

بررسی اثر اپیوم موضعی در درمان سالک

دکتر محمدعلی ماپار^۱، دکتر حسین کاوسی^۲، دکتر محمد علی دباغ^۳

۱-استادیار گروه پوست، ۲-دستیار گروه پوست، ۳-استادیار گروه داروسازی؛ دانشگاه علوم پزشکی اهواز

مقدمه: سالک بیماری پوستی شایعی در کشورهای خاورمیانه از جمله ایران است. خوزستان یکی از مناطق بومی سالک می باشد. اهمیت سالک از نظر ایجاد جوشگاه بدنما در ناحیه صورت و آسیب شدید به زیبایی بیمار است. تاکنون داروی موضعی قابل قبولی برای این بیماری یافت نشده است.

هدف: هدف از این مطالعه ارزیابی تأثیر پماد حاوی اپیوم (تریاک) بر ضایعات سالک انسانی است.

روش اجرا: این مطالعه بصورت دوسوکور در شهرستان اهواز در سالهای ۷۹-۱۳۷۸ انجام گرفت. ۹۶ بیمار در مطالعه قرار گرفتند که بر اساس روز مراجعه به آنها دارو یا دارونما داده شد. شرایط بیماران برای ورود به مطالعه سن بالای دو سال، ضایعات کمتر از ۶ عدد، دوره بیماری کمتر از ۳ ماه، عدم سابقه مصرف داروی ضد سالک، وجود جسم لیژمن در آزمایش

مستقیم بود. زنان مبتلای حامله یا شیرده در این مطالعه منظور نشدند. مدت درمان دو هفته بوده و بیماران برای هشت هفته پیگیری شدند.

یافته‌ها: از ۵۸ بیمار که درمان و پیگیری شدند ۳۴ بیمار دارو دریافت نمودند که ۵ بیمار (۷/۱۴٪) بهبودی کامل نشان دادند و ۲۴ بیمار دارونما دریافت نمودند که ۱ بیمار (۲/۴٪) بهبودی کامل نشان داد. آزمون χ^2 اختلاف معنی داری در پاسخ به درمان مابین دو گروه نشان نداد. ($P=0/12$).

نتیجه گیری: مطالعات بیشتری با غلظت‌های بالاتر از اپیوم موضعی یا ترکیب توأم اپیوم با مواد دیگر جهت بررسی امکان تأثیر این ماده در درمان سالک باید صورت گیرد.

واژه‌های کلیدی: سالک، تریاک، درمان

مقدمه

سالک بیماری شایع پوستی است که در بسیاری از نقاط دنیا مشاهده می گردد. کشور ایران از جمله مناطقی است که این بیماری به صورت بومی در آن وجود دارد (۱). خوزستان از کانونهای مهم سالک در ایران است (۲). عامل بیماری سالک در کشور ما معمولاً لیثمانیا تروپیکا و لیثمانیا ماژور و ناقلین آن فلبوتوموس پاپاتاسی،

فلبوتوموس سرژانتی و فلبوتوموس انصاری می باشد (۱). سالک با نماهای بالینی مختلف تظاهر می نماید. ضایعه معمولاً به صورت پاپول قرمز رنگی شروع می گردد که به تدریج بزرگتر می شود و در نهایت به صورت پلاک زخمی درمی آید و در طی حدود یک سال با برجای گذاشتن جوشگاه بدنما بهبود می یابد (۳).

سالک یک بیماری خود محدود شونده است و معمولاً در طی یک سال بهبود می یابد. آنچه که درمان سالک را ضروری می سازد این است که در ۱۰٪ موارد، بیماری

مؤلف مسئول: دکتر محمدعلی ماپار - اهواز، خیابان آزادگان، بیمارستان امام خمینی

روش اجرا

این مطالعه به صورت دوسوکور در مرکز پیشگیری و مبارزه با بیماریهای واگیر در شهرستان اهواز انجام گرفت. مدت مطالعه دو سال و در سالهای ۷۹-۱۳۷۸ بود. بیمارانی که در این مطالعه قرار گرفتند دارای معیارهایی شامل: سن بالای دو سال، تعداد ضایعات کمتر از ۶ عدد، دوره بیماری کمتر از ۳ ماه، عدم مصرف داروی مؤثر بر سالک قبل از مراجعه و مثبت بودن آزمایش مستقیم (اسمیر) از نظر وجود جسم لیشمن بودند. زنان مبتلا به سالک که شیرده یا حامله بودند وارد مطالعه نشدند.

بیماران پس از دادن آگاهی مختصر در مورد سالک و نوع درمان مورد نظر و کسب موافقت بیماران یا والدین آنها تحت مطالعه قرار می گرفتند. از ۹۶ بیمار واجد شرایط که در مطالعه قرار گرفتند ۵۸ بیمار دوره درمان را به پایان رساندند و ۳۸ بیمار به دلایل مختلف از مطالعه خارج شدند. بیماران در دو گروه دریافت کننده دارو یا دارونما بر اساس ظرف دارویی که از قبل کدگذاری گردیده بود تقسیم گردیدند. در روزهای زوج ظرف دارویی با کد A و در روزهای فرد ظرف دارویی با کد B به بیماران داده شد. موارد بکار رفته در تهیه دارو شامل ترکیبات زیر بود: تریاک یا اپیوم خام تهیه شده از ستاد مبارزه با مواد مخدر طی نامه شماره ۱۸۷۵ مورخ ۷۸/۱/۱۵، اوسرین، وازلین، پروپیلن گلیکول، اتانول ۹۶ درجه، متیل پارابن، پروپیلن پارابن، محلول سود ۵٪.

تریاک حاوی آلکالوئیدها و مواد دیگری است که بخشی از آن محلول در آب و بخشی محلول در الکل است. در ابتدا تریاک در الکل حل گردید. سپس مقدار بسیار مختصری سود ۵٪ اضافه گردید و از صافی عبور داده شد. بدین ترتیب عصاره الکلی تریاک تهیه گردید. سپس مواد

سالک به صورت مزمن یا لوپوئید درمی آید (۳). وجود ضایعه درنواحی غیر پوشیده بدن منجر به جوشگاه بدنامی گردد. در کانونهای شهری، انسان ممکنست مخزن بیماری باشد و با درمان مناسب موارد انسانی، از احتمال انتقال عفونت به افراد سالم کاسته می شود (۳). تاکنون روش های مختلفی برای درمان بیماری سالک به کار رفته و در مطالعات متعدد، نتایج متفاوتی از اثرات این داروها گزارش گردیده است.

اپیوم خام یا تریاک معمولاً به عنوان ضد درد کاربرد دارد. این ماده دارای اثرات دیگری در درمان سرفه، اسهال ساده و در گذشته در بیماری دیابت بوده است (۴). کپسول خشخاش به صورت موضعی جهت تسکین درد و التهاب ساده و همچنین به صورت بخور در لارنژیت مصرف گردیده است (۴).

در مطالعه ای بر روی موشهای آزمایشگاهی Balb/c که به صورت تجربی با لیشمانیا مازور آلوده و زخم سالکی در آنها ایجاد گردیده بود، از اپیوم موضعی روزانه یک مرتبه به مدت دو هفته استفاده گردید که در پایان دوره درمان ۸۷/۵٪ موشها از نظر بالینی بهبود یافته و ۶۸/۷٪ هم از نظر بالینی بهبودی نشان داده و هم ضایعات از نظر وجود جسم لیشمن در آزمایش مستقیم منفی شده بودند. روند بهبودی موشهای درمان شده به مدت ۶ ماه پیگیری گردید و در این مدت هیچ گونه زخمی در ناحیه درمان یافته و سایر نقاط بدن حیوان مشاهده نگردید (۵).

در بعضی مناطق روستایی ایران که از نظر سالک اندمیک می باشد از تریاک بصورت موضعی در درمان سالک استفاده می گردد. این افراد ادعا نموده اند که در طی مدت کوتاهی بطور کامل بهبود یافته اند. با توجه به استقبال بیماران از داروهای موضعی، هزینه پایین و اثربخشی دارو در مدل های حیوانی، تلاش شد که اثرات اپیوم موضعی در درمان سالک در انسان در یک مطالعه کارآزمایی بالینی

آن را با گاز استریل ببوشانند. دارو دوبار در روز و به مدت دو هفته استعمال می‌گردید. بیماران جهت پیگیری هفتگی مراجعه می‌کردند. تأکید گردید در صورت بروز مشکل، سریعاً به پزشک مربوطه مراجعه نمایند.

در پایان هفته دوم، نتیجه معاینات بالینی و عوارض مشاهده شده ثبت می‌گردید. در بیمارانیکه پاسخ خوبی به درمان داده بودند در پایان هفته دوم مجدداً آزمایش مستقیم از ضایعه بعمل می‌آمد و در صورت منفی بودن آزمایش، به بیمار توصیه می‌گردید که هر دو هفته یکبار مراجعه و ضایعه مورد ارزیابی قرار گیرد. در پایان هفته هشتم، مجدداً از ضایعه آزمایش مستقیم به عمل می‌آمد و در صورت منفی بودن آزمایش و بهبود بالینی ضایعات، بیمار به عنوان درمان شده در نظر گرفته می‌شد.

به طور کلی معیارهای ارزیابی بیماران عبارت بودند از:
 ۱- بهبودی کامل یا درمان شده: کاهش قابل توجه در اندازه، سفتی و التهاب ضایعه به همراه آزمایش مستقیم منفی از ضایعه.

۲- بهبود نسبی: کاهش قابل توجه در اندازه، سفتی و التهاب ضایعه ولی آزمایش مستقیم مثبت یا کاهش نسبی در اندازه، سفتی و التهاب ضایعه با آزمایش مستقیم منفی.

۳- عدم پاسخ: عدم بهبودی ضایعه.
 بیمارانی که پاسخ نسبی یا عدم پاسخ به درمان دادند روی درمان دیگری قرار می‌گرفتند. در پایان مطالعه کدهای ثبت شده در پرونده با نوع داروی مصرفی تطبیق داده شد. اطلاعات ثبت شده در پرونده بیماران جمع آوری گردید و نتایج به دست آمده مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گرفت. در پایان مطالعه نوع داروی مصرفی با توجه به کدهای ثبت شده در پرونده مشخص گردید و اطلاعات موجود در پرونده‌ها جمع آوری گردید و نتایج به دست آمده مورد تجزیه و تحلیل با آزمون آماری χ^2 قرار گرفت.

باقیمانده در آب حل گردید و مجدداً مختصری سود اضافه گردید و از صافی عبور داده شد و عصاره محلول در آب تریاک جدا گردید. کاربرد سود باعث تسهیل در جداسازی الکلونیدهای تریاک می‌گردد. بدین ترتیب عصاره الکلی، عصاره محلول در آب و مواد باقیمانده بدست آمد. اوسرین و وازلین در ۱۲۰ درجه سانتی گراد به مدت یک ساعت حرارت داده شد. سپس عصاره محلول در آب با اوسرین و عصاره الکلی و مواد باقیمانده با وازلین مخلوط گردید. از پروپیلن گلیکول بعنوان عامل افزایش دهنده نفوذ و جاذب رطوبت، متیل پارابن و پروپیل پارابن بعنوان محافظ استفاده گردید.

بدین ترتیب ترکیبات دارویی زیر تهیه شد:

- ۱- عصاره الکلی تریاک در وازلین ۱۰٪؛
- ۲- عصاره محلول در آب تریاک در اوسرین ۱۰٪؛
- ۳- مواد باقیمانده در وازلین ۱۰٪.

برای تهیه دارونما، از مواد ذکر شده بدون تریاک استفاده گردید و برای ایجاد رنگ مشابه، *Cochineal red* بعنوان ماده رنگی به کار رفت.

تمامی مراحل تولید دارو تحت شرایط آسپتیک انجام گرفت و فرآورده‌ها در تیوب‌های مخصوصی که از قبل حرارت داده شده بود جای داده شدند و روی تیوب‌ها، کدهای مخصوصی نوشته شد. تمامی مراحل تولید و کدگذاری دارو در آزمایشگاه دانشکده داروسازی تحت نظر متخصص داروساز صنعتی بوده است.

مشخصات بیماران تحت مطالعه در پرسشنامه مخصوصی یادداشت و نتیجه معاینات بالینی ثبت و از بیماران یا والدین رضایت‌نامه کتبی اخذ می‌گردید. به هر بیمار یک ظرف دارو که کد مخصوصی داشت تحویل می‌گردید و در پرسشنامه کد دارو نوشته می‌شد. به بیماران توصیه گردید که قبل از استفاده از دارو، ضایعه را با آب معمولی شسته و خشک نمایند و بعد از استعمال دارو، روی

رفته است که بطور کلی شامل درمان فیزیکی یا جراحی و درمان دارویی می‌باشد. درمان فیزیکی و جراحی شامل کرایوتراپی، گرمای موضعی، کورتاژ و لیزر آرگون می‌باشد (۹-۶). درمان دارویی شامل درمان سیستمیک و موضعی است. مهم‌ترین داروهای سیستمیک عبارتند از: آنتی موانهای پنج ظرفیتی (گلوکاتیم و پتوستام)، کلروکین، پتامیدین، مترونیدازول، کتو کونازول، داپسون، ایتراکونازول، تریینافین و ریفامپیسین (۱۰).

داروهای موضعی به کار رفته شامل: کیناکرین، مایکونازول، کلوتریمازول، گلوکاتیم، کلروپرومازین، پاراموایسین، آمفوتریسین، کرم سیر و داروی ZH-E می‌باشد (۱۳-۱۰ و ۳ و ۱).

تریاک یا اپیوم خام از شیر گیاه خشخاش با نام علمی *Papavera Somniferum* استحصال می‌گردد. تریاک حاوی ۳۰ آلکالوئید (۱۴) و مواد دیگری نظیر اسید مکنونیک، مکنونین، پورفیروزین، موسیلاژ، پکتین، مواد آلبومینوئید، موم، کائوچو، رزین، املاح معدنی و مواد قندی است (۴). مهم‌ترین آلکالوئیدهای تریاک شامل مورفین، کدئین، تبائین، نوسکاپین، ناریسین و پاپاورین هستند (۱۴). مکانیزم اثر اپیوم از طریق گیرنده‌های آنها در مغز، طناب نخاعی و جاهای دیگر است. گیرنده‌های اپیوم مو (μ)، کاپا (κ) و دلتا (δ) می‌باشند که همگی آنها درک درد را کاهش می‌دهند (۱۵).

اپیوئیدها روی سیستم ایمنی اثرات مختلفی دارند. آنها قادر به رهایی هیستامین از ماست سل‌ها هستند و منجر به خارش و واکنش‌های آلرژیک می‌شوند. همچنین روی لکوسیتها اثر داشته و ممکنست سبب تغییراتی در سیستم ایمنی شوند (۱۵). لنفوسیتها و ماکروفاژها دارای گیرنده‌هایی هستند که قادر به پاسخگویی به اندورفین‌ها و انکفالین‌ها (اپیوئیدهای اندورژن) می‌باشند. بعلاوه قادر به تولید مواد شبه اندورفین هستند که عمل لنفوسیتها را تنظیم می‌نمایند (۱۶).

در این مطالعه ۹۶ بیمار (۵۸ مرد و ۳۸ زن) تحت درمان قرار گرفتند که از این تعداد ۵۲ بیمار دارو و ۴۴ بیمار دارونما دریافت نمودند. در گروه دریافت کننده دارو از ۵۲ بیمار، ۳۴ بیمار و از گروه دریافت کننده دارونما از ۴۴ بیمار، ۲۴ بیمار دوره درمان را به پایان رساندند و در مطالعه قرار گرفتند. بدین ترتیب ۵۸ بیمار (۳۷ مرد و ۲۱ زن) تحت درمان قرار گرفتند و دوره درمان را به پایان رساندند و ۳۸ بیمار (۲۱ مرد و ۱۷ زن) از مطالعه خارج شدند.

گروه دریافت کننده دارو شامل ۳۴ بیمار (۲۱ مرد و ۱۳ زن) بوده که سن متوسط آنها ۱۸/۲ سال و تعداد ضایعات بطور متوسط ۲ عدد و شایعترین شکل بالینی ضایعات بصورت پلاک زخمی بود. شایعترین محل ضایعه اندام فوقانی و طول متوسط شروع بیماری ۲/۲ ماه بود. هیچکدام از بیمارانیکه دارو را استعمال کردند عارضه جانبی خاصی را ذکر نکردند. در این گروه، ۵ بیمار (۱۴/۷٪) پاسخ کامل، ۳ بیمار (۸/۹٪) پاسخ نسبی و ۲۶ بیمار (۷۶/۴٪) به درمان پاسخ ندادند.

گروه دریافت کننده دارونما شامل ۲۴ بیمار (۱۶ مرد و ۸ زن) بوده که سن متوسط آنها ۲۱/۴ سال بود. تعداد ضایعات بطور متوسط ۲/۶ عدد و شایعترین شکل بالینی ضایعات بصورت پلاک زخمی بود. شایعترین محل ضایعه اندام تحتانی و طول متوسط شروع بیماری ۲/۱ ماه بود. در این گروه، ۱ بیمار (۴/۲٪) پاسخ کامل، ۲ بیمار (۸/۳٪) پاسخ نسبی و ۲۱ بیمار (۸۷/۵٪) به درمان پاسخ ندادند.

با استفاده از تست آماری *chi-square*، از نظر آماری اختلاف معنی داری در پاسخ به درمان بین دو گروه وجود نداشت (P=۰/۱۲).

بحث

تاکنون اقدامات درمانی مختلفی در درمان سالک بکار

در این مطالعه که با استفاده از اپیوم موضعی به مدت دو هفته در درمان سالک انجام گرفت مشاهده گردید که اختلاف معنی داری در پاسخ به درمان، بین گروه گیرنده دارو و دارونما وجود ندارد ($P = 0/12$). علت عدم تأثیر دارو می‌تواند دوره کوتاه درمان، ضعیف بودن غلظت تریاک در پماد، عدم نفوذ کافی دارو در ضایعه و یا حجم کم نمونه‌های مورد مطالعه باشد. همچنین این احتمال وجود دارد که سالک در موش سیر بالینی متفاوتی با انسان داشته باشد. همچنین احتمال سوگرایی (Bias) در مطالعه قبلی تأثیر اپیوم موضعی در لیشمانیوزیس موش وجود دارد. بنابراین ما پیشنهاد می‌کنیم که بررسی دارو با غلظت و ترکیبات متفاوت، ابتدا در حیوانات آزمایشگاهی انجام گیرد و در صورت مثبت بودن نتایج، مجدداً مطالعه روی موارد انسانی انجام پذیرد.

اپیوم در طب سنتی، در موارد مختلفی استفاده می‌گردد. مهمترین کاربرد آن بعنوان ضد درد قوی است. موارد استفاده دیگر اپیوم در درمان اسهال ساده، سرفه، دیابت (در گذشته)، بیخوابی، دردها و هیجانان عصبی، صرع و حالات اضطرابی می‌باشد. ولی همیشه بایستی در نظر داشت که استفاده اپیوم موجب وابستگی می‌گردد (۴). در بررسی اپیوم خام در شرایط آزمایشگاهی بر روی شکل تازک دار انگل (پروماستیگوت) مشاهده گردید که حداقل غلظت مهاری تحریک و رشد ۵۰٪ انگل به ترتیب ۱/۱ و ۰/۴۵ میلی‌گرم در میلی لیتر و حداقل غلظت مهاری تحریک و رشد ۱۰۰٪ انگل به ترتیب ۴ و ۲ میلی گرم در میلی لیتر بود. در بررسی اپیوم خام بر روی موشهای Balb/c که بصورت تجربی آلوده به لیشمانیا گردیدند، بعد از دو هفته درمان با اپیوم موضعی ۸۷/۵٪ بهبود بالینی و ۶۸/۷٪ بهبود بالینی و آزمایشگاهی گزارش گردید (۵).

منابع

- 1-Dowlati Y. Cutaneous leishmaniasis: Clinical aspect. Clin Dermatol 1997; 14: 425-31.
- 2-اردهالی ص، رضایی ح، ندیم ا. انگل لیشمانیاو لیشمانیوزها. تهران: مرکز نشر دانشگاهی، ۱۳۶۳: ۱۶۱.
- 3-اصیلیان ع. لیشمانیوز جلدی (سالک). اصفهان: انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان ۱۳۷۱: ۴۰-۳۸ و ۵۵-۵۴.
- 4-زرگری ع. گیاهان دارویی. تهران: انتشارات دانشگاه تهران، ۱۳۶۸: ۱۳۰-۱۲۸.
- 5-جلالی ع، مراغی ش، کوچک م. بررسی اثر اپیوم موضعی (شیره گیاه *Papavera Somniferum*) بر روی لیشمانیا. پایان نامه جهت دریافت درجه دکتری داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اهواز، ۱۳۷۵: ۵۶-۵۲.
- 6-Al Gindan H, Kubba R. Cryosurgery in old world cutaneous leishmaniasis. Br J Dermatol 1998; 118: 851-54.
- 7-Junid AJ. Treatment of cutaneous leishmaniasis with infrared heat. Int J Dermatol 1986; 25: 470-72.
- 8-Currine MA. Treatment of cutaneous leishmaniasis by curretage. Br Med J 1983; 287: 1105-6.
- 9-Rakcheev AP, Chistiakova IA. The succesful treatment of cutaneous leishmaniasis with an argon laser. Veston Dermatol Venerol 1989; 12: 53-55.
- 10-Lerner EA, Grevelink SA. Leishmaniasis. In: Arndt K A, LeBoil P E, Robinson JK, et al (eds). Cutaneous medicine and

surgery. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996: 1163-70.

11-Vardy D, Baranzholz Y C. Topical amphotericin B for cutaneous leishmaniasis. Arch Dermatol 1997; 135: 856-57.

۱۲- غلامی ع، خامسی پور ع، مؤمنی ع و همکاران. اثر کرم حاوی سیر ۵٪ در درمان سالک. فصلنامه بیماریهای پوست، ۱۳۷۹؛ ۳: ۶-۲.

13-Zerehsaz F, Salmanpour R, Handjani F. A double-blind randomized clinical trial of a topical herbal extract (ZHE) vs systemic meglumine antimonate for treatment of

cutaneous leishmaniasis in Iran. Int J Dermatol 1999; 38: 610-12.

14-Ewans WC. Trease and Evans pharmacognosy. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996: 368-69.

15-Robert M, Julien M D. A Prime of drug action. New York: WH Freeman and Company, 1997: 285-90.

16-Terr AI, Dubey DD, Yunis EJ. Physiologic and enviromental influences on the immune system. In: Stites D P, Terr A I (eds). Basic and clinical immunology. Prantice Hall International Inc, 1991: 187-85.