I. Its use in modern medicine. In: Murn PA (ed). Honey and healing. Cardiff: IBRA; 2001: 5-13,14-26.
- 13-Patton T, Barrett J, Brennan J, Moran N. Use of a spectrophotometric bioassay for determination of microbial sensitivity to manuka honey. 2006; 64: 84-95.
- 14-Lusby PE, Coombes A, Wilkinson JM. Honey: a potent agent for wound healing? *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2002; 29: 295-300.
- 15-Zeina B, Othman O, al-Assad S. Effect of honey versus thyme on rubella virus survival in vitro. *J Altern Complement Med* 1996; 2: 345-48.
- 16-Zeina B, Zohra BI, al-Assad S. The effects of honey on Leishmania parasites: an in vitro study. *Trop Doct* 1997; 27: 3-8.
- 17-Chan-Bacab MJ, Pena-Rodriguez LM. Plant natural products with leishmanicidal activity. *Nat Prod Rep* 2001; 18: 674-88.