

فرمولاسیون ژل موضعی بابونه و میر و مطالعه مقدماتی اثرات آن بر ضایعات پوستی حاصل از حشره‌بند (*Paederus Spp.*)

کتایون مرتضی سمنانی^{۱*}، محمد آزادبخت^۲، مجید سعیدی^۳، سمیه روحانی فرد^۴

۱-استادیار گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲-دانشیار گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۳-استادیار گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۴-دکتر داروساز

*آدرس مکاتبه: ساری، صندوق پستی: ۸۶۱-۴۸۱۷۵، دانشکده داروسازی ساری تلفن: ۳۲۵۹۸۰۲.

نمابر: ۳۲۵۴۰۶۰

پست الکترونیک: semnani_k@yahoo.co.uk

چکیده

در این مطالعه برای درمان ضایعات پوستی حاصل از حشره‌بند (*Paederus Spp.*)، گیاهانی مورد بررسی قرار گرفتند که دارای اثرات ضد التهاب، ضد باکتری و ضد قارچ باشند تا بتوانند علاوه بر رفع التهاب از ایجاد عفونتهای ثانویه که عامل گسترش ضایعات و تأخیر در بهبود آنها می‌باشد جلوگیری نمایند و باعث تسریع روند بهبود عارضه گردند. بدین منظور گیاهان بابونه و میر انتخاب شدند. عصاره اتانولی بابونه و تنتور میر جهت ساخت فرآورده‌ها تهیه گردیدند. استاندارد کردن عصاره بابونه و فرآورده‌های آن به روش HPLC بر اساس آپی‌ژنین، و تأیید حضور مواد مؤثر در میر و فرآورده‌های آن به وسیله کروماتوگرافی لایه نازک و GC/MS انجام گرفت. فرمولاسیون‌های مختلف از بابونه و میر تهیه گردید. مطالعات پایداری فیزیکی فرآورده (در سه دمای ۴، ۲۵ و ۴۰ درجه سانتی‌گراد) و کنترل میکروبی نیز انجام شد. اثر ژل‌های تهیه شده و دارونما بر روی افراد مبتلا به درماتیت پدروس در مقایسه با گروه شاهد با استفاده از نمونه‌گیری تصادفی بررسی گردید. مقدار آپی‌ژنین در عصاره بابونه $0/62 \pm 3/61$ میلی‌گرم به ازای هر گرم عصاره خشک تعیین شد. حدود ۹۹/۳۱ درصد و ۹۵/۹۱ درصد از آپی‌ژنین عصاره به ترتیب در فرآورده‌های حاوی بابونه و بابونه - میر تعیین مقدار گردید. در این مطالعه با توجه به عوارض سوزش، خارش و التهاب، تسکین درد، التیام ضایعه، پیشگیری از عفونت و خشک شدن ضایعه) در مقایسه با دارونما بود ($P < 0/001$). این در حالی است که ژل حاوی بابونه ۳/۵ درصد - میر ۱ درصد و ژل میر ۲ درصد تنها تفاوت معنی‌داری در میزان کاهش التهاب و جلوگیری از عفونت محل ضایعه در مقایسه با دارونما نشان دادند. همچنین با توجه به زمان بهبود ضایعه و میزان بروز عوارض می‌توان ژل میر ۱ درصد را به عنوان یک فرآورده مناسب در درمان ضایعات پوستی حاصل از حشره‌بند معرفی نمود.

کل واژگان: ژل، بابونه، میر، درماتیت، پدروس



تا سال ۱۹۹۰ بیش از ۳۰ نوع ترکیب دارویی برای درمان درماتیت خفی مورد استفاده قرار گرفته است.

با وجود این هنوز دارویی با اثر قطعی و اختصاصی بر روی این عارضه وجود ندارد. بنابراین تمام شیوه‌های درمانی بر تخفیف و تعدیل آن استوار می‌باشد. در بین روش‌های درمانی مختلف که تا به حال به کار برده شده‌اند اقداماتی مانند پاک کردن و یا خنثی نمودن اثر سم از روی پوست در همان مراحل اولیه تماس مؤثرتر بوده است. از آنجا که اکثر مردم غالباً از زمان و مکان تماس با سم آگاه نمی‌باشند لذا اغلب بیماران بعد از بروز علائم متوجه آلودگی خود می‌گردند و در نتیجه شانس انتقال سم به وسیله انگشتان آلوده به دیگر نقاط بدن به خصوص چشم‌ها افزایش می‌یابد [۵]. ثابت شده است که فرآورده‌های روغنی و چرب و زیکول‌زایی را توسعه می‌دهند و وضعیت زخم را بدتر می‌نمایند. شستشوی محل ابتلا با آب و صابون در مرحله تحریک موضعی، بعد از تأثیر سم شستن با آب و صابون اثری ندارد. Armstrong & Winfield استفاده از کمپرس مرطوب و کرم‌های استروئیدی را در ابتدای مرحله و زیکولی پیشنهاد نمودند، آنها معتقد هستند در درماتیت‌های بسیار شدید که احتیاج به بستری شدن بیمار باشد استروئیدهای سیستمیک تا حدودی دوره درمان را کوتاه خواهند نمود [۵]. استفاده از کرم‌های استروئیدی و آنتی‌هیستامین در کاهش شدت علائم و جلوگیری از خارش که سبب عفونت ثانویه نیز خواهد شد، مناسب تشخیص داده شده است [۲].

در صورت بروز عارضه حداقل در ۴۸ ساعت اول باید از خاراندن محل ضایعه خودداری شود. تجویز لوسیون کالامین و الکل سفید نیز در مواردی مؤثر خواهد بود [۱]. در صورت آلودگی ثانویه مصرف آنتی‌بیوتیک می‌تواند مفید واقع شود اما در

خانواده استافیلینیده (Staphylinidae) در انگلیس به Rovebeetles (سوسک‌های سرگردان) معروف بوده و گاهی به علت داشتن بال‌های کوتاه، آنها را Brachyptera می‌نامند. با وجود جنبه‌های بسیار مفید حشرات خانواده استافیلینیده، عمده ترین عاملی که سبب جلب توجه این ناقلین و به خصوص جنس پدروس، از لحاظ پزشکی شده است، عوارض پوستی و چشمی ناشی از سم پدیرین موجود در برخی از گونه‌های آن می‌باشد. به دلیل حالت و شکل ضایعه که به صورت خفی ظاهر می‌گردد، به آن درماتیت خفی یا درماتیت پدروس گفته می‌شود. در استان مازندران با توجه به این که شرایط آب و هوایی معتدل می‌باشد، پدروس‌های بالغ در زمستان به خواب زمستانی فرو می‌روند و در بهار سال بعد با گرم شدن هوا از پناهگاه‌های خود خارج شده و مبادرت به جفت‌گیری می‌نمایند. در ماه‌های مرداد و شهریور، جمعیت پدروس‌ها افزایش می‌یابد [۶-۱].

گونه‌های پدروس موجود در شمال ایران عبارتند از: *P. pitschmanni*, *Paederus fuscipes* Curt. از *P. riparius* L. *P. spectabilis* Kratz, Bershaner و *P. littoralis* Grav [۱، ۲]. در استان‌های گیلان و مازندران در محاورات محلی از اسامی نظیر دراکولا، بند، تله‌گز و زرتاخ بوتار برای این حشره استفاده می‌گردد [۲].

مواردی از اپیدمی درماتیت پدروس در اوگاندا، گینه، نیجریه، بخش‌های شمالی استرالیا، سری‌لانکا، ترکیه، چین و شهرهای جنوبی ایران گزارش شده است [۱۴-۷]. همچنین اپیدمی مشابهی در ماه می سال ۱۹۹۳، در انتهای فصل بارانی در کنگو و در سال ۱۹۹۴ در طی فصل بارانی به خصوص در ماه‌های آوریل و میدر برزیل مشاهده شده است [۱۵، ۱۶].



ایزوپروپیل الکل، هگزان، کلروفرم، آپی ژنین استاندارد، پتاسیم فسفات منوبازیک، استونیتریل، تولوین، پروپیلن گلیکول، پلی اتیلن گلیکول ۲۰۰ و ۴۰۰، گلیسرین، کربوپول ۹۳۴P و تری اتانول آمین خریداری شده از شرکت مرک (Merck) آلمان استفاده گردید. مدل دستگاه HPLC: Knauer RF-10AXL، پمپ مدل K-1001، دکتور: UV مدل K-2600، $\lambda = 270 \text{ nm}$ ستون: C₁₈-Silica X10 به طول ۲۵۴/۶mm و اندازه ذره ای ۱۰µm. مدل دستگاه گازکروماتوگراف: Hewlett Packard 6890، ستون مویینه DB-5: طول ۳۰ متر، قطر داخلی ۰/۲۵ میلی متر و ضخامت لایه ۰/۲۵ میکرومتر، برنامه حرارتی: دمای ابتدایی ۶۰ درجه سانتی گراد، دمای انتهایی ۲۲۰ درجه سانتی گراد و گرادیان حرارتی ۴ درجه سانتی گراد در دقیقه، دمای اطاقک تزریق: ۲۲۰ درجه سانتی گراد، گاز حامل: هلیوم، سرعت حرکت گاز: ۲ میلی لیتر در دقیقه، مدل دستگاه طیف نگار جرمی: Hewlett Packard 6890Mass، ولتاژ یونیزاسیون: ۷۰ الکترون ولت، مد یونیزاسیون: EI، دمای منبع یونیزاسیون: ۲۲۰ درجه سانتی گراد.

بابونه توسط خرده نگاری در زیر میکروسکوپ تایید و میر توسط دو تست رنگی شناسایی شد. عصاره اتری خشک شده میر در مجاورت برم بنفش رنگ می شود. همچنین اگر به ۰/۱ گرم میر، ۱ میلی لیتر اسید سولفوریک ۶ نرمال و سپس کریستال های وانیلین افزوده گردد به علت وجود سزکویی ترپن ها در آن، محلول به رنگ قرمز در می آید [۱۹].

عصاره گیری از بابونه به روش پرکولاسیون انجام شد: ۱۰۰ گرم از گل های خشک شده بابونه پس از پودر شدن در پرکولاتور قرار گرفت، به طوری که بیش از دو سوم آن را اشغال نماید. این پودر با ۶۰۰ میلی لیتر اتانول ۷۰ درجه مرطوب گردید و ۴۸ ساعت باقی ماند تا حلال را به خود جذب نماید. سپس با

صورت تمیز نگه داشتن سطح زخم و یا شستشوی آن با مواد آنتی سپتیک مانند الکل نیازی به استفاده از آن نخواهد بود [۲].

طب جدید در کنار مزایای بسیار، خطرات و عوارضی را نیز در کنار خود به ارمغان آورده است. در حالی که بسیاری از گیاهان دارویی به دلیل همراه بودن آنها با مواد دیگر پیوسته از یک حالت تعادل بیولوژیک برخوردار بوده لذا در بدن انباشته نشده و اثرات جانبی خطرناکی به بار نمی آورند. به علاوه به کارگیری گیاهان دارویی به عنوان یک منبع درآمد ملی بسیار حایز اهمیت می باشد، لذا برای درمان ضایعات پوستی حاصل از بند از بابونه و میر به علل زیر استفاده گردید:

بابونه با نام علمی *Matricaria chamomilla* L. از خانواده Compositae می باشد، قسمت مورد استفاده این گیاه، تمام گیاه گلدار یا فقط گل های آن می باشد. اثرات ضد التهاب، محافظت کننده زخم، ضد اسپاسم، ضد باکتری و ضد قارچ بابونه مکرراً به اثبات رسیده است. بابونه که یک گیاه دارویی پذیرفته شده در فارماکوپه ها می باشد، برای مصرف خارجی در اشکال نیمه جامد در محدوده ۳ تا ۱۰ درصد می توان از آن استفاده نمود [۱۷، ۱۸].

میر با نام علمی *Commiphora molmol* L. به خانواده Burceraceae تعلق دارد. گرچه از میر در کتب مختلف به عنوان قابض سطوح مخاطی یاد می شود اما به نظر می رسد احتمالاً اثرات درمانی آن به علت خاصیت ضد التهابی آن باشد. همچنین از میر در مهار رشد میکروارگانیسم ها اثرات قابل توجهی دیده شده است. میر در داروهای پذیرفته شده فارماکوپه ای مورد استفاده قرار می گیرد [۱۷، ۱۸].

مواد و روش ها

در این پژوهش از اتر، برم، وانیلین، اسید سولفوریک، اسید کلریدریک، اسید استیک، اسید فسفریک، اتانول، متانول، پنتان، اتیل استات،



از محلول آپی ژنین به عنوان استاندارد به دستگاه تزریق و سطح زیر منحنی مبنای محاسبه قرار گرفت [۲۰]. جهت حل نمودن عصاره خشک بابونه در آب، از کمک حلال‌های مختلف با درصدهای متفاوت استفاده گردید و بهترین کمک حلال با کمترین میزان انتخاب شد. هفده فرمولاسیون از ژل با تغییر فاکتورهای مختلف مانند درصد کربوپول، گلیسرین و غیره تهیه شد و بهترین فرمولاسیون انتخاب گردید.

جهت تهیه ۱۰۰ گرم ژل ابتدا ۰/۰۲ گرم پروپیل پارابن برای محافظت در برابر قارچ‌ها و ۰/۱۸ گرم متیل‌پارابن برای محافظت در برابر باکتری‌ها در ۷۰ گرم آب در حرارت کمتر از ۶۰ درجه سانتی‌گراد حل شد. ۱/۲۵ گرم کرباپول به مدت ۲۴ ساعت در آب محافظت شده هیدراته گردید. عصاره بابونه را در ۵ گرم پروپیلن گلیکول، ۵ گرم پلی‌اتیلن گلیکول ۲۰۰ و ۱۰ گرم گلیسرین حل نموده و به همراه تنتور میر در حین همزدن به پایه ژل افزوده شد. سپس قطره‌قطره با افزودن تری‌اتانول‌آمین محیط خنثی گشت و ژل به قوام مناسب رسید.

جهت تایید حضور مواد مؤثر در فرآورده از روش‌های به کار رفته برای استاندارد کردن عصاره استفاده شد [۱۹، ۲۰]. حضور میر به وسیله تست شناسایی سزکویی‌ترپن‌های میر توسط وانیلین و اسید سولفوریک مطابق روش توضیح داده شده در عصاره تایید گردید [۱۹].

جهت تایید حضور آپی ژنین در فرآورده، آپی ژنین توسط حلال‌های مختلف (هگزان، متانول، اتانول، اتیل‌استات و کلروفرم) استخراج گردید. از فورستال (اسید کلریدریک غلیظ، اسید استیک و آب ۳:۳۰:۱۰) به عنوان فاز متحرک استفاده گردید. با توجه به نتیجه کروماتوگرافی لایه نازک انجام شده در کنار آپی ژنین استاندارد، بهترین حلال اتانول انتخاب شد. بنابراین آپی ژنین از فرآورده به وسیله اتانول استخراج گردید و مطابق روش ذکر شده در تعیین مقدار عصاره، از دستگاه HPLC استفاده شد [۲۰].

افزودن قطره قطره حلال با سرعت ۲ میلی‌لیتر در دقیقه (۴۰ قطره در دقیقه) عصاره جمع‌آوری شد. به طوری‌که از ۱۰۰ گرم گیاه، ۱۰۰ میلی‌لیتر عصاره هیدروالکی جمع‌آوری گردید. با نسبت‌های دیگر گیاه به حلال نیز عصاره‌گیری انجام شد ولی بازده عصاره خشک با این نسبت گیاه به حلال بیشتر از موارد دیگر بود. عصاره به دست آمده زرد متمایل به قهوه‌ای شفاف و دارای pH معادل ۶/۱ می‌باشد. عصاره هیدروالکی به کمک دستگاه تقطیر در خلا در درجه حرارت ۴۵ درجه سانتی‌گراد تغلیظ شده و سپس در گرمخانه ۴۵ درجه سانتی‌گراد خشک گردید.

برای تهیه تنتور میر به روش خیساندن (Maceration) ۲ گرم میر ساییده شده با ۸ سی‌سی اتانول ۹۰ درجه به مدت ۷ روز خیسانده شد. سپس صاف گردید و روی صافی با ۲ سی‌سی اتانول ۹۰ درجه شستشو داده شد. درجه‌های مختلف الکی برای تهیه تنتور میر آزمایش شد. اتانول ۹۰ درجه کمترین رسوب را برجا گذاشت.

قسمت محلول در اتانول از اولئوگم‌رزین میر شامل اسانس و رزین می‌باشد. برای تایید حضور مواد مؤثره در تنتور میر از کروماتوگرافی لایه نازک استفاده شد، تولوین و اتیل استات به نسبت ۷:۹۳ به عنوان فاز متحرک به کار رفتند [۱۹]. همچنین از میر اسانس‌گیری شد و بر روی این اسانس GC/MS انجام گرفت و ترکیب عمده موجود در آن مشخص گردید.

آپی ژنین به عنوان ترکیب فعال مناسب برای استاندارد کردن عصاره بابونه پیشنهاد شده است. میزان آپی ژنین آن توسط دستگاه HPLC با ستون C₁₈ Novapack و دکتور UV در طول موج ۲۷۵ نانومتر با فاز متحرک متانول و آب (۶۰:۴۰) که pH آن توسط اسید فسفریک در ۲/۶۲ بافری شده بود، با سرعت عبور فاز متحرک ۱ میلی‌لیتر در دقیقه اندازه‌گیری شد. غلظت‌های ۵۰، ۸۰، ۱۰۰، ۱۵۰ ppm



برحسب روز تعیین گردید. نمونه‌های مورد مطالعه از نظر بروز عارضه جانبی حین مصرف فرآورده نیز مورد مطالعه قرار گرفتند. همچنین پذیرش مصرف کنندگان از نظر رنگ، بو و قوام فرآورده مورد بررسی قرار گرفت. جهت آنالیز داده‌های کمی از آنالیز واریانس و به دنبال آن آزمون توکی و جهت بررسی داده‌های کیفی از آزمون کای-دو استفاده گردید و ارزش $P < 0.05$ ملاک معنی‌دار بودن اختلاف در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج حاصل از خرده‌نگاری تأییدکننده گونه بابونه مورد نظر بود. $32/0$ درصد عصاره خشک از گیاه بابونه به دست آمد. مقدار آپی‌ژنین در عصاره بابونه $3/61 \pm 0/62$ میلی‌گرم به ازای هر گرم عصاره خشک تعیین شد.

بروز رنگ بنفش از مجاورت برم و عصاره اتری میر و همچنین بروز رنگ قرمز در تست وانیلین تأییدکننده اولئوگم رزین میر بود. نتایج کروماتوگرافی لایه نازک و طیف‌های GC/MS اسانس میر ثابت کرد که عمده ترین ماده موجود در آن، کورزرن می‌باشد. نتایج حاصله از بررسی کمک حلال‌ها نشان داد که بهترین کمک حلال پروپیلن گلیکول به میزان ۵ درصد می‌باشد. با توجه به بررسی پایداری فیزیکی فرآورده‌ها (از نظر بروز کدورت، سینرز و ایجاد رسوب) در سه دمای یخچال، محیط و ۴۰ درجه سانتی‌گراد از پانزده فرمولاسیون تهیه شده که در جدول شماره ۱ آمده است. فرمول‌های F12، F15 و F16 به عنوان بهترین فرمول‌ها در مقایسه با دارونما (F18) مورد بررسی بالینی قرار گرفتند. حدود $99/31$ درصد و $95/91$ درصد از آپی‌ژنین عصاره به ترتیب در فرآورده بابونه و فرآورده بابونه-میر تعیین مقدار گردید. این مقدار در محدوده مورد قبول فرآورده دارویی است که نشان‌دهنده کارایی روش

پایداری فیزیکی این فرمولاسیون از نظر ویسکوزیته، شفافیت و پدیده سینرز تا سه ماه در سه دمای ۴، ۲۵ و ۴۰ درجه سانتی‌گراد بررسی گردید. تست محدودیت میکروبی فرآورده بر اساس استانداردهای فارماکوپه ایالات متحده آمریکا انجام شد و میزان میکروارگانیزم در هر گرم از فرآورده تعیین گردید. محیط کشت مایع سوی‌بین‌کازبین دایجست جهت آزمایش استفاده شد. از آنجا که فرآورده رنگی می‌باشد برای شمارش تعداد میکروارگانیزم‌ها از روش لوله‌های متعدد استفاده گشت. جهت جستجوی گونه‌های پاتوژن (استافیلوکوک اورئوس، پseudomonas آيروژینوزا) کشت افتراقی صورت پذیرفت.

پس از فرمولاسیون و کنترل‌های لازم، چهار فرآورده حاوی تنتور میر و عصاره بابونه (F12)، ژل میر ۱ درصد (F15)، ژل حاوی میر ۲ درصد (F16) و دارونما مورد مطالعه قرار گرفت. فرد توزیع کننده و بررسی‌کننده اثربخشی فرآورده از نوع مورد استفاده بی‌اطلاع بود و مطالعه به صورت دو سو کور (Double blind) انجام پذیرفت. نمونه‌ها به صورت اتفاقی در گروه‌های مورد نظر وارد شدند ولی سعی شد تا یکنواختی لازم در خصوص محل بروز ضایعه و جنس در نمونه‌ها رعایت گردد. افراد حداکثر تا ۲۴ ساعت پس از بروز ضایعه شروع به استفاده از فرآورده‌های مورد نظر نمودند. میزان مصرف هر روز سه مرتبه تا بهبود کامل ضایعه ادامه یافت. افرادی که قبل یا حین مطالعه از داروی دیگری نیز استفاده نموده بودند از مطالعه حذف شدند. نمونه‌گیری تا تکمیل نمونه‌ها (۲۰ نفر در هر سه گروه مورد و ۲۲ نفر گروه شاهد) ادامه یافت. اثر فرآورده از نظر اثر بر سوزش، خارش، درد، التهاب، التیام بخشی، خشکی محل و بروز عفونت بررسی گردید و چهار مقیاس بی اثر (ارزش ۰)، کم اثر (ارزش ۱)، اثر متوسط (ارزش ۲) و مؤثر (ارزش ۳) جهت ارزش‌گذاری انتخاب گردید. مدت زمان بهبودی نیز

۳۹ نفر (۴۷/۶ درصد) زن بودند. توزیع نمونه‌ها

برحسب محل بروز ضایعه شامل ۲۶ مورد (۳۱/۷ درصد) ضایعه در ناحیه سر و صورت، ۱۶ مورد (۱۹/۶ درصد) ضایعه در ناحیه گردن، ۱۲ مورد (۱۴/۶ درصد) در ناحیه تنه، ۱۸ مورد (۲۱/۹ درصد) در ناحیه دست و ۱۰ مورد (۱۲/۲ درصد) در ناحیه پا بود. سعی شد نمونه‌ها از نظر محل بروز ضایعات یکنواخت باشند. نمونه‌های مورد مطالعه دارای سن $13/04 \pm 26/97$ سال (با محدوده ۷-۷۵ سال) بودند.

جدول شماره ۲ نشان دهنده نتایج حاصل از بررسی اثر فرآورده‌های مورد مطالعه بر عوارض ناشی از ضایعه حشره‌بند می‌باشد. در خصوص اثر

تعیین مقدار و نیز حفظ مواد مؤثر در عصاره در طی مراحل فرمولاسیون می‌باشد.

تعداد میکروارگانیزم در هر گرم از فرآورده‌های انتخاب شده کمتر از ۱۰۰ عدد بود که در محدوده قابل قبول فارماکوپه‌ای می‌باشد. همچنین هیچ‌گونه میکروارگانیزم پاتوژنی در فرآورده مشاهده نگردید. جهت بررسی بالینی مقدماتی اثر فرآورده بر ضایعات حاصل از حشره‌بند فرمولاسیون‌های ۱۲ F (حاوی ۱ درصد تنتور میر و ۳/۵ درصد عصاره بابونه)، F۱۵ (حاوی ۱ درصد تنتور میر) و F۱۶ (حاوی ۲ درصد تنتور میر) در مقایسه با دارونما مورد بررسی قرار گرفتند. نمونه‌های مورد مطالعه بر حسب ورود به مطالعه بر اساس محل ضایعه در چهار گروه بررسی شدند. در مجموع توزیع نمونه‌ها بر حسب جنس ۴۳ نفر (۵۲/۴ درصد) مرد و



جدول شماره ۱- فرمولاسیون‌های تهیه شده جهت تعیین فرمولاسیون نهایی ژل گیاهی مورد نظر

عصاره	تنتور میر	اجزاء فرمولاسیون بر حسب گرم *					شماره فرمولاسیون
		کارباپول	پروپیلن گلیکول	گلیسرین	پلی اتیلن گلیکول ۲۰۰	پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰	
بابونه		۹۳۴P					
۳/۵	۱	۱/۰۰	۵	-	-	-	F۱
۳/۵	۱	۱/۰۰	۴	۱۰	-	-	F۲
۳/۵	۱	۱/۲۰	۴	۱۰	-	-	F۳
۳/۵	۱	۱/۰۰	۵	۱۰	-	-	F۴
۳/۵	۱	۰/۷۵	۵	۱۰	-	-	F۵
۳/۵	۱	۰/۵۰	۵	۱۰	-	-	F۶
۳/۵	۱	۱/۰۰	۵	۵	۵	-	F۷
۳/۵	۱	۱/۰۰	۵	۱۰	۵	-	F۸
۳/۵	۱	۱/۲۵	۵	۵	-	-	F۹
۳/۵	۱	۱/۲۵	۵	۱۰	-	-	F۱۰
۳/۵	۱	۱/۲۵	۵	۵	۵	-	F۱۱
۳/۵	۱	۱/۲۵	۵	۱۰	۵	-	F۱۲
۳/۵	۱	۱/۲۵	۵	۱۰	-	۵	F۱۳
۳/۵	۱	۱/۲۵	۵	۵	-	۵	F۱۴
-	۱	۱/۲۵	۵	۱۰	۵	-	F۱۵
-	۲	۱/۲۵	۵	۱۰	۵	-	F۱۶
۳/۵	-	۱/۲۵	۵	۱۰	۵	-	F۱۷
-	-	۱/۲۵	۵	۱۰	۵	-	F۱۸

* به تمامی فرمولاسیون‌ها جهت فنثی‌سازی کارباپول به میزان کافی تری اتانول آمین اضافه گردید.
 تمامی فرمولاسیون‌ها توسط آب مقطر محافظت شده توسط پروپیل پارابن (۰/۰۲ گرم) و متیل پارابن (۰/۱۸ گرم) به وزن ۱۰۰ گرم رسانده شد.



جدول شماره ۲- نتایج حاصل از بررسی اثر فرآورده‌های مورد مطالعه بر علائم عارضه حاصل از مشربند

اثر فرآورده بر اساس ارزش گذاری (میانگین \pm انحراف معیار)				نوع علامت عارضه
دارونما	ژل میر ۲ درصد	ژل بابونه - میر	ژل میر ۱ درصد	
0.77 ± 0.75	1.30 ± 0.75	0.60 ± 0.75	2.50 ± 0.61	کاهش سوزش
0.73 ± 0.77	1.00 ± 0.86	0.50 ± 0.69	2.35 ± 0.56	کاهش خارش
0.73 ± 0.88	1.35 ± 1.29	0.90 ± 1.07	2.50 ± 0.83	تسکین درد
0.27 ± 0.46	2.05 ± 1.05	2.00 ± 0.65	2.55 ± 0.51	کاهش التهاب
0.86 ± 0.89	1.45 ± 0.99	1.00 ± 0.79	2.65 ± 0.49	التیام ضایعه
0.50 ± 0.51	2.30 ± 0.92	2.50 ± 0.51	2.80 ± 0.41	پیشگیری از عفونت
1.27 ± 0.88	1.40 ± 0.75	1.00 ± 0.64	2.90 ± 0.30	خشک شدن ضایعه

روی التهاب محل ضایعه، در مقایسه با دارونما هر سه نوع فرآورده اثر معنی‌داری را بر کاهش التهاب ضایعه داشتند ($P < 0.001$)، همچنین اختلاف معنی‌داری بین اثربخشی فرآورده‌های فوق با یکدیگر مشاهده نشد. این نتایج به شکل مشابهی در خصوص اثر بر بروز عفونت در محل ضایعه نیز مشاهده گردید. جدول شماره ۳ نشان‌دهنده اثر فرآورده‌های مورد مطالعه بر زمان بهبودی ضایعه می‌باشد. همان‌گونه که ملاحظه می‌گردد ژل میر ۱ درصد اختلاف معنی‌داری را با دارونما نشان می‌دهد ($P < 0.001$)، اما ژل بابونه و میر و ژل میر ۲ درصد اختلاف معنی‌داری را با دارونما نشان نمی‌دهند.

بر سوزش محل ضایعه همان‌گونه که ملاحظه می‌گردد اثر ژل میر ۱ درصد بر سوزش محل ضایعه تفاوت معنی‌داری با دارونما دارد ($P < 0.001$). این اثر به شکل معنی‌داری بیشتر از ژل میر و بابونه و ژل میر ۲ درصد نیز بود ($P < 0.001$). همچنین نتایج حاکی از عدم اثر معنی‌دار ژل میر ۲ درصد بر سوزش محل ضایعه در مقایسه با دارونما می‌باشد. این نتایج به شکل مشابهی در خصوص نحوه عملکرد فرآورده‌های مورد مطالعه بر روی خارش، درد، التیام بخشی و خشک شدن محل ضایعه نیز مشاهده می‌گردد. درخصوص اثر فرآورده‌های مورد مطالعه بر

جدول شماره ۳- اثر فرآورده‌های مورد بررسی بر زمان بهبودی ضایعه

موارد بهبود یافته پس از گذشت زمان									
فرآورده	روز ۱	روز ۲	روز ۳	روز ۴	روز ۵	روز ۶	روز ۷	میانگین	انحراف معیار
ژل میر ۱ درصد	۰	۸	۱۰	۲	۰	۰	۰	۲/۷۰	۰/۶۶
ژل بابونه - میر	۰	۰	۱	۸	۶	۳	۲	۴/۸۵	۱/۰۹
ژل میر ۲ درصد	۰	۰	۲	۶	۷	۴	۱	۴/۸۰	۱/۰۶
دارونما	۰	۰	۰	۴	۹	۶	۳	۵/۳۶	۰/۹۵

بررسی فرمولاسیون‌های تهیه شده حاکی از تأثیر اجزا فرمولاسیون بر پایداری فرآورده می‌باشد. در این تحقیق از کربوپول P۹۳۴ به عنوان ژلیفیان استفاده گردید. این پلیمر یک ماده قوام دهنده مناسب برای تهیه ژل‌های موضعی می‌باشد. همان‌گونه که در جدول شماره ۱ مشاهده می‌گردد از مقادیر مختلف پلیمر فوق جهت فرمولاسیون استفاده گردید. مقادیر افزایشی، نتایج مناسب‌تری را نشان می‌دهد، به گونه‌ای که در فرمولاسیون F۱۲ که به عنوان ژل برتر مورد بررسی قرار گرفت، میزان ۱/۲۵ درصد از پلیمر فوق نتیجه مطلوبی را از نظر قوام فرآورده نشان داد. این در حالی است که در اغلب مطالعات، مقادیر ۰/۵ تا ۰/۷۵ درصد از پلیمر فوق نتایج مناسبی را نشان داده است. در مطالعه‌ای که توسط گالاردو (Gallardo) و همکارانش در سال ۱۹۹۰ جهت ارزیابی یک فرمولاسیون مناسب از اوره صورت پذیرفت، نتایج مطلوبی در مقادیر ۰/۵ تا ۰/۷۵ درصد از پلیمر مشاهده گردید [۲۱]. علت این امر تفاوت فرمولاسیون داروهای شیمیایی و عصاره‌های گیاهی است. در این موارد با توجه به وجود چندین ماده مختلف با ویژگی‌های فیزیکی شیمیایی خاص خود، پیش‌بینی و اظهار نظر پیرامون پایداری فیزیکی مشکل‌تر به نظر می‌رسد و تأثیر این طیف وسیع از مواد شیمیایی موجود در عصاره‌های گیاهی، اغلب با افزایش میزان پلیمر مورد نیاز همراه است.

بررسی پذیرش فرآورده‌های مورد مطالعه از نظر رنگ، بو و قوام حاکی از آن بود که تمامی نمونه‌ها از نظر قوام مورد پذیرش بودند، در حالی که فرآورده حاوی بابونه - میر، در مقایسه با دارونما که فاقد هرگونه عصاره گیاهی بود، پذیرش کمتری را از نظر رنگ و بو نشان داد ($P < 0.01$).

در خصوص بروز عوارض ناشی از مصرف فرآورده‌های مورد نظر در گروه تحت درمان با ژل میر ۱ درصد تنها ۱ مورد (۵ درصد) سوزش و خارش خفیف مشاهده گردید. نتیجه مشابهی در گروه تحت درمان با دارونما مشاهده گردید. در گروه تحت درمان با میر ۲ درصد نیز ۲ مورد (۱۰ درصد) سوزش و خارش خفیف گزارش گردید. اما در گروه تحت درمان با ژل بابونه و میر ۴ مورد (۲۰ درصد) اظهار بروز سوزش و خارش خفیف و ۷ مورد (۳۵ درصد) اظهار بروز خارش شدید در محل مصرف فرآورده را گزارش نمودند.

بحث

با توجه به موارد متعدد بروز درماتیت ناشی از حشره‌بند در استان‌های حاشیه دریای خزر و عدم وجود درمان مشخص برای این عارضه، در این تحقیق به فرمولاسیون فرآورده گیاهی مناسب و بررسی بالینی مقدماتی آن پرداخته شده است.

از بروز درماتیت‌های تماسی و واکنش‌های آلرژیک همچون خارش، التهاب و سوزش در محل مصرف موضعی بابونه ذکر شده است. در برخی موارد حساسیت‌های آلرژیک بسیار شدید نیز نسبت به عصاره بابونه گزارش شده است که این امر با نتایج به‌دست آمده در این مطالعه همخوانی دارد [۲۴]. در مطالعه‌ای که بر روی ۵۰۰۰ مورد حساسیت آلرژیک در مصرف داروها بین سال‌های ۱۹۶۴ تا ۱۹۷۶ در چکسلواکی صورت پذیرفت حاکی از آن بود که از بین چهار عامل اصلی، گیاه بابونه رتبه سوم را به خود اختصاص داده است [۲۵]. نتایج حاصل از مطالعات فوق حاکی از اثرات مناسب ژل میر ۱ درصد بر کاهش علائم ضایعه پوستی ناشی از حشره‌بند بود. در حالی‌که تمامی این اثرات در ژل میر ۲ درصد دیده نشد. مطالعات انجام شده بر روی میر حاکی از اثر ضد التهاب این گیاه می‌باشد [۲۶]. اثرات ضد درد [۲۷] و همچنین کاهش تورم در مصرف موضعی این گیاه گزارش شده است. در همین مطالعه نیز به بروز سه مورد درماتیت تماسی

در مصرف موضعی گیاه میر اشاره شده است که با بروز برخی از عوارض در گروه‌های مورد مصرف تطابق دارد [۲۷]. در خصوص فرآورده بابونه و میر اثرات پیشگیری از عفونت مشاهده گردید. این امر با نتایج به‌دست آمده از سایر تحقیقات نیز همخوانی دارد. از جمله اثر عصاره بابونه بر مهار رشد استافیلوکوک طلایی به اثبات رسیده است [۲۸]. همچنین اثرات این گیاه بر باکتری‌های بی‌هوازی نیز مشاهده شده است [۲۹]. از جمله اثرات دیگر این فرآورده کاهش التهاب ضایعه بوده است که با نتایج بسیاری از مطالعات همخوانی دارد [۳۰]. در این مطالعه کاربرد فرآورده حاوی بابونه با کاهش درد توأم نبود، اگرچه اثر ضدردی عصاره بابونه در برخی مطالعات مورد اشاره قرار گرفته است [۳۰].

علاوه بر آب از پنج حامل اتانول، پلی‌اتیلن گلیکول (۲۰۰، ۴۰۰)، پروپیلن گلیکول و گلیسرین در فرمولاسیون‌های مختلف استفاده گردید. کاربرد الکل اتیلیک نتیجه مطلوبی را در فرمولاسیون نشان نداد. از پروپیلن گلیکول نتایج مناسبی به عنوان حامل در تهیه یک فرآورده موضعی پایدار مشاهده شد. در تحقیقی که توسط دی‌بیاس (Dibiase) و همکارش در سال ۱۹۹۶ انجام پذیرفت، نشان داده شد که پروپیلن گلیکول تا میزان ۱۰ درصد به عنوان یک عامل جاذب‌الرطوبه، در ارتقای کیفیت و پایداری ژل موضعی مناسب می‌باشد [۲۲]. در این پژوهش نیز پروپیلن گلیکول با میزان ۵ درصد نتایج مطلوبی را در پایداری فرآورده نشان داد. کاربرد پلی‌اتیلن گلیکول نیز بر کیفیت برخی از سیستم‌های ژل مؤثر می‌باشد. در مطالعه‌ای که توسط پاندیت (Pandit) و همکارش در سال ۱۹۹۸ صورت پذیرفت، تأثیر این حامل بر کیفیت فرآورده اثبات گردید [۲۳]. همچنین بررسی فرمولاسیون‌های تهیه شده حاکی از تأثیر گلیسرین بر گسترش‌پذیری فرآورده می‌باشد. مقایسه F۱۱ و F۱۲ تنها تفاوت در مقدار گلیسرین را نشان می‌دهد.

بررسی نتایج حاصل از تعیین مقدار ماده مؤثر (عصاره بابونه) به روش HPLC حاکی از مناسب بودن این روش جهت ارزیابی فرمولاسیون‌های مورد نظر می‌باشد.

بررسی بالینی به عمل آمده حاکی از آن است که در ۸۵/۴ درصد از نمونه‌های مورد مطالعه ضایعه پوستی در نواحی باز بدن دیده شده است. این نتیجه با موارد مشابه در سایر نقاط دنیا هماهنگی دارد [۱]. در این مطالعه گروهی از نمونه‌ها تحت درمان با ژل ۳/۵ درصد قرار گرفتند (F۱۷) که با توجه به بروز سوزش و خارش شدید و عدم همکاری بیماران، این فرآورده از مطالعه بالینی حذف گردید. بروز عارضه سوزش و خارش در مصرف فرآورده حاوی بابونه - میر نیز مشاهده گردید. در مطالعات گوناگون نیز

بنابراین با توجه به زمان بهبود ضایعه و میزان بروز عوارض می‌توان ژل میر ۱ درصد را به عنوان یک فرآورده مناسب در درمان ضایعات پوستی حاصل از بند معرفی نمود.

تقدیر و تشکر

در پایان از راهنمایی‌های جناب آقای دکتر قریشی در انجام این پژوهش تشکر و قدردانی می‌گردد.

این امر با توجه به تفاوت نوع عارضه پوستی حاصل از حشره‌بند قابل توجیه است. این تفاوت در خصوص خشک شدن زخم و سرعت بهبودی نیز مشاهده می‌گردد. در مطالعه‌ای که بر روی ۱۴ مورد افرادی که خال‌کوبی نموده بودند، صورت گرفت، خشک شدن زخم و سرعت بهبودی در مقایسه با گروه شاهد مشاهده گردید [۳۱]، در صورتی که در این تحقیق تاثیر بارزی از بابونه بر روی این دو مورد دیده نشد. علت این امر را می‌توان به تفاوت نوع ضایعه نسبت داد.

منابع

1. متولی‌حقی فرزاد، شریف مهدی (مؤلفین). اهمیت بهداشتی و روش‌های مبارزه با حشرات در مناطق شهری. چاپ اول، انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ۱۳۸۰، صفحات ۲۴-۱.
2. نیکدل مصطفی. مطالعات بیشتر در زمینه بیولوژی و بیماری‌زایی پدروس در رامسر، به راهنمایی: تیرگری سیاوش، شماره پایان‌نامه: ۲۳۳۵، دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۷۵-۱۳۷۴.
3. Harwood RF and James MT. *Entomology in human and animal health*, Seventh edition, Mac Milan Publishing Co., New york, 1979; 442-3.
4. Kerdel-Vegas F and Goihman-Yahr M. Paederus dermatitis, *Arch. Dermatol.* 1966; 94: 175-85.
5. Armstrong KR and Winfield JL. Paederus fuscipes dermatitis, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1969; 18: 147-50.
6. Veraldi S and Suss L. Dermatitis caused by Paederus fuscipes Curt., *Int. J. Dermatol.* 1994; 33: 277-8.
7. McCrae AW and Visser SA. Paederus (Coleoptera: Staphylinidae) in Uganda, *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1975; 69: 109-20.
8. Couppi P and Beau F. Paederus dermatitis: apropos of an outbreak in Conakry (Guinea) in November 1989, *Ann. Dermatol. Venerol.* 1992; 119:191-5.
9. George AO and Hart PD. Outbreak of Paederus dermatitis in Southern Nigeria, *Arch. Dermatol.* 1990; 29: 500-501.
10. Todd RE, Guthridge SL and Montgomery BL. Evacuation of an aboriginal community in response to an outbreak of blistering dermatitis induced by a beetle (Paederus australis), *Med. J. Australia*, 1996; 164: 238-40.
11. Kamaladasa SD, Perera WDH and Weerantunge L. An outbreak of Paederus dermatitis in a Suburban hospital in Sri Lanka, *Int. J. Dermatol.* 1997; 36: 34-6.
12. Endur N, Karaman G. Paederus Dermatitis: a Report of 46 Cases in Aydn, Turkey, *Int. J. Clin. Inves. Dermatol.* 1999; 199: 353-5.
13. Li SR. A study on investigation of an outbreak of Paederus dermatitis in the city of Yantani, *Zhonghua Yufang-Yixue zazhi*, 1990; 24: 149-50.
14. Nikbakhtzadeh MR and Sadeghian C. Dermatitis caused by 2 species of Paederus in South Iran, *Bull. Societ. de Pathol. Exot.* 1999; 92:56.

20. Repcak M. Variability pattern of apigenin glucosides in chamomilla recutita diploid and tetraploid cultivars. *Pharmazie*. 1995; 50:696-9.
21. Gallardo V and Ruiz-Martinez A. Improved topical formulation for urea, *Pharmazie*, 1990; 45: 844-6.
22. Dibase MD and Rhodes CT. Formulation and evaluation of epidermal growth factor in pluronic F-127 gel, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1996; 22: 823-31.
23. Pandit NK and McGowan R. Gelation of pluronic F-127 polyethylene glycol mixtures: relationship to PEG molecular weight. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1998; 24: 183-6.
24. Lopez JF, Delgado GP, Saenz B, Miranda C, Arias JM and Pozo JF. Allergy to natural honeys and chamomile tea. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1995;108: 170-4.
25. Hegyi E, Sinka L and Dolezalova A. Possibility of sensitization by common dermatological preparatios. *Farm. Obz.* 1981; 50: 215-22.
26. Atta AH and Alkofahi A. Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of some Jordani an medicinal plant extracts. *J. Ethnopharmacol.* 1998; 60:117-24.
27. Lee TY and Lam TH. Allergic contact
15. Chandener J. Invasions of Paederussabaeus (Coleoptera Staphylinidae) in central Africa, *Bull. Soc. de Pathol. Exot.* 1994; 87:49-51.
16. Digenes MJ. contact dermatitis by pederine: clinical and epidemiological study in Cear, state Brazil, *Rev. do Inst. de Med. Trop. de Sao Paulo*, 1994; 36: 59-65.
17. Amelio FS. Botanicals: *A phytocosmetic desk reference*, USA, CRC Press, 1999; pp: 77, 154- 6, 168-169.
18. Leung AY and Foster S. *Encyclopedia of common natural ingredients*, New York, A Willey Interscience Publication, 1996; pp: 145-7, 368-71, 382-3.
19. Hartke K, Mutschler E, DAB. 9-Kommentar, Stuttgart, Hans Hug, 1988; pp: 2411-5.
- dermatitis due to a chinese orthopaedic solution. *Contact Derm.* 1993; 28: 89.
28. Molochko VA, Lastochkina TM, Krylov IA and Brangulis KA. The antistaphylococcal properties of plant extracts in relation to their prospective use as therapeutic and prophylactic formulations for the skin. *Vestn. Dermatol. Venerol.* 1990; 8: 54-6.
29. Kedzia A. Activity of the alcoholic extract of flowers of chamomile to anaerobic bacteria. *Herba. Pol.* 1999; 45: 362-7.
30. Nemezc G. Chamomile. *US. Pharm.* 1998; 23: 104 -16.
31. Glowania HJ and Swoboda M. Effect of chamomile on wound healing, a clinical double-blind study, *Zeits. fuer Hautk.* 1987; 62: 1262.

