

## Research Paper

# Investigation on the Effect of 7% Chamomile Extract on Cutaneous Side Effects of Minoxidil in Treatment of Male Androgenetic Alopecia



Mina Mirnezami<sup>1</sup> , \*Bahman Sadeghi<sup>2</sup> , Sajid Ghabdighi<sup>3</sup>, Farid Sahabi<sup>4</sup>, Mojtaba Ahmadloo<sup>5</sup>

1. Department of Dermatology, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.
2. Department of Social Medicine, School of Medicine, Sciences Medical of University Arak, Iran.
3. Company Bioparticulate Tehran, Tehran, Iran.
4. Arak Health Center, Arak, Iran.
5. Sciences Medical of University Arak, Hospital Amiralmomenin, Center Development Research Clinical, Arak, Iran.



**Citation:** Mirnezami M, Sadeghi B, Ghabdighi S, Sahabi F, Ahmadloo M. [Investigation on the Effect of 7% Chamomile Extract on Cutaneous Side Effects of Minoxidil in Treatment of Male Androgenetic Alopecia (Persian)]. Journal of Arak University of Medical Sciences (JAMS). 2019; 22(5):124-135. <https://doi.org/10.32598/JAMS.22.5.124>

<https://doi.org/10.32598/JAMS.22.5.124>



### Article Info:

**Received:** 26 Apr 2019

**Accepted:** 28 Oct 2019

**Available Online:** 01 Dec 2019

### Key words:

Male Androgenic Alopecia, Chamomile extract, Minoxidil solution

## ABSTRACT

**Background and Aim** Male Androgenic Alopecia (MAA) is one of the most common causes of hair loss in men. Minoxidil solution is one of the most commonly used medications for MAA treatment; however, it has several cutaneous side effects including itching, scaling and erythema, which cause the discontinuation of its consumption.

**Methods & Materials** In this double-blind randomized clinical trial, 51 males with MAA were treated with 5% minoxidil solution and 7% chamomile extract. At the same time, 49 patients as controls were matched with this group and treated with 5% minoxidil solution alone. Both groups were treated and followed up for 6 months.

**Ethical Considerations** This study has received its ethical approval from the Research Ethics Committee of Arak University of Medical Sciences (code: IR.ARAKMU.REC.1395.456) and is a registered clinical trial (Code: 2017042420258N41).

**Results** In both groups, the severity of itching and scaling gradually decreased. In the control group, erythema increased, while in the chamomile group, erythema also decreased. All three side effects of itching, scaling and erythema were lower in the group treated with chamomile extract and minoxidil solution than in the group used minoxidil solution alone.

**Conclusion** It seems that simultaneous administration of 7% chamomile extract and 5% minoxidil solution leads to a reduction in the severity and duration of cutaneous side effects caused by minoxidil solution use in treatment of MAA. It can increase the patient's compliance to the treatment and eventually the chance of MAA treatment.

## Extended Abstract

### Introduction

**M**ale Androgenic Alopecia (MAA) is one of the most common causes of hair loss in men affecting 23%-87% of people in

different populations. This form of hair loss is sometimes associated with other symptoms of increased androgen (dihydrotestosterone) such as acne, seborrhea, and hirsutism. The effects of androgen on the hair include shortened anagen period, prolonged telogen phase and reduced terminal hair follicles and increased vellus hair follicles. In MAA, the hairs in the frontal and frontoparietal areas first

### \* Corresponding Author:

**Bahman Sadeghi, PhD.**

**Address:** Department of Social Medicine, School of Medicine, Sciences Medical of University Arak, Iran.

**Tel:** +98 (21) 81455225

**E-mail:** dr.sadeghis@arakmu.ac.ir

retreat and then the hair in the vertex area begins to become thinner and then sheds. At the end, terminal hair become fur and shed. Topical minoxidil and oral finasteride have been approved by the Food and Drug Administration agency for the treatment of MMA; however, it has several cutaneous side effects including itching, scaling and erythema, which cause the discontinuation of its consumption. Anti-inflammatory drugs such as topical steroids, can be used to reduce the side effects of minoxidil. they are very helpful in reducing the symptoms of itching, inflammation and scaling, but their long-term use has complications such as skin atrophy, telangiectasia, and pigmentary disorders. For this reason, its use is limited.

Chamomile is one of the oldest, most widely used and documented medicinal plants in the world, which interrupts the cyclooxygenase and lipoxygenase cycles, inhibiting histamine release and decreasing prostaglandin and leukotriene (the main inflammatory mediators) and can be used with anti-inflammatory properties to treat skin and mucosal inflammation. Since no study has been conducted on the effect of chamomile on cutaneous side effects of minoxidil and its topical form has been used in the treatment of many inflammatory diseases, and given that addition of 7% Chamomile extract to minoxidil solution is safe and non-allergenic, this study attempted to examine the effect of the concomitant administration of 5% minoxidil solution and 7% chamomile on the side effects of minoxidil.

## Materials and Methods

In this double-blind randomized clinical trial, participants were 100 men with MMA referred to the dermatology clinic of Vali-e Asr Hospital in Arak, Iran during 2016-2018. The inclusion criteria were: having age 18-40 years, type 2 MMA based on the Hamilton-Norwood classification, and hair loss duration of less than 10 years. The exit criteria included the use of medical treatment or surgical for hair loss in the past 6 months, a history of heart disease or use of blood pressure lowering medications, and a history of allergy or sensitivity to minoxidil or chamomile 7%. Of 100 samples, 51 were treated with 5% minoxidil solution plus 7% chamomile extract, and 49 samples with 5% minoxidil solution only (matched controls). The drug used in each group was a solution in dark glasses that the physician and patient were unaware of the type of it, and only the pharmacy partner was aware. Based on the written instructions, patients were asked to apply 1 ml of the solution every 12 hours on different parts of the scalp and then massage. Both groups were treated and followed for six months and the variables were examined at each time and then patient was given the treatment again. The variables were: Itching, erythema, and scaling. The first was asked from the patients

and the others were examined by a dermatologist. After collecting data, they were analyzed in SPSS V.18 software using statistical tests (chi-squared, independent t-test, and logistic analysis).

**Ethical Considerations:** This study has received its ethical approval from the Research Ethics Committee of Arak University of Medical Sciences (Code: IR.ARAKMU.REC.1395.456) and is a registered clinical trial (Code: 2017042420258N41).

## Results

Marital status, age, and height were not significantly associated with hair loss, but it had significant relationship with duration of hair loss, body mass index, family history (positive), and cigarette smoking. At the end of the second month in the intervention group, itching was significantly reduced, but scaling and erythema did not differ. At the end of the fourth and sixth months, all three skin complications were reduced in the intervention group compared to the control group, which was statistically significant. In other words, the addition of chamomile to the minoxidil solution has led to a reduction in skin complications, especially erythema.

## Discussion

In this study, 100 men with MMA in two groups of intervention (n=51) and control (n=49) were treated and followed-up for 6 months. In both groups of minoxidil alone (control) and minoxidil plus chamomile (intervention) scaling and itching gradually decreased during the six-month follow-up. Erythema was increased in the control group, while it was also decreased in the intervention group. Addition of 7% chamomile to the minoxidil solution resulted in a decrease in the skin complications of scaling, itching and erythema, and this decrease was statistically significant compared with the control group.

## Conclusion

It seems that concomitant administration of 7% chamomile extract and 5% minoxidil solution leads to a reduction in the severity and duration of cutaneous side effects caused by minoxidil solution use in treatment of MMA. It can increase the patient's compliance to the treatment and eventually the chance of MMA treatment.

## **Ethical Considerations**

### **Compliance with ethical guidelines**

This study has received its ethical approval from the Research Ethics Committee of Arak University of Medical Sciences (Code: IR.ARAKMU.REC.1395.456) and is a registered clinical trial (Code: 2017042420258N41).

### **Funding**

This study received no financial support from any organization.

### **Authors' contributions**

The authors observed the standards of writing based on the recommendations of the International Committee of Medical Journal Publishers and all contributed equally to the writing of this article.

### **Conflicts of interest**

The authors declare no conflict of interest.

### **Acknowledgements**

The authors would like to thank the Deputy for Research and Technology of Arak University of Medical Sciences for their valuable support and Behvarzan Pharmaceutical Company for their cooperation.

# بررسی اثر بابونه هفت درصد بر عوارض جلدی ماینوکسیدیل در درمان ریزش موی آندروژنیک مردان مراجعه کننده به درمانگاه‌های پوست دانشگاه علوم پزشکی اراک در بازه زمانی ۱۳۹۵-۱۳۹۷ (کارآزمایی بالینی دوسوکور)

مینا میرنظامی<sup>۱</sup>، \* بهمن صادقی<sup>۲</sup>، سجاد قدیگی<sup>۲</sup>، فرید ثاقبی<sup>۲</sup>، مجتبی احمدلو<sup>۳</sup>

۱. گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.
۲. گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.
۳. شرکت زیست تخمیر تهران، تهران، ایران.
۴. مرکز بهداشت شهر اراک، اراک، ایران.
۵. پایگاه توسعه و تحقیقات بالینی، مرکز آموزشی و درمانی امیرالمؤمنین، دانشگاه علوم پزشکی اراک، ایران.

## چکیده

**زمینه و هدف:** آلوپسی آندروژنیک یکی از شایع ترین علل ریزش مو در مردان است. محلول ماینوکسیدیل یکی از پرمصرف ترین داروهای مورد استفاده در آلوپسی آندروژنیک است، اما این دارو عوارض جلدی متعددی از جمله خارش، پوسته ریزی و اریتم دارد که منجر به عدم تداوم مصرف می شود.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور، ۵۱ نفر مرد مبتلا به آلوپسی آندروژنیک تحت درمان با محلول ماینوکسیدیل پنج درصد به همراه عصاره بابونه هفت درصد قرار گرفتند و همزمان نیز ۴۹ بیمار به عنوان گروه کنترل با گروه اول همسان شدند و تحت درمان محلول ماینوکسیدیل پنج درصد قرار گرفتند. هر دو گروه به مدت شش ماه درمان و پیگیری شدند که در ابتدا و پایان طرح، ابزار سنجش که چک لیستی شامل متغیرهای شدت درد، میزان ریزش و عوارض و غیره بود، تکمیل شد. پس از جمع آوری داده ها و ورود اطلاعات در نسخه ۱۸ نرم افزار آماری SPSS، با استفاده از آزمون های آماری (کای دو، تی مستقل، رگرسیون لجستیک) تجزیه و تحلیل آماری صورت گرفت.

**ملاحظات اخلاقی:** این مطالعه با کد اخلاق IR.ARAKMU.REC.1395.456 در کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک و کد ثبت کارآزمایی بالینی 2017042420258N41 به ثبت رسیده است.

**یافته ها:** در هر دو گروه به تدریج شدت خارش و پوسته ریزی کاهش یافت. اما در گروه کنترل اریتم سیر افزایش یافته داشت. در حالی که در گروه بابونه، اریتم نیز کاهش داشت و هر سه مورد خارش، پوسته ریزی و اریتم، در گروه بابونه و ماینوکسیدیل به مراتب کمتر از گروه ماینوکسیدیل به تنهایی بود.

**نتیجه گیری:** به نظر می رسد تجویز همزمان عصاره بابونه هفت درصد منجر به کاهش شدت و مدت عوارض جلدی محلول ماینوکسیدیل پنج درصد در درمان آلوپسی آندروژنیک مردان می شود. بنابراین همراهی بیمار در ادامه درمان و متابعت از دستورات پزشکی افزایش یافته و نهایتاً شانس درمان آلوپسی نیز زیاده تر خواهد شد.

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۰۶ اردیبهشت ۱۳۹۸

تاریخ پذیرش: ۲۸ دی ۱۳۹۸

تاریخ انتشار: ۱۰ آذر ۱۳۹۸

## کلیدواژه ها:

آلوپسی آندروژنیک، بابونه، ماینوکسیدیل

## مقدمه

این ریزش مو گاهی همراه با سایر علائم ناشی از افزایش اندروژن دی هیدرو تستوسترون (DHT) نظیر اکنه، سبوره و هیرسوتیسم است [۱]. البته ممکن است علت آن افزایش حساسیت فولیکول های مو به اثرات اندروژن باشد [۲]. نتیجه اثرات اندروژن بر مو، کوتاه شدن دوره انانژن، طولانی شدن فاز تلوزن، کاهش فولیکول های ترمینال و افزایش فولیکول های کرکی<sup>۲</sup> است [۳].

ریزش مو می تواند به دلایل متعددی ایجاد شود، مانند آلوپسی آندروژنیک<sup>۱</sup>، آلوپسی آره آتا، آلوپسی نئوپلاستیک و غیره. شایع ترین فرم ریزش مو، آلوپسی آندروژنیک است که بین ۲۳ تا ۸۷ درصد مردم در جمعیت های مختلف به آن مبتلا هستند.

2. Vellus

1. Androgenetic Alopecia (AGA)

\* نویسنده مسئول:

دکتر بهمن صادقی

نشانی: اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پزشکی، گروه پزشکی اجتماعی.

تلفن: ۸۱۴۵۵۲۲۵ (۲۱) ۹۸+

پست الکترونیکی: dr.sadeghis@arakmu.ac.ir

مشتقات فعال بابونه عبارت‌اند از آلفا بیزابولول<sup>۵</sup> و بیزابولول‌اکسیدهای A و Bisabolol Oxide A (Bα&A)، لوومنول، ماتریسین<sup>۶</sup>، کامازولن و فلاونوئیدهاست<sup>۷</sup> که سبب مهار سیکلواکسیژناز و لیپواکسیژناز، مهار رهایی هیستامین و در نتیجه کاهش تولید پروستاگلاندین‌ها و لوکوترین‌ها می‌شود که این عوامل مدیاتورهای اصلی در ایجاد التهاب هستند [۱۹]. در نتیجه بابونه می‌تواند خاصیت ضدالتهابی داشته باشد [۱۷-۱۵] و از طرفی سبب تسریع تشکیل بافت گرانوتین و تسریع روند ترمیم زخم می‌شود [۱۷].

از آنجا که تاکنون مطالعه‌ای در مورد اثر گیاه بابونه بر عوارض پوستی ماینوکسیدیل انجام نشده است و فرم موضعی آن در درمان بسیاری از بیماری‌های التهابی مورد استفاده قرار گرفته و در یک مقاله هم افزودن غلظت هفت درصد آن به ماینوکسیدیل، ایمن و غیرحساسیت‌زا و بی‌خطر بوده است [۲۰]، بر آن شدیم اثرات تجویز توأم ماینوکسیدیل با غلظت پنج درصد و بابونه هفت درصد را بر عوارض ماینوکسیدیل مورد بررسی قرار دهیم.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی انجام شد. حجم نمونه با فرمول مقایسه دو نسبت در دو گروه محاسبه شد. ۱۰۰ بیمار مرد مبتلا به ریزش موی آندروژنتیک مراجعه کننده به کلینیک پوست بیمارستان ولی عصر اراک بعد از کسب رضایت‌نامه کتبی آگاهانه، طی سال‌های ۱۳۹۵ تا ۱۳۹۷ وارد مطالعه شدند.

بیماران دارای شرایط ورود به مطالعه به طور تصادفی آسان، بر اساس لیست اعداد به دو گروه تقسیم شدند. اعداد زوج به گروه A و اعداد فرد به گروه B تقسیم‌بندی شدند. دو گروه از نظر متغیرهای جمعیت‌شناختی و برخی از عوامل مؤثر بر متغیرهای وابسته مطالعه، نظیر سابقه فامیلی و استعمال دخانیات به صورت فردی همسان شدند.

گروه A از محلول ماینوکسیدیل پنج درصد استفاده کردند و گروه B از ماینوکسیدیل پنج درصد + هفت درصد بابونه استفاده کردند. داروی مورد مصرف در هر گروه به صورت محلولی در شیشه‌های تیره‌رنگ بود که پزشک و بیمار از نوع داروی مورد مصرف بی‌اطلاع بودند و صرفاً داروخانه همکار طرح، از نوع داروی مصرفی مطلع بود. بیماران بر اساس دستورالعمل کتبی هر ۱۲ ساعت یک میلی‌لیتر از دارو را به صورت قطره‌قطره بر روی نقاط مختلف سر چکانده و ماساژ می‌دادند. بیماران در فواصل ماهانه تا شش ماه مراجعه می‌کردند و در هر بار مراجعه متغیرها مورد

شیوع آلوپسی آندروژنیک با افزایش سن به طور ثابت افزایش می‌یابد به نحوی که بیش از ۵۰ درصد مردان زیر ۴۰ سال را درگیر می‌کند [۴]. در این فرم از ریزش مو، ابتدا موهای ناحیه فرونتال و فرونتوپاریتال عقب‌نشینی می‌کنند و سپس موهای ناحیه ورتکس شروع به نازک‌شدن و ریزش کرده که سرانجام موهای ترمینال به موهای نازک تبدیل می‌شوند و سپس می‌ریزند [۵]. ماینوکسیدیل موضعی و فیناستراید خوراکی توسط اداره غذا و داروی ایالات متحده برای درمان ریزش مو آندروژنیک در آقایان تأیید شده است [۳، ۶].

ماینوکسیدیل یکی از مشتقات پیریمیدین است<sup>۳</sup> که در ابتدا به عنوان یک داروی ضد فشار خون قوی تولید و مورد استفاده قرار گرفت ولی شواهد به دست آمده ضمن مصرف، تأثیر آن را بر تحریک رشد فولیکول‌های مو نشان داد و این عارضه جانبی منتهی به استفاده کلینیکی ماینوکسیدیل در درمان آلوپسی آندروژنیک AGA شد [۵].

اگرچه مکانیسم دقیق اثر ماینوکسیدیل در تحریک رشد فولیکول‌های مو به درستی مشخص نشده است، ظاهراً این دارو از طریق طولانی کردن سیکل رشد مو (افزایش مدت زمان انارزن) عمل می‌کند [۸، ۷]. از طرف دیگر ماینوکسیدیل، بازکننده کانال‌های پتاسیم است که سبب هیپرپولاریزاسیون غشای سلولی و متعاقب آن اتساع عروق شده و سبب افزایش اکسیژن‌رسانی و خون‌رسانی به فولیکول‌های مو و افزایش رشد مو می‌شود [۹، ۱۰، ۶، ۲]. اما مصرف این دارو می‌تواند اثرات جانبی نیز به همراه داشته باشد. از شایع‌ترین واکنش‌های جلدی گزارش شده از مصرف موضعی ماینوکسیدیل می‌توان به درماتیت تماسی، خشکی پوست، قرمزی، خارش و پوسته‌ریزی اشاره کرد [۱۲، ۱۱، ۹، ۸، ۶]. همچنین میزان بروز خارش و قرمزی با افزایش غلظت ماینوکسیدیل (از دو به پنج درصد) افزایش معنادار دارد [۱۳].

از این رو گاهی اضافه کردن ترکیبات ضدالتهاب به آن می‌تواند بروز عوارض جانبی را به حداقل برساند. یکی از شایع‌ترین این ترکیبات، استروئید موضعی است، اما مصرف طولانی‌مدت این ترکیبات عوارض خاص خود را داشته و می‌توانند سبب اتروفی پوست، تلاترکتازی، تغییرات رنگدانه‌ای و غیره شوند [۱۴].

بابونه با نام علمی *Matricaria chamomilla*.L یکی از قدیمی‌ترین، پرکاربردترین و مستندترین گیاهان دارویی در جهان است که در درمان التهاب‌های پوستی، مخاطی و بهبود روند ترمیم زخم به کار می‌رود. این گیاه متعلق به تیره کاسنی است که فرآورده‌های حاصل از آن ویژگی‌های درمانی‌ای چون ضدالتهاب، ضد میکروب و آنتی‌اکسیدان بودن، دارند [۱۵-۱۸].

5. A-bisabolol

6. Matricin

7. Flavonoids

3. Piperidinopyrimidine-3-oxyde(2,4diamino-6-)

4. Asteraceae

### یافته‌ها

این مطالعه کار آزمایشی بالینی باهدف تعیین تأثیر افزودن عصاره بابونه به محلول ماینوکسیدیل جهت کاهش عوارض جلدی آن در مردان مبتلا به آلوپسی آندروژنتیک انجام شد. همان‌طور که در **جدول شماره ۱** دیده می‌شود توزیع شدت ریزش مو بر اساس طبقه‌بندی هامیلتون بین دو گروه کنترل و آزمایش با استفاده از آزمون مجذور کای، تفاوت معنی‌داری نشان نداد ( $P \geq 0/05$ ). بر این اساس دو گروه در شروع مطالعه از نظر شدت ریزش مو توزیع یکسان داشتند

آمار توصیفی و تجزیه و تحلیل خصوصیات جمعیت‌شناختی و برخی از متغیرهای مخدوش‌کننده همان‌طور که در **جدول شماره ۲** آمده است، بر اساس آزمون مجذور کای و تست تی گروه‌های مستقل نشان داد بین دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشته است. در **جدول شماره ۲**، تأثیر عوامل جمعیت‌شناختی بر بروز آلوپسی آندروژنتیک بر اساس رگرسیون لجستیک گزارش شده است.

میانگین سن در گروه کنترل  $27/3 \pm 6$  سال و در گروه آزمایش  $27/8 \pm 5$  سال بود که با توجه به آزمون مقایسه میانگین (تی مستقل) اختلاف معنادار آماری وجود نداشت ( $P \geq 0/05$ ). همسان‌سازی بر اساس سن انجام پذیرفته است.

در این مطالعه بین وضعیت تأهل، سن و قد با ریزش مو ارتباط معناداری دیده نشد، اما بین ریزش مو با مدت زمان ریزش، شاخص توده بدنی، سابقه فامیلی (مثبت)، مدت‌زمان ریزش مو و مصرف سیگار ارتباط معنادار آماری دیده شد (**جدول شماره ۲**). بر این اساس دو گروه از نظر وضعیت تأهل، استعمال دخانیات، سابقه فامیلی، میانگین سن، مدت‌زمان ریزش مو، وزن، قد و شاخص توده بدن که ممکن است بر ریزش مو تأثیر داشته باشند، قبل از شروع مطالعه همسان بوده و یکسان شده‌اند ( $P \geq 0/05$ ).

بر اساس این اطلاعات، بین وضعیت تأهل، سن و قد با ریزش مو ارتباط معناداری دیده نشد، اما بین ریزش مو با مدت‌زمان ریزش، شاخص توده بدنی، سابقه فامیلی (مثبت)، مدت‌زمان

بررسی قرار گرفته و مجدداً دارو به بیمار داده می‌شد. در صورت هرگونه تأخیر یا عدم مراجعه نیز پیگیری تلفنی انجام می‌شد.

نحوه تهیه ماینوکسیدیل پنج درصد + بابونه هفت درصد، با توجه به تسهیم نسبت‌های وزنی و درصدی آن‌ها به مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم از محلول ماینوکسیدیل پنج درصد با ۱۴۰ میلی‌گرم از محلول بابونه بود. عصاره بابونه هم از قسمت گل و گیاه و از شهر اردبیل تهیه شد.

برای عصاره‌گیری این محصول، ابتدا گل‌ها در داخل ظرف عصاره‌گیری ریخته شد و هشت برابر وزن گل‌ها، اتانول ۷۰ درصد اضافه شد. بعد از ۴۸ ساعت، حاصل فیلتر شد و بعد از فیلترشدن تغلیظ و به یک‌دهم رسید و سپس میزان آبی جنین عصاره اندازه‌گیری شد که حدود ۵/۶ دهم میلی‌گرم در هر میلی‌لیتر از عصاره بود.

چک‌لیست محقق‌ساز، شامل متغیرهای اصلی مورد مطالعه در این تحقیق عبارت بودند از خارش، اریتم و پوسته‌ریزی که خارش بر اساس معیار VAS از صفر تا ۱۰ ارزیابی می‌شد و پوسته‌ریزی بر اساس مشاوره متخصص پوست، به صورت دارد و ندارد و کم، خفیف، متوسط و شدید ارزیابی شد. اریتم نیز خفیف، متوسط و شدید بر اساس مشاوره پوست قابل ارزیابی بود. شدت و وسعت ریزش مو نیز بر اساس معیار هامیلتون از ۱ تا ۵ توسط متخصص پوست درجه‌بندی شد.

معیارهای ورود به مطالعه در این پژوهش، مردان ۱۸ تا ۴۰ سال مبتلا به ریزش موی آندروژنتیک با شدت ۲ تا ۵ درجه‌بندی هامیلتون و مدت ریزش کمتر از ۱۰ سال بود. معیارهای خروج از مطالعه، استفاده از درمان‌های طبی یا جراحی برای ریزش مو در شش ماه گذشته، سابقه بیماری قلبی و یا مصرف داروهای کاهنده فشار خون، سابقه حساسیت یا مشاهده حساسیت به میتوکسیدیل و یا بابونه هفت درصد بود.

پس از جمع‌آوری داده‌ها و ورود اطلاعات در نسخه ۱۸ نرم‌افزار آماری SPSS با استفاده از آزمون‌های آماری (کای‌دو، تی مستقل، رگرسیون لجستیک) تجزیه و تحلیل آماری صورت گرفت.

جدول ۱. توزیع فراوانی شدت ریزش مو در دو گروه

شدت ریزش مو	گروه کنترل (درصد)	گروه آزمایش (درصد)	P°
درجه ۲	۱۱ (۳۷)	۱۴ (۲۲)	۰/۲۹
درجه ۳	۱۷ (۴۳)	۳۵ (۳۵)	
درجه ۴	۲۰ (۲۰)	۳۱ (۳۱)	
درجه ۵	۶ (۱۰)	۱۲ (۱۲)	
کل	۴۹ (۴۳)	۵۱	

chi-square- Pearson test



جدول ۲. مشخصات جمعیت‌شناختی افراد در دو گروه آزمایش و کنترل و نتایج آزمون کای دو و تی مستقل

متغیر	گروه کنترل (درصد) n=۴۹	گروه آزمایش (درصد) n=۵۱	p <sup>*</sup>
وضعیت تأهل	مجرد	۳۹ (۷۹/۶)	۰/۲۷
	متاهل	۱۰ (۲۰/۴)	
سیگار	می‌کشد	۹ (۱۷/۶)	۰/۸۳
	نمی‌کشد	۴۲ (۸۲/۴)	
سابقه فامیلی	دارد	۳۸ (۷۴/۴)	۰/۸۳
	ندارد	۱۳ (۲۵/۵)	

متغیر	(میانگین ± انحراف معیار)		p <sup>*</sup>
	گروه کنترل (درصد) n=۴۹	گروه آزمایش (درصد) n=۵۱	
سن / سال	۲۷/۳ ± ۵/۰	۲۷/۸ ± ۵/۰	۰/۳۸
مدت‌زمان ریزش مو / ماه	۳۶/۴ ± ۸/۱	۳۷/۱ ± ۵/۶	۰/۱۸
وزن	۷۵/۱ ± ۱۱/۴	۷۷/۲ ± ۱۲/۳	۰/۲۴
قد	۱۷۶/۸ ± ۷/۴	۱۷۵/۲ ± ۶/۱	۰/۶۴
شاخص توده بدن (قد × قد / وزن)	۲۲/۸ ± ۳/۲	۲۵/۱ ± ۳/۸	۰/۰۷



\*chi-square-Fisher's exact test

\*\* Independent-Samples t-test

آزمایش کاهش اریتم معنی‌دار بود؛ به عبارت دیگر افزودن بابونه به محلول ماینوکسیدیل منجر به کاهش عوارض و به‌ویژه اریتم شده است.

### بحث

در این مطالعه کارآزمایی بالینی، ۱۰۰ نفر مرد مبتلا به آلوپسی آندروژنیک در دو گروه آزمایش (۵۱ نفر) و کنترل (۴۹ نفر) به مدت شش ماه درمان و پیگیری شدند. بیشتر داوطلبان از نظر شدت ریزش مو در طبقه‌بندی درجه سه هامیلتون بودند. و تأهل، وزن و قد به‌تنهایی بر ریزش مو مؤثر نبودند، اما افزایش سن، به‌ویژه از ۳۰ سالگی به بعد، نسبت شانس ریزش مو را زیاد می‌کرد. همچنین شاخص توده بدنی بالاتر از ۲۵ (اضافه‌وزن)، سابقه فامیلی ریزش مو و سیگار کشیدن با نسبت خطر بالاتری از ریزش مو همراه بود.

در هر دو گروه تحت درمان با ماینوکسیدیل به‌تنهایی (کنترل) و ماینوکسیدیل به همراه بابونه (مداخله) در طی شش ماه پیگیری پوسته‌ریزی و خارش به‌تدریج روند کاهشی داشت. اما اریتم در گروه کنترل سیر تصاعدی داشت، در حالی که در گروه آزمایش اریتم نیز روند کاهشی داشت.

ریزش مو و مصرف سیگار ارتباط معنادار آماری دوطرفه دیده شد (جدول شماره ۳).

همان‌طور که در جدول شماره ۴ دیده می‌شود در پایان ماه دوم در گروه بیماران تحت درمان با محلول ترکیبی ماینوکسیدیل و بابونه، اریتم و پوسته‌ریزی و خارش نسبت به بیماران که تنها از محلول ماینوکسیدیل استفاده می‌کردند کمتر گزارش شده است که این تفاوت بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P \leq 0/05$ ). این اختلاف در پایان ماه چهارم و ششم نیز دیده شد.

همان‌طور که در جدول شماره ۴ دیده می‌شود در پایان ماه دوم در گروه بیماران تحت درمان با محلول ترکیبی ماینوکسیدیل و بابونه، خارش کاهش آماری معنی‌داری داشت، اما پوسته‌ریزی و اریتم تفاوت نداشت، اما در پایان ماه چهارم و ششم هر سه عارضه پوستی در گروه آزمایش کمتر از گروه کنترل بود.

عدد P بین گروه‌ها نشان می‌داد به مرور زمان هر سه عارضه در هر دو گروه کاهش یافته و عدد P درون گروهی نیز نشان‌دهنده این واقعیت است که دو عارضه پوسته‌ریزی و خارش در هر دو گروه کنترل و آزمایش با گذشت زمان کاهش معنی‌دار پیدا کرده است. اما کاهش اریتم در گروه کنترل معنی‌دار نبود، ولی در گروه

جدول ۳. ارتباط یک طرفه و چندطرفه آلپوسی آندروژنیک و عوامل خطر جمعیت‌شناختی

تعداد کل	Multivariate OR (95% CI)	Univariate OR (95% CI)	تعداد	متغیر
۱۰۰	۱/۰	۱/۰	۲۸	۱۸-۲۵ سال
	(۰/۷۸، ۳/۳۶) ۱/۶۱	(۰/۷۴، ۲/۹۴) ۱/۴۸	۴۱	۲۶-۳۰
	(۱/۵۶، ۲/۵۹) ۲/۲۰*	(۱/۵۰، ۳/۱۴) ۲/۰۳*	۱۷	۳۵-۳۰
	(۲/۶۰، ۴/۷۱) ۳/۳۳*	(۱/۵۶، ۵/۳۳) ۳/۱۴*	۱۴	۳۶-۴۰
۱۰۰	۱/۰	۱/۰	۷	۴۰-۵۰ کیلوگرم
	(۰/۷۹، ۲/۱۹) ۱/۶۲	(۰/۸۵، ۲/۲۷) ۱/۳۳	۱۸	۵۱-۶۰
	(۰/۳۳، ۱/۱۶) ۰/۶۶	(۰/۴۰، ۱/۳۴) ۰/۶۰	۲۳	۶۱-۷۰
	(۰/۵۷، ۱/۵۹) ۰/۸۵	(۰/۶۶، ۱/۸۵) ۱/۳۸	۱۸	۷۱-۸۰
	(۰/۰۶، ۳/۰۰) ۰/۷۸	(۰/۳۸، ۸/۴۹) ۱/۶۰	۲۶	۸۱-۹۰
	(۰/۵۵، ۲/۷۱) ۱/۴۰	(۰/۷۸، ۳/۵۰) ۱/۶۵	۸	۹۱ و بیشتر
۱۰۰	۱/۰	۱/۰	۱۱	۱۵۱-۱۶۰
	(۰/۸۸، ۱/۸۳) ۱/۴۵	(۱/۰۴، ۱/۷۵) ۱/۶۵	۲۹	۱۶۱-۱۷۰
	(۰/۴۳، ۳/۶۶) ۱/۲۶	(۰/۴۴، ۲/۲۲) ۱/۲۰	۲۸	۱۷۱-۱۸۰
	(۰/۵۱، ۳/۷۲) ۱/۳۸	(۰/۵۷، ۲/۴۶) ۱/۴۰	۱۴	۱۸۱-۱۹۰
۱۰۰	(۱/۲۸، ۱/۸۶) ۱/۲۸	(۱/۴۷، ۲/۴۸) ۱/۵۶	۸	۱۹۱-۲۰۰
	(۰/۹۸، ۱/۳۲) ۱/۱۱	(۰/۷۴، ۱/۱۴) ۱/۱۰	۴۸	۱۸-۲۵
	(۰/۹۶، ۱/۲۹) ۱/۱۰*	(۱/۲۰، ۱/۸۹) ۱/۱۳	۳۱	۲۵-۳۰
۱۰۰	(۲/۶۰، ۴/۷۱) ۳/۰۳*	(۱/۲۶، ۴/۰۳) ۳/۰۰*	۲۱	۳۱ و بالاتر
	۱/۰	۱/۰	۸۴	ندارد
۱۰۰	(۲/۵۳، ۴/۹۶) ۳/۱۶	(۲/۴۴، ۴/۹۰) ۳/۱۰*	۱۶	دارد
	۱/۰	۱/۰	۲۹	نداد
۱۰۰	(۲/۰۸، ۵/۱۷) ۲/۵۸	(۲/۰۳، ۴/۹۲) ۲/۲۴*	۷۱	دارد
	۱/۰	۱/۰	۷۸	مجرد
۱۰۰	(۰/۵۱، ۳/۷۲) ۱/۳۸	(۰/۵۷، ۳/۴۶) ۱/۴۰	۲۲	متاهل



Meaningful statistical differences  $p \leq 0.05$ . Odds ratios (OR) and 95% Confidence Intervals (CI)

توده بدنی بالاتر از ۲۴ کیلوگرم بر متر مربع، با خطر بالاتر آلپوسی مردانه همراه است [۲۲، ۲۱] که با مطالعه ما در این زمینه هم‌خوانی دارد.

مطالعه ماتیلاین و همکاران شروع زودرس آلپوسی آندروژنیک در زنان را به عنوان یک شاخص مهم مقاومت به انسولین دانسته است و با این مکانیسم نتیجه‌گیری کرده است که بالا بودن شاخص توده بدن هم با بالا رفتن مقاومت به انسولین همراه است و بدین صورت آلپوسی و بالا بودن شاخص توده بدنی مرتبط خواهند بود [۲۳].

هم‌راستا با نتایج تحقیق ما، در مطالعات متعددی نیز اشاره

مقایسه گروه تحت درمان با ماینوکسیدیل به تنهایی (کنترل) و ماینوکسیدیل به همراه بابونه (آزمایش) در طی شش ماه نیز نشان داد که افزودن بابونه به محلول ماینوکسیدیل منجر به کاهش عوارض جلدی پوسته‌ریزی، خارش و اریتم می‌شود و این کاهش با گروه کنترل تفاوت آماری معنی‌دار داشت.

در مطالعه یانگ و همکاران در سال ۲۰۱۴ نیز ۱۸۹ مرد با آلپوسی آندروژنیک و با میانگین سنی ۳۰ سال مورد بررسی قرار گرفتند و مشخص شد که در آلپوسی آندروژنیک شدید (درجه چهار و پنج)، با شاخص توده بدنی بالاتر و آلپوسی متوسط (درجه دو و سه)، با شاخص توده بدنی کمتر همراه بود. که بعد از تطبیق چندگانه و حذف اثر مخدوش‌کننده‌ها مشخص شد که شاخص



جدول ۴. مقایسه عوارض پوستی در ماه دوم، چهارم و ششم به تفکیک زمان در دو گروه از آزمون آنالیز تکرار متواتر (GLM Repeated Measures analyzes groups) و آزمون کای دو

متغیر	گروه	ماه دوم (درصد)		ماه چهارم (درصد)		ماه ششم (درصد)		P*	عدد P** بین دو گروه
		ندارد	دارد	ندارد	دارد	ندارد	دارد		
پوسته‌ریزی	گروه کنترل	۲۶ (۵۳)	۲۳ (۴۷)	۲۲ (۴۴/۸)	۲۷ (۶۵/۲)	۱۸ (۳۶/۴)	۳۱ (۶۳/۳)	۰/۰۲۱	۰/۰۰۱
	گروه آزمایش	۱۶ (۳۱/۳)	۳۵ (۶۸/۷)	۱۱ (۲۱/۵)	۴۰ (۷۹/۵)	۶ (۱۱/۸)	۴۵ (۸۸/۲)	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱
		۰/۱۱		۰/۰۱		۰/۰۰۱			
خارش	گروه کنترل	۲۳ (۴۷)	۲۶ (۵۳)	۲۰ (۴۰/۸)	۲۹ (۵۹/۲)	۱۷ (۳۴/۴)	۳۲ (۷۵/۳)	۰/۰۴۰	۰/۰۰۱
	گروه آزمایش	۱۰ (۱۹/۶)	۴۱ (۷۹/۴)	۸ (۱۵/۷)	۴۳ (۸۶/۳)	۵ (۹/۸)	۴۶ (۹۰/۲)	۰/۰۲۲	۰/۰۰۱
		۰/۰۰۳		۰/۰۰۵		۰/۰۰۲			
لریم	گروه کنترل	۹ (۱۷/۴)	۴۰ (۸۱/۶)	۱۴ (۲۸/۶)	۳۵ (۷۱/۴)	۱۶ (۳۲/۶)	۳۳ (۶۷/۴)	۰/۰۹۱	۰/۰۰۱
	گروه آزمایش	۸ (۱۵/۷)	۴۳ (۸۶/۳)	۳ (۵/۹)	۴۸ (۹۶/۱)	۲ (۳/۹)	۴۹ (۹۶/۱)	۰/۰۳۱	۰/۰۰۱
		۰/۰۷۲		۰/۰۰۲		۰/۰۰۰۱			



\*Tests of Within-Subjects Effects

\*\*Tests of Between-Subjects Effects

\*\*\*Chi-square-Fisher's exact test

همین علت استفاده از آن‌ها محدود است [۱۴].

هم‌راستا با نتایج تحقیق ما در خصوص نقش ترمیمی و ضدالتهابی بابونه، هارتمن و همکاران با انجام مطالعه خود به این نتیجه رسیدند که زخم‌هایی که با روغن گیاهی بابونه درمان شدند، نسبت به بیماران تحت درمان متداول، روند ترمیمی و طول مدت درمان در آن‌ها سریع‌تر بوده است [۱۹] گلوانیا و همکاران نیز، کمپرس بابونه را در کاهش مساحت زخم ناحیه خالکوبی در مقایسه با دارونما مؤثرتر دانسته‌اند [۲۰].

در مطالعه پاتزلت و همکاران پماد جلدی حاوی بابونه در درمان اتوپیک درماتیت به کار رفته [۲۵] و در مطالعه اشویگر و همکاران برای کاهش التهاب کف سر، بعد از کاشت موز شامپوی حاوی بابونه استفاده شده است [۱۶]. در یک مطالعه دیگر نیز اثرات آنتی‌آلرژیک بابونه مورد بررسی و تأیید قرار گرفته است [۱۵].

در مطالعه سمنا و همکاران برای درمان ضایعات پوستی حاصل از حشره‌بند (Paederus Spp)، گیاهانی مورد بررسی قرار گرفتند که دارای اثرات ضدالتهاب، ضدباکتری و ضدقارچ باشند تا بتوانند علاوه بر رفع التهاب، از ایجاد عفونت‌های ثانویه که عامل گسترش ضایعات و تأخیر در بهبود آن‌هاست جلوگیری کنند و باعث تسریع روند بهبود عارضه شوند. بدین منظور گیاهان بابونه و میرانتخاب شدند. عصاره اتانولی بابونه و تتور میر جهت ساخت فرآورده‌ها تهیه شدند.

در این مطالعه با توجه به عوارض سوزش و خارش شدید حاصل

شده است که آلرژیک یا طاسی تیپ مردانه جزء شایع‌ترین بیماری‌های پوست که دو عامل آندروژن و ژنتیک در به‌وجودآوردن آن مؤثر هستند [۲۴].

همچنین در بسیاری از مطالعات آمده است که آلرژیک آندروژنیک یک پدیده مینیاتوری‌زایش پیش‌رونده موهای ترمینال است که در مردان و زنان با افزایش سن اتفاق می‌افتد [۱۴].

ماینوکسیدیل مشتق، پیریمیدینی است که با اتساع عروق محیطی سبب افزایش خون‌رسانی به فولیکول‌های مو و افزایش جریان خون پاپیلای درمی می‌شود [۱۵]. از طرف دیگر ماینوکسیدیل، فولیکول مو در فاز تلوزن را تحریک می‌کند و آن را به طرف آنژن سوق می‌دهد و محققان دیگری نشان دادند که ماینوکسیدیل کانال پتاسیمی را باز می‌کند و باعث رشد مستقیم مو می‌شود [۱۷]. به‌موازات این، اثرات فارماکولوژیک مشابه هر داروی دیگری، عوارضی نیز در پی خواهد داشت که شایع‌ترین عوارض آن مربوط به عوارض جلدی و از همه مهم‌تر خارش، اریتم و پوسته‌ریزی است که می‌تواند به صورت درماتیت تماس تحریکی، درماتیت تماسی آلرژیک یا تشدید سبورئیک درماتیت نمایان شود [۳، ۶، ۹، ۱۱، ۱۲].

برای کاهش عوارض جانبی ماینوکسیدیل می‌توان از داروهای ضدالتهابی استفاده کرد که شایع‌ترین آن‌ها استروئیدهای موضعی است که در کاهش علائم خارش التهاب و پوسته‌ریزی بسیار کمک‌کننده است، اما در مصرف طولانی‌مدت عوارضی از جمله آتروفی پوست، تلانژکتازی، اختلالات رنگدانه‌ای ایجاد می‌کند. به

## ملاحظات اخلاقی

### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مطالعه با کد اخلاق IR.ARAKMU.REC.1395.456 در کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک و کد ثبت کارآزمایی بالینی 2017042420258N41 به ثبت رسیده است.

### حامی مالی

این مقاله حامی مالی نداشته است.

### مشارکت نویسندگان

تمامی نویسندگان معیارهای استاندارد نویسندگی بر اساس پیشنهادات کمیته بین المللی ناشران مجلات پزشکی را دارا بودند و به یک اندازه در نگارش مقاله سهیم بودند.

### تعارض منافع

نویسندگان تصریح می کنند هیچ گونه تضاد منافی در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان این طرح تحقیقاتی بر خود لازم می دانند از مساعدت و یاری مالی معاونت محترم تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی اراک و همچنین از مدیریت محترم شرکت داروسازی بهورزان تقدیر و تشکر کنند.

از مصرف فراورده موضعی حاوی بابونه ۳/۵ درصد، این فراورده از مطالعه حذف شد و علت آن را نیز وجود تراکم و غلظت بالای آپی ژنین دانستند. دلایل احتمالی تفاوت نتایج به دست آمده با مطالعه ما، شاید مرتبط با عدم کورسازی، حجم نمونه پایین و از همه مهم تر، غلظت ۳/۵ درصد بابونه به کار رفته است [۲۱].

اما تاکنون مطالعه‌ای در مورد اثرات ضدالتهابی بابونه بر عوارض جلدی ماینوکسیدیل انجام نشده است. تنها یک مطالعه توسط صمدی و همکاران در سال ۱۳۹۴ انجام شده است که در آن مطالعه، بی خطری محلول ترکیبی ماینوکسیدیل پنج درصد و بابونه هفت درصد مورد بررسی قرار گرفت؛ به این صورت که ترکیب ماینوکسیدیل پنج درصد و بابونه هفت درصد را بر روی پوست ساعد ۱۵ داوطلب سالم مالیده و پارامترهایی از جمله میزان تبخیر آب از اپیدرم، رطوبت لایه شاخی، pH، محتوای ملانین و هموگلوبین مورد بررسی قرار گرفت. این پارامترها قبل از مطالعه و یک هفته بعد از مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه ایمن بودن (بی خطری) محلول ترکیبی ماینوکسیدیل پنج درصد و بابونه هفت درصد نشان داده شد [۲۰].

در اکثر مطالعات انجام شده، هم راستا با تحقیق ما، ذکر شده است که بابونه یکی از داروهای گیاهی است که در طب سنتی به علت خواص گوناگون مورد توجه است. اجزای اصلی آن شامل آلفابیزابولول، بیزابولول اکساید، اسپیرو واتر، کامازولین و فلاونوید است [۱۹]. بیزابولول در کاهش التهاب و تب و در بهبود زخم مؤثر است و همچنین اثرات ضد درد دارد و فلاونوئید اثرات ضدالتهابی و آرام بخشی دارد [۱۷-۱۵]. بابونه به صورت وسیع در دنیا استفاده می شود و جزء فهرست دارویی ۲۱ کشور جهان است و به صورت استعمال داخلی و خارجی در درمان زخم‌ها، آگزماها، سوختگی‌ها، ماستیت، تحریک پوستی و دردهای رماتیسمی استفاده می شود [۲۴].

## نتیجه گیری

از آنجا که در درمان آلوپسی اندروژنتیک، عوارض جانبی ماینوکسیدیل در بعضی از موارد بیمار را از ادامه درمان منصرف می کند، به نظر می رسد تجویز هم زمان عصاره بابونه هفت درصد منجر به کاهش شدت و مدت عوارض جلدی محلول ماینوکسیدیل پنج درصد در درمان آلوپسی اندروژنتیک مردان می شود. بنابراین همراهی بیمار در ادامه درمان افزایش یافته و نهایتاً شانس درمان آلوپسی نیز زیاده تر خواهد شد.

پیگیری شش ماهه طولانی جزء محدودیت های مطالعه بود و مسئله داده های از دست رفته با افزایش حجم نمونه، احتساب سایش ۳ درصد و پیگیری تلفنی، کاهش یافت. جهت کاهش بایاس داوطلب از توجیه بیماران و ورود آگاهانه و تخصیص تصادفی استفاده شد. از آنجایی که عوارض ماینوکسیدیل در بعضی از موارد بیمار را از ادامه درمان منصرف می کند، جهت کاهش سوگیری نیز از کورسازی دوطرفه استفاده شد.

## References

- [1] Otberg N, Shapiro J. Hair growth disorders. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
- [2] Shin HS, Won CH, Lee SH, Kwon OS, Kim KH, Eun HC. Efficacy of 5% minoxidil versus combined 5% minoxidil and 0.01% tretinoin for male pattern hair loss: A randomized, double-blind, comparative clinical trial. *Am J Clin Dermatol*. 2007; 8(5):285-90. [DOI:10.2165/00128071-200708050-00003] [PMID]
- [3] Hoffmann R. Steroidogenic isoenzymes in human hair and their potential role in androgenetic alopecia. *Dermatology*. 2003; 206(2):85-95. [DOI:10.1159/000068475] [PMID]
- [4] Matilainen V, Laakso M, Hirsso P, Koskela P, Rajala U, Keinänen-Kiukaanniemi S. Hair loss, insulin resistance, and heredity in middle-aged women. A population-based study. *J Cardiovasc Risk*. 2003; 10(3):227-31. [DOI:10.1097/01.hjr.0000070200.72977.c6] [PMID]
- [5] Su LH, Chen TH. Association of androgenetic alopecia with smoking and its prevalence among Asian men: A communitybased survey. *Arch Dermatol*. 2007; 143(11):1401-6. [DOI:10.1001/archderm.143.11.1401] [PMID]
- [6] Varothai S, Bergfeld WF. Androgenic alopecia: An evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol*. 2014; 15:217-30. [DOI:10.1007/s40257-014-0077-5] [PMID]
- [7] Hoffmann R, Happle R. Current understanding of androgenetic alopecia. Part II: Clinical aspects and treatment. *Eur J Dermatol*. 2000; 10(5):410-7.
- [8] Svehlikova V, Repack M. Apigenin chemotypes of matricaria chamomilla L. *Biochem Syst Ecol*. 34(8):654-7. [DOI:10.1016/j.bse.2006.02.002]
- [9] Salamon I. Chamomile biodiversity of the essential oil qualitative-quantitative characteristics. *Innovations in chemical biology*. Dordrecht: Springer Press; 2009. [DOI:10.1007/978-1-4020-6955-0\_7]
- [10] Srivastava JK, Pandey M, Gupta S. Chamomile, a novel and selective COX-2 inhibitor with anti-inflammatory activity. *Life Sciences*. 2009; 85(19-20):663-9. [DOI:10.1016/j.lfs.2009.09.007] [PMID] [PMCID]
- [11] Yang CC, Hsieh FN, Lin LY, Hsu CK, Sheu HM, Chen W. Higher body mass index is associated with greater severity of alopecia in men with male-pattern androgenetic alopecia in Taiwan: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70(2):297-302. [DOI:10.1016/j.jaad.2013.09.036] [PMID]
- [12] Matilainen V, Koskela P, Keinänen-Kiukaanniemi S. Early androgenetic alopecia as a marker of insulin resistance. *The Lancet*. 2000; 356(9236):1165-6. [DOI:10.1016/S0140-6736(00)02763-X]
- [13] Ellis JA, Harrap SB. The genetics of androgenetic alopecia. *Clinics in dermatology*. 2001; 19(2):149-54. [DOI:10.1016/S0738-081X(00)00125-5]
- [14] D'Amico AV, Roehrborn CG. Effect of 1 mg/day finasteride on concentrations of serum prostate-specific antigen in men with androgenic alopecia: A randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2007; 8(1):21-5. [DOI:10.1016/S1470-2045(06)70981-0]
- [15] Han JH, Kwon OS, Chung JH, Cho KH, Eun HC, Kim KH. Effect of minoxidil on proliferation and apoptosis in dermal papilla cells of human hair follicle. *J Dermatol Sci*. 2004;34(2):91-8. [DOI:10.1016/j.jdermsci.2004.01.002] [PMID]
- [16] Kwack MH, Kang BM, Kim MK, Kim JC, Sung YK. Minoxidil activates  $\beta$ -catenin pathway in human dermal papilla cells: A possible explanation for its anagen prolongation effect. *J Dermatol Sci*. 2011; 62(3):154-9. [DOI:10.1016/j.jdermsci.2011.01.013] [PMID]
- [17] Iino M, Ehama R, Nakazawa Y, Iwabuchi T, Ogo M, Tajima M, et al. Adenosine stimulates fibroblast growth factor-7 gene expression via adenosine A2b receptor signaling in dermal papilla cells. *J Invest Dermatol*. 2007; 127(6):1318-25. [DOI:10.1038/sj.jid.5700728] [PMID]
- [18] Liza O Donnell, Kirsten M. Sturgeon and spermatogenesis. *Endocr rev*. 2001; 22(3):289-318. [DOI:10.1210/er.22.3.289] [PMID]
- [19] Hartman D, Coetzee JC. Two us practitioners experience of using essential oil for wound care. *J Wound Care*. 2002; 11(8):317-20. [DOI:10.12968/jowc.2002.11.8.26432] [PMID]
- [20] Glowania HJ, Raulin C, Swoboda M. [Effect of chamomile on wound healing - a clinical double blind study (German)]. *Z Hautkr*. 1987; 62(17):1267-71.
- [21] Morteza Semnani K, Saeidi M, Azadbakht M, Rohanifard S. Evaluation of herbal gel from chamomile and myrrh on paederus dermatitis. *J Med Plants*. 2002; 2(5):31-41.
- [22] Bernatoniene J, Masteikova R, Davalgiene J, Peciura R, Gauryliene R, Bernatoniene R, et al. Topical application of Calendula officinalis (L.): Formulation and evaluation of hydrophilic cream with antioxidant activity. *J Med Plant Res*. 2011; 5(6):868-77.
- [23] Panahi Y, Sharif MR, Sharif A, Beiraghdar F, Zahiri Z, Amirchoopani G, et al. A randomized comparative trial on the therapeutic efficacy of topical aloe vera and calendula officinalis on diaper dermatitis in children. *Sci World J*. 2012; 2012:810234. [DOI:10.1100/2012/810234] [PMID] [PMCID]
- [24] Mckey DL, Blumberg JB. A review of the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (*Matricaria recutita* L.). *Phytother Res*. 2006; 20(7):519-30. [DOI:10.1002/ptr.1900] [PMID]
- [25] Patzelt-Wenzler R, Ponce-Pöschl E. Proof of efficacy of Kamillosan(R) cream in atopic eczema. *Eur J Med Res*. 2000; 5(4):171-5.

