

اثر کرم حاوی ۵٪ سیر در درمان سالک: یک مطالعه تصادفی و دو سو کور

دکتر عبدالرضا غلامی^۱، دکتر علی خامسی پور^۲، دکتر علی مومنی^۳، دکتر طوبی غضنفری^۴،

دکتر محمدعلی نیلفروتن زاده^۵، دکتر زهرا درجه^۶، دکتر یحیی دولتی^۷

۱ - دستیار پوست، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان؛ ۲ - استادیار ایمنولوژی، مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام؛ ۳ - متخصص پوست، اصفهان؛ ۴ - استادیار ایمنولوژی، دانشگاه شاهد تهران؛ ۵ - استادیار پوست، مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام؛ ۶ - استادیار پوست، دانشگاه علوم پزشکی جهرم؛ ۷ - رئیس مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام، دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه: سالک یک بیماری تک‌یاخته‌ای است که توسط گونه‌های مختلف انگل لیشمانیا ایجاد می‌شود. این بیماری در بسیاری از کشورها بومی بوده و به عنوان یک مشکل بهداشتی در ایران مطرح می‌باشد. درمان‌های متعددی در جهان برای سالک ارائه شده است ولی درمان قاطع و مؤثری هنوز وجود ندارد.

هدف: هدف از این مطالعه مقایسه میزان اثر درمانی کرم سیر ۵٪ در مقایسه با دارونما در درمان سالک می‌باشد.

روش کار: این مطالعه دو سو کور در سالهای ۱۳۷۶ و ۱۳۷۷ در دو شهر اصفهان و جهرم انجام گرفته است. ۱۹۷ بیمار بطور تصادفی انتخاب شدند. شرایط عدم شرکت در مطالعه شامل حاملگی، شیردهی، سن کمتر از ۵ سال و مدت ابتلا بیشتر از ۱۰۰ روز بود. طول درمان سه هفته بوده و بیماران برای ۴۰ روز بعد از دوره درمان

پی‌گیری شدند.

یافته‌ها: از ۱۹۷ بیمار مورد مطالعه ۱۷۱ بیمار تا پایان مطالعه پیگیری شدند. از این تعداد پس از باز شدن کدها معلوم شد که ۹۶ نفر کرم سیر و ۷۵ نفر کرم دارونما بطور تصادفی دریافت نموده‌اند. از گروه دریافت‌کننده کرم سیر ۱۸ نفر (۱۸/۷۵٪) بهبودی کامل و از گروه دارونما ۱۵ نفر (۲۰٪) بهبودی کامل داشتند. این نتایج نشان می‌دهد که بین دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. (pv=۰/۹۸۶۵)

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد کرم سیر ۵٪ با رژیم درمانی فوق به‌طور موضعی بر روی سالک چندان مؤثر نیست. مطالعات بیشتری نیاز است که از غلظت‌های بالاتر و یا ترکیبات متفاوتی از سیر استفاده شود.

واژه‌های کلیدی: سالک، سیر، درمان

مقدمه

سالک از شایع‌ترین بیماری‌های بومی در ایران می‌باشد. این بیماری در بعضی از نقاط کشور به صورت اندمیک و هیپراندمیک وجود دارد. اصفهان در مرکز ایران از جمله مناطق هیپراندمیک بیماری می‌باشد (۱). در بعضی از نواحی روستایی در شمال اصفهان بیش از ۷۰٪ جمعیت مبتلا به سالک یا جوشگاه آن هستند. عامل سالک

در اصفهان لیشمانیا ماژور و لیشمانیا تروپیکا و ناقلین آن فلبوتوموس پاپاتاسی، فلبوتوموس سرزانتی و فلبوتوموس انصاری می‌باشند (۱).

گرچه سالک بیماری خودبخود بهبود یابنده می‌باشد ولی در ۱۰٪ موارد بیماری سیر مزمنی را طی کرده و درمان لازم می‌شود. از طرفی بهبودی ضایعه در صورت جوشگاه بدشکلی بر جای می‌گذارد و ضایعات بینی، پلک‌ها، لاله گوش و... ممکن است باعث از بین رفتن عضو شود که لزوم درمان را ایجاب می‌کند (۲).

مؤلف مسئول: دکتر یحیی دولتی - تهران، خیابان طالقانی، شماره ۷۹،

گدایستی SID.ir ۱۴۱۶۶

داروهای مختلفی برای درمان سالک پیشنهاد شده است. تعداد داروها حاکی از آن است که هنوز درمان قاطعی برای بیماری وجود ندارد. در سالهای اخیر مطالعات فراوانی بر روی خواص آنتی‌بیوتیکی سیر و ترکیبات جدا شده از آن صورت پذیرفته است. در بسیاری از پاتوژنهای مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف، سیر اثر کشندگی قوی از خود نشان داده است. (۶-۳)

در مطالعه‌ای که قبلاً توسط نویسندگان انجام گرفته، اثر کرم تهیه شده از عصاره سیر در درمان زخم جلدی لیشمانیوز در موشهای آزمایشگاهی Balb/c نشان داده شده است. (۷)

با توجه به لزوم توجه به گیاهان دارویی به عنوان ذخایر سهل‌الوصول در کشور ما و با توجه به اثرات مشاهده شده در مدل حیوانی، اثربخشی کرم حاوی عصاره سیر در سالک در انسان در این مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفت.

بیماران و روشها

این مطالعه بصورت دو سوکور و تصادفی (Randomized double blind study) انجام گرفته است. بیماران از مراجعه‌کنندگان به مرکز تحقیقات پوست و سالک اصفهان و درمانگاهی در جهرم انتخاب شدند. مدت مطالعه دو سال طی سالهای ۷۶ و ۷۷ بود. معیارهای انتخاب بیماران عبارت بودند از: وجود سالک که با آزمایش مستقیم به اثبات رسیده باشد، سن بالای ۵ و کمتر از ۵۰ سال، تعداد ضایعات حداکثر سه عدد، دوره بیماری کمتر از ۱۰۰ روز (به گفته بیمار)، عدم مصرف داروی ضدسالک، عدم مصرف داروهای تضعیف‌ایمنی و نداشتن بیماری مزمن زمینه‌ای. بیماران حامله و شیرده و کسانی که ضایعه در صورت داشتند از مطالعه حذف شدند. برای رعایت اصول اخلاقی برای منتخبین نحوه درمان بطور کامل شرح داده شد و در صورت موافقت، رضایت‌نامه کتبی از بیمار یا والدین بیمار کسب شد. تعداد بیماران مورد مطالعه ۱۹۷ نفر بودند که بطور تصادفی تحت درمان با کرم سیر یا دارونما قرار گرفتند.

دارو: کرم حاوی عصاره سیر ۰.۵٪ (تهیه شده به روش (Mantis) و کرم دارونما تنها حاوی پایه کرم و فاقد هرگونه مواد افزودنی بود (۴). هر دو کرم سفید رنگ و در ظرفهای

یک شکل و یک اندازه قرار داشتند و فقط با شماره کد مشخص می‌شدند بطوری که پزشک و بیمار از ماهیت کرم بی‌اطلاع بودند. کرم‌های فوق در بخش ایمنولوژی دانشگاه شاهد تهران با همکاری دانشکده داروسازی دانشگاه شهید بهشتی ساخته شده و در مرکز آموزش و پژوهش بیماریهای پوست و جذام، دانشگاه علوم پزشکی تهران کد گذاری شده بودند. کدها تا پایان مطالعه مخفی باقی مانده بودند.

روش کار: بیماران انتخابی مورد معاینه دقیق قرار می‌گرفتند و برای آنها پرسشنامه تکمیل می‌گردید و پس از امضاء فرم رضایت‌نامه، بیمار تحت درمان قرار می‌گرفت. به هر بیمار یک کرم با یک شماره کد تحویل می‌شد تا دو بار در روز بر روی ضایعه (ضایعات) سالک بمالد. طول مدت درمان ۲۰ روز بود. به بیماران آموزش داده شد که قبل از هر بار استعمال کرم محل ضایعه را با آب ولرم بشویند و بعد از استعمال کرم محل ضایعه را به مدت ۳ ساعت زیر پانسمان بسته با گاز تمیز و استریل قرار دهند.

پی‌گیری و معاینه بیماران در روزهای ۱، ۷، ۲۰ و ۶۰ بعد از درمان انجام می‌گرفت. برای هر روز پرسشنامه جداگانه‌ای تکمیل می‌شد که در آن علاوه بر ثبت معیارهای انتخاب، اندازه، محل، تعداد و شکل ضایعات نیز ثبت می‌شد. روز هفتم بیمار از نظر مصرف صحیح دارو و عوارض احتمالی حاصله پیگیری می‌گردید. روز بیستم، آزمایش مستقیم از نظر وجود انگل سالک به عمل می‌آمد و شکل بالینی، اندازه ضایعات و عوارض احتمالی در پرونده ثبت می‌گردید. در روز شصتم بیماران مورد معاینه قرار گرفته و در صورت عدم پاسخ به درمان و بهبودی کامل، مجدداً از ضایعات آزمایش مستقیم به عمل آمده و ارزیابی نهایی انجام می‌گردید. معیارهای این ارزیابی عبارت بودند:

بهبودی کامل: در صورتی که زخم بهبود یافته و آزمایش مستقیم منفی باشد.

بهبودی نسبی: در صورتی که زخم بهبود یافته یا آزمایش مستقیم منفی باشد.

عدم بهبودی: به بیمارانی اطلاق می‌شد که زخم آنها هنوز فعال بوده و آزمایش مستقیم مثبت باشد.

در صورتی که زخم پیشرفت می‌کرد، تشدید یافته

اطلاق می‌شد.

اطلاعات به دست آمده در پرسش‌نامه‌ها ثبت گردید و با نرم‌افزار Epi-6 وارد کامپیوتر شده و پس از تأیید ورود اطلاعات و اعلام پایان مطالعه، کدها باز شدند و نتایج تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها

از ۱۵۸۷ بیمار مراجعه‌کننده ۱۹۷ نفر انتخاب شدند و تحت درمان قرار گرفتند (۹۳ نفر مرد و ۱۰۴ نفر زن). مطالعه بر روی ۱۷۱ نفر کامل شد. گروه دریافت‌کننده کرم سیر ۹۶ نفر (۵۱ نفر مرد و ۴۵ نفر زن) بوده که سن متوسط آنها ۱۸/۵ سال و بیشترین گروه سنی ۱۶-۳۰ سالگی بود. محل ضایعات بیشتر در اندام فوقانی و بیشترین شکل بالینی ندولوولسراتیو بود. در این گروه ۱۸ نفر (۱۸/۷۵٪) بهبودی کامل، ۲۸ نفر (۲۹/۳٪) بهبودی نسبی، ۳۰ نفر (۳۱/۲۵٪) عدم بهبودی و ۲۰ نفر (۲۰/۸٪) تشدید ضایعه داشتند.

گروه دریافت‌کننده کرم دارونما ۷۵ نفر بودند (۳۸ نفر مرد و ۳۷ نفر زن) که سن متوسط آنها ۲۳/۷ سال و بیشترین گروه سنی ۱۶-۳۰ سالگی بود. بیشترین محل ضایعات در اندام فوقانی و بیشترین شکل بالینی ضایعات ندولوولسراتیو بود. در این گروه ۱۵ نفر (۲۰٪) بهبودی کامل، ۲۰ نفر (۲۶/۷٪) بهبودی نسبی، ۲۴ نفر (۳۲٪) عدم بهبودی و ۱۶ نفر (۲۱/۳٪) پیشرفت ضایعات داشتند. از نظر آماری اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ($PV = 0/9865$).

بحث

درمانهای موضعی و سیستمیک فراوانی برای سالک ارائه شده است. از درمانهای سیستمیک ترکیبات آنتیموان پنج ظرفیتی می‌باشند. سایر درمان‌ها شامل پنتامیدین، آلپورینول، کتوکونازول، آمفوتریسین B و داروهای ضد مالاریا و... مورد بررسی می‌باشند (۸). از درمانهای موضعی ارائه شده می‌توان پاراموایسین سولفات ۱۵٪ (۸ و ۹)، کلوتریمازول، گرمای موضعی، تزریق داخل ضایعه، کوتر، کرایو و جراحی را نام برد (۸).

سیر با نام علمی *Allium Sativum* از خانواده

Liliaceae می‌باشد و حاوی ترکیبات متعددی از جمله دی آلیل سولفید ($C_6H_{10}S_2$)، آلیل - ۲ - پروپن تیو سولفینات یا آلیسین ($C_6H_{10}S_2O$) که بوی اصلی سیر مربوط به آن است و Ajoene می‌باشد. Ajoene ترکیبی به نام آلیسین ایجاد شده و اثرات ضد انعقادی حداقل برابر آسپیرین دارد. آلیسین خود از تأثیر آنزیم آلیناز برآلیسین (Alliin) حاصل می‌شود. آلیسین بدون بو و رنگ بوده و یک ایزومر نوری است (۱۰).

سیر در طب سنتی مصارف فراوانی دارد و با تحقیقات علمی انجام شده از آن به عنوان ماده ضدانعقاد (۱۰)، ضد سرطان (۱۱ و ۱۲)، ضد موتازن (۱۳)، آنتی‌بیوتیک (۳، ۴، ۱۴، ۱۵)، ضد مالاریا (۳)، ضد قارچ (۱۶ و ۱۷) و ضد ویروس (۱۸) استفاده شده است. آلیسین قادر است فعالیت آنزیم استیل Co-A را مهار نماید و در نتیجه باعث مهار تولید لیپیدها و اسیدهای چرب شود و اختلال در قابلیت زیستی سلولها ایجاد نماید (۱۴). تیو سولفینات با غلظت $40 \mu g/kg$ قادر به مهار رشد باکتری *H. pylori* در محیط کشت می‌باشد (۱۹). در مطالعات قبلی تأثیر عصاره سیر بر روی انگل سالک در محیط کشت RPMI و توقف کامل رشد انگل را نشان داده‌اند (۷). همچنین بخش R-۳۰۰ سیر که وزن بالاتر از ۳۰۰KD دارد در بین تمام بخش‌های عصاره سیر بیشترین تأثیر را در کشتن انگل در محیط کشت داشته است (۷).

عصاره سیر در غلظت $20 mg/kg$ در موش Balb/c (به صورت داخل صفاقی) قادر به تحریک سیستم ایمنی سلولی و افزایش حساسیت تأخیری بوده است. همچنین این عصاره در موش، نواحی پاراکورتکس غدد لنفاوی و پولپ سفیدطحالی بخصوص در اطراف شریانچه‌ها را قویا گسترش داده است که نشان از فراخوانی فراوان سلولی می‌باشد (۲۰ و ۲۱). همچنین کرم سیر حاوی $100 mg/g$ از عصاره توانسته است حساسیت تأخیری را در مقایسه با کنترل $2/5$ برابر افزایش دهد (۷).

در این تحقیق تأثیر درمانی کرم سیر در مدل انسانی مورد مطالعه قرار گرفت. از آنجائی که این مطالعه بر روی انسان برای اولین بار صورت می‌پذیرفت، جهت رعایت اخلاقی از حداقل ممکن غلظت عصاره سیر استفاده گردید (۵٪) که تأثیر آن تفاوتی با دارونما نداشت. دلائل

غلظت‌های بالاتر با حجم کافی کرم یا با استفاده از اجزای جدا شده از عصاره در مدل انسانی استفاده شود.

عدم تأثیر را می‌توان در غلظت پائین دارو، حجم کم داروی استعمال شده، شرایط کنترل نشده نحوه مصرف در بیماران و... دانست. پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی از

منابع

- 1 - Dowlati Y. Cutaneous leishmaniasis : Clinical aspects. Clin Dermatol 1996; 14: 425-31.
- 2 - Dowlati Y. Treatment of cutaneous leishmaniasis (old world). Clin Dermatol 1996; 14: 417-23.
- 3 - Chowdhury AKA, Ahsan M, Islam SKN. Efficacy of aqueous extract of garlic & allicin in experimental shigellosis in rabbits. Indian J Med Res 1991; 93: 33-36.
- 4 - Mantis AJ. Effect of garlic extract on food poisoning bacteria. Lebensm Wiss U Technol 1979; 12:330-32.
- 5 - Lun ZR. Antiparasitic activity of diallyl trisulfate on human animal pathogenic protozoa in vitro. Ann Soc Belg Med Trop 1994; 74: 51-59.
- 6 - Perez HA. In vivo activity of ajoene against rodent malaria. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38:337-39.
- 7 - غضنفری، طویی. بررسی تأثیر سیر بر لیشرمانیوز در مدل حیوانی. طرح تحقیقاتی، دانشگاه شاهد، ۱۳۷۴.
- 8 - Lerner EA, Grevelink SA. Leishmaniasis. In: Arndt KA, Leboit PE, Robinson JK, et al (eds). Cutaneous medicine and surgery. Philadelphia: Saunders. 1996: 1163-71.
- 9 - Asilian A, Jalayer T, Whitworth AG, et al. A randomized placebo controlled trial of a two week regimen of aminosidine (Paromomycin) ointment for treatment of cutaneous leishmaniasis in Iran. Am J Trop Med 1995; 53: 648-51.
- 10 - Apitzcator R. Effect of Ajoene, the major antiplatelet compound from garlic on platelet thrombous formation. Thromb Res 1992; 68:145-55.
- 11 - Dorant E. Garlic and it's significance for prevention of cancer in humans, a critical review. Br J Cancer 1993; 67:424-29.
- 12 - Wisilino H. Antitumor promoting activity of allicin, a stress compound produced by garlic. Cancer J 1990; 3: 20-21.
- 13 - Yamasaki T, Teel RW, Lou BH. Effect of allicin produced by garlic on mutagenesis. Cancer Letters 1991; 59: 87-94.
- 14 - Manfred F. Allicin, a naturally occuring antibiotic from garlic specifically inhibits acetyl co-A. FEBS Letters 1990; 26: 106-108.
- 15 - Karaio PG. The effect of garlic extract on Lactic Acid bacteria in culture media. Lebensm Wiss U Technol 1997; 10:148.

- 16 - Tanyse MR, Appleton JA. Inhibition of fungal growth by garlic extract. 1975; 61: 409-13.
- 17 - Moore G, Atkins RD. The fungicidal and fungistatic effect of an aqueous garlic extract on medically important yeast-like fungi. Mycology 1977; 69:341-45.
- 18 - Guo NL. Demonstration of the anti-viral activity of garlic extract against CMV in vitro. Clin Med Engl 1993; 106: 93-96.
- 19 - Sivam GP, Lampe JW, Ulness B, et al.

Helicobacter pylori - in vitro susceptibility to garlic. Nutrition and Cancer 1997; 27: 118-21.

۲۰ - غضنفری طوبی، محمدحسن زهیر. بررسی تأثیر سیر بر ایمنی سلولی، افزایش حساسیت تأخیری (DTH). نشریه علمی خبری دانشگاه شاهد، ۱۳۷۴؛ ۸ و ۷: ۸۳ - ۸۸.

۲۱ - غضنفری طوبی، محمدحسن زهیر. بررسی تأثیر عصاره سیر بر ایمنی سلولی - تغییرات هیستولوژیک مراکز تجمع لنفوسیت‌های T در طحال و غدد لنفاوی. دانشور، ۱۳۷۵؛ ۱۱ و ۱۲: ۴۹ - ۵۷.