

مروری بر اثر محافظتی گیاهان دارویی و ترکیبات موثر آنها بر پسونیازیس

زهرا شمسی پور نهزمی^۱، کبری شیرانی^{۲*}

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه سم‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۲- استادیار، گروه سم‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران (*نویسنده مسئول)

چکیده

پسونیازیس یک اختلال پوستی چند عاملی و مزمن است. این بیماری عود کننده است و نیاز به درمان مداوم دارد. درمان پسونیازیس موضعی، سیستمیک و با استفاده از داروهای مصنوعی است که منجر به عوارض جانبی شدید می‌شود. گیاه-درمانی هزاران سال است که در کشورهایمانند چین و هند به طور گسترده استفاده می‌شود. استفاده از گیاه‌درمانی در مناطق توسعه یافته تا حد زیادی افزایش یافته و اثربخشی بهتری را در درمان پسونیازیس به تنهایی یا به عنوان کمکی برای درمان مصنوعی نشان می‌دهد. امروزه داروهای گیاهی به دلیل عوارض جانبی کمتری که نسبت به داروهای مصنوعی دارند، در درمان پسونیازیس مورد توجه قرار گرفته‌اند. در این بررسی، منابع گیاهی مختلفی که در پسونیازیس موثر بوده و می‌توانند برای توسعه درمان‌های جدید مورد استفاده قرار گیرند، مورد بحث قرار گرفته‌اند. مکانیسم‌هایی که توسط آن ترکیبات گیاهی باعث ایجاد فعالیت ضد پسونیازیک در پوست می‌شوند و مطالعات تحقیقاتی مختلفی که اثربخشی این محصولات طبیعی را ثابت کرده‌اند نیز در این بررسی گردآوری شده‌اند.

واژگان کلیدی: ضد التهاب، داروهای گیاهی، ترکیبات گیاهی، پسونیازیس، اختلالات پوستی

۱. مقدمه

1.1 درباره ی پسوریازیس

پسوریازیس یک بیماری خودایمنی، التهابی و مزمن پوستی با زمینه ژنتیکی است. مشخصه‌ی آن، التهاب بادوام است که منجر به تکثیر و تمایز کنترل نشده سلول‌های کراتینوسیت می‌شود (Rendon & Schäkel, 2019). طبق انجمن روز جهانی پسوریازیس، ۱۲۵ میلیون نفر در سراسر جهان، یعنی ۲ تا ۳ درصد از جمعیت دنیا به پسوریازیس مبتلا هستند. مطالعات نشان داده است که ۱۰ تا ۳۰ درصد از افراد مبتلا به پسوریازیس نیز به آرتریت پسوریاتیک مبتلا می‌شوند. پسوریازیس تأثیر منفی بر کیفیت زندگی بیماران دارد. پاتوفیزیولوژی پسوریازیس مشخص نیست، اما سلول‌های T در این بیماری دخالت دارند (Rapalli et al., 2020; Rendon & Schäkel, 2019).

پسوریازیس را می‌توان از نظر بالینی به پسوریازیس پلاکی مزمن (پسوریازیس ولگاریس)، پسوریازیس معکوس، پسوریازیس روده‌ای، پسوریازیس کرمی و پسوریازیس اریترودرمیک طبقه بندی کرد. حدود ۸۰ تا ۹۰ درصد موارد ابتلا، پسوریازیس مزمن است. مشخصه‌ی پسوریازیس ولگاریس پلاک‌های اریتماتوز، حاشیه‌های مشخص و خارش دار است. ناحیه آسیب دیده با فلس‌های نقره‌ای پوشیده می‌شود. پسوریازیس پوست سر، تنه و دست‌ها و پاها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. پسوریازیس معکوس چین‌ها و نواحی تناسلی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. پسوریازیس روده‌ای کودکان و نوجوانان را تحت تأثیر قرار می‌دهد و توسط عفونت‌های استرپتوکوکی لوزه‌ها ایجاد می‌شود. پسوریازیس پوسچولار (کرمی) با جوش‌های متعدد و به هم پیوسته همراه است که ممکن است موضعی یا عمومی باشد. در پسوریازیس اریترودرمیک، ۹۰ درصد سطح بدن ملتهب و اریتماتوز می‌شود. این یک وضعیت حاد است و نیاز به درمان اورژانسی دارد. پسوریازیس پوست را تحت تأثیر قرار می‌دهد. که همراه بیماری‌هایی مانند فشارخون، چربی خون، بیماری قلبی عروقی، دیابت نوع ۲، و آرتریت پسوریاتیک دیده می‌شود. آرتریت پسوریاتیک همراه آرتریت التهابی دیده می‌شود که مفاصل ستون فقرات و دیگر مفاصل را درگیر می‌کند. که در غیاب آنتی‌بادی‌های خاص در خون و فاکتور روماتوئید رخ می‌دهد (Michalek et al., 2016; Napolitano et al., 2016; Rendon & Schäkel, 2019).

علائم اصلی پسوریازیس لکه‌های پوستی قرمز، ترک خوردگی پوست، خارش، درد، ناخن‌های ضخیم یا سوراخ شده، مفاصل ملتهب و سفت، زخم‌های تناسلی، و شوره روی پوست سر است (Rapalli et al., 2020).

۲.۱. پاتولوژی بیماری

پسوریازیس یک اختلال ژنتیکی مرتبط با چند عامل است. عوامل محیطی (اکتسابی) و ایمونولوژیک، چاقی، عفونت، تروما و کمبود ویتامین D3 فعال عوامل موثر هستند. اگر یکی از والدین پسوریازیس داشته باشد، احتمال ابتلای کودک به

پسوریازیس حدود ۱۰ درصد است. اگر والدین هر دو مبتلا به پسوریازیس باشند، این شانس به ۵۰٪ افزایش می‌یابد (Capon, 2017; O'Rielly et al., 2019). در افراد دارای آنتی ژن HLA^۱ کلاس I، به ویژه HLA Cw6، با سابقه خانوادگی مثبت، شروع زودرس و حاد پسوریازیس محتمل است. نژاد و موقعیت جغرافیایی نیز بر شیوع آن تأثیر می‌گذارد. شیوع پسوریازیس در کشورهای اسکاندیناوی و شمال اروپا با ۳٪ بالاترین نرخ را دارد در حالی که در ژاپن میزان بروز آن ۰.۲٪ است.

پاتوفیزیولوژی پسوریازیس با میکروآبسه‌های مونرو^۲ مشخص می‌شود در این حالت اپیدرم پوست به دلیل گرانولوسیت‌ها ملتهب می‌شود. میکروآبسه‌های مونرو شامل Parakeratosis, Hyperkeratosis, Acanthosis اپیدرم و نفوذپذیری و افزایش عروق در درم است و کموکین CXCL-1^۳ و اینترلوکین-۸ (IL-8) بیش از حد بیان میشوند (Uribe-Herranz et al., 2013). بیماری با رشد و انبساط رگ‌های خونی سطحی که باعث قرمزی و هیپرپلازی اپیدرم می‌شود، گسترش می‌یابد. رشد اپیدرمی، رت‌پگز^۴، ضخیم شدن و دیگر تغییرات که این الگو به عنوان هیپرپلازی "پسوریازیس فرم" نامیده می‌شود (Rapalli et al., 2020).

مدل‌های پاتوژنز پسوریازیس بر فعالیت سیتوکین‌های ترشح شده از لکوسیت‌ها تمرکز دارند که بر اساس مسیرهای از پیش برنامه‌ریزی شده که واکنش‌ها را در سلول‌های پوست ایجاد می‌کنند، طراحی شده‌اند. نوتروفیل‌ها به طور متغیر در ضایعات پسوریازیس بیان می‌شوند. سلول‌های دندریتیک مانند سلول‌های لانگرهانس گاهی به وفور در ضایعات پوستی پسوریازیس یافت می‌شوند. سلول‌های T نقش مهمی در ایجاد پسوریازیس دارند. بیشتر سلول‌های T در سلول‌های حافظه‌ی ضایعات پوستی هستند که آنتی‌ژن لنفوسیت پوستی CLA^۵ را بیان می‌کنند. ۱۰ درصد از لنفوسیت‌های در گردش، سلول‌های CLA+ T هستند که به طور انتخابی ضایعات التهابی را هدف قرار می‌دهند. در پسوریازیس، سلول‌های T به اشتباه به سلول‌های سالم پوست حمله می‌کنند، گویی در حال مبارزه با عفونت یا بهبود زخم هستند. سلول‌های T بیش فعال، باعث تولید سلول‌های T بیشتر، گلبول‌های سفید خون؛ به ویژه نوتروفیل‌ها و سلول‌های پوستی جدید می‌شوند که باعث قرمزی و چرک در ضایعات پوستی می‌شوند. این روند ادامه می‌یابد و سلول‌های جدید به سرعت (در چند روز) به سمت لایه بیرونی پوست حرکت می‌کنند و باعث ایجاد لکه‌های ضخیم و پوسته‌پوسته در سطح پوست می‌شوند. ظهور لکوسیت‌های تک هسته‌ای (لنفوسیت و مونوسیت) در لایه ی درم پایلا و نوتروفیل‌ها در لایه شاخی پوست از ویژگی‌های مشخص پسوریازیس هستند (Khosa et al., 2018; Krueger & Bowcock, 2005; Rapalli et al., 2020).

¹ Human leukocyte antigen

^۲ مجموعه نوتروفیل‌ها در لایه شاخی اپیدرم

³ C-X-C Motif Chemokine Ligand 1

^۴ رشد سلول‌های بازولویید رنگدانه ای

⁵ Cutaneous Lymphocyte-Associated Antigen

پسوریازیس ممکن است توسط دسته خاصی از داروها ایجاد شود. اثرات نامطلوب ناشی از تجویز این داروها به عنوان پسوریازیس یا "فوران دارویی پسوریازیس فرم" (گروهی از اختلالات تحریک کننده پسوریازیس) نامیده می شود. گروه‌هایی از داروهایی که پسوریازیس را تحریک می کنند شامل مسدودکننده‌های بتا، لیتیوم، داروهای ضد مالاریا، مهارکننده‌های ACE، آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند تتراسایکلین و پنی‌سیلین، اینترفرون‌ها، طلا و NSAIDها هستند. (Singh & Tripathy, 2014)

۲. روش تحقیق

در این مطالعه، مقالات مرتبط تا ژانویه ۲۰۲۲ در پایگاه داده‌های مختلف از جمله PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar با استفاده از کلمات کلیدی "Phytotherapy"، "Herbs"، "Protection"، "anti-inflammatory" و "Psoriasis" جستجو شد. تمام مقالات مرتبط که به اثر محافظتی گیاهان دارویی و ترکیبات موثر آنها بر پسوریازیس پرداختند، در روند بررسی قرار گرفتند.

۳. یافته‌ها

پسوریازیس یک بیماری مزمن است. درمان مادام‌العمر برای بیماران مبتلا به پسوریازیس لازم است. بنابراین، تمام درمان‌ها باید استانداردهای بالای کیفیت و ایمنی بیمار را داشته باشند (Michalek et al., 2016). به طور عمده، تمام درمان‌های فعلی پسوریازیس حول محور استفاده از داروهای مصنوعی است که با مجموعه‌ای از عوارض جانبی همراه هستند، این عوارض جانبی شامل استفاده طولانی مدت از کورتیکواستروئیدها است که منجر به زخم معده، نازک شدن پوست و استخوان و آب مروارید زودرس می‌شود. استفاده موضعی از ویتامین D می‌تواند باعث تحریک پوست شود. استفاده طولانی مدت از اسید سالیسیلیک روی پوست سر می‌تواند منجر به ریزش مو شود. محصولات قطران زغال سنگ می‌توانند باعث خشکی پوست شوند و پوست را نسبت به نور خورشید حساس‌تر کنند. در درمان فتوتراپی نیاز به نظارت پزشک وجود دارد و اثرات نامطلوب از سوختگی تا سرطان پوست متغیر است. از این رو، نظارت بر ایمنی در طول درمان پسوریازیس از اهمیت بالایی برخوردار است (Abraham et al., 2019; Rendon & Schäkel, 2019).

استفاده از داروهای گیاهی در سال‌های اخیر به دلیل کمتر بودن اثرات نامطلوب آنها نسبت به داروهای شیمیایی، رواج یافته است. داروهای گیاهی از قرن‌ها قبل در چین و هند استفاده می‌شوند. مرجع نظارتی کمیسیون E آلمان بر داروهای گیاهی و موارد استفاده توصیه شده نظارت دارد. در هند، AYUSH نهاد نظارتی است که بر تضمین کیفیت، ارزیابی ایمنی پیش بالینی و تحقیقات بالینی داروهای گیاهی نظارت می‌کند و دستورالعمل رسمی تحت عنوان "دستورالعمل‌های عمومی برای توسعه دارویی فرمولاسیون آیورودا" برای کنترل ایمنی داروهای گیاهی دارد. برای دستیابی به ایمنی و بهبود اثربخشی، تحقیقات زیادی برای بررسی گیاهان جدید و ترکیبات آنها در حال انجام است. داروهای گیاهی مزایایی مانند

عوارض جانبی کمتر، مکانیسم‌های چند جهته و درمان ارزان را نشان می‌دهند (Herman & Herman, 2016; Shenefelt, 2012).

۱.۳. آلوئه ورا

آلوئه ورا (AV) گیاهی است چند ساله مانند کاکتوس آبدار (خانواده: *Liliaceae*) که در طول تاریخ برای اهداف دارویی مورد استفاده قرار گرفته است. برگ های AV، حاوی یک ژل شفاف موسیلاژین دار با مواد فعال متعدد با خواص ضد التهابی، ضد خارش و التیام زخم است (Surjushe et al., 2008). از سال ۱۹۹۶، چهار کارآزمایی بالینی برای ارزیابی استفاده از AV در درمان پسوریازیس انجام شده است. Syed و همکاران نتایج یک کارآزمایی بالینی کنترل شده را گزارش کردند که در آن کرم عصاره AV 0.5٪ با دارونما برای پسوریازیس پلاکی مزمن خفیف تا متوسط مقایسه شد (Syed et al., 1996). کرم آلوئه ورا منجر به پاکسازی قابل توجهی از پلاک‌های پسوریازیس (۸۲.۸٪) در مقابل دارونما (۷.۷٪) ($p < 0.001$) و بدون عوارض جانبی شد. شاخص شدت پسوریازیس PASI^۶ از میانگین، ۹.۳ تا ۲.۲ بهبود یافت (۷۶ درصد بهبود). Seyger و همکاران یک کارآزمایی بالینی کنترل شده درون فردی را انجام دادند که «بسته‌های مراقبت خانگی Mirak، Dermatus، LLC، Miami Beach، FL، USA» (شامل آب چشمه طبیعی، کرم ویتامین E، زمین آتشفشانی گوگردی، AV و آب اقیانوس) را با دارونما برای پسوریازیس پلاکی مزمن مقایسه کردند (Seyger et al., 1998). بسته‌های مراقبت خانگی Mirak به طور قابل توجهی دوام ضایعات درمان شده را در مقایسه با دارونما کاهش داد ($p < 0.05$)، اما کاهش پوسته پوست شدن و تعداد سلول‌های تکثیر شده در مقایسه با دارونما معنی دار نبود ($p > 0.05$). هیچ عوارض جانبی گزارش نشد. Paulsen و همکاران یک کارآزمایی بالینی کنترل شده درون فردی انجام دادند که ژل AV را با دارونما برای پسوریازیس پلاکی خفیف تا متوسط مقایسه کرد (Paulsen et al., 2005). امتیاز التهاب، نفوذپذیری، و پوسته پوست شدن در ۷۲.۵ درصد از محل های تحت درمان با AV، در مقایسه با ۸۲.۵ درصد از محل های درمان شده با دارونما کاهش یافته است (به نفع دارونما، $P = 0.0197$ قابل توجه است). عوارض جانبی موضعی شامل خشکی پوست بود. Choonhakarn و همکاران کرم AV را با کرم تریامسینولون استونید^۷ ۰.۱ درصد برای پسوریازیس پلاکی خفیف تا متوسط مقایسه کردند (Choonhakarn et al., 2010). نمرات PASI و شاخص کیفیت زندگی درماتولوژی DLQI^۸ در هر دو گروه کاهش یافت، بهبود قابل توجه PASI در گروه AV مشاهده شد، اما تفاوت آماری بین گروه‌ها برای نمرات DLQI وجود نداشت. عوارض جانبی شامل سوزش و خارش جزئی در ضایعات پوستی بود.

^۶ Psoriasis Area and Severity Index

^۷ Triamcinolone Acetonide

^۸ Dermatology Life Quality Index

۲.۳. روغن آووکادو با ویتامین B12

مطالعات نشان داده اند که سطح ویتامین B12 پوستی در پلاک های پسوریازیس و حتی در پوست سالم بیماران مبتلا به پسوریازیس کاهش می یابد (Stankler, 1969). مقالات همچنین حاوی گزارش هایی از اثربخشی ویتامین B12 تزریقی در درمان پسوریازیس است. علاوه بر این، اسیدهای چرب ضروری و متابولیت های آنها ممکن است در پاتوژنز پسوریازیس دخیل باشند. روغن آووکادو، حاوی اسیدهای چرب امگا ۳ و اسید اولئیک، اگرچه مواردی برای درمان درماتیت آتوپیک وجود دارد اما به طور گسترده برای درمان پسوریازیس مورد مطالعه قرار نگرفته اند. Stücker و همکاران نتایج یک کارآزمایی بالینی کنترل شده درون فردی را گزارش کردند که کاربرد روغن آووکادو و پماد ویتامین B12 را در مقایسه با آنالوگ ویتامین D₃، کلسیوتریول برای پسوریازیس پلاکی مزمن ارزیابی کرد (Stücker et al., 2001). پس از ۸ هفته درمان، کلسیوتریول در مقایسه با پماد آووکادو B12 بهبودی سریع تری نشان داد ($p < 0.05$)، اما در هفته ۱۲، نمره PASI و سونوگرافی ۲۰ مگاهرتز تفاوت معنی داری بین دو تیمار نشان نداد. پماد آووکادو B12 نیز نسبت به کلسیوتریول قابل تحمل تر بود ($p < 0.05$). عوارض جانبی شامل تحریک پوست برای بیمارانی که از کلسیوتریول استفاده می کردند و خارش موضعی برای بیمارانی که از پماد آووکادو B12 استفاده می کردند، بود.

۳.۳. روغن ترنج

روغن ترنج از پوست ترنج (*Citrus bergamia*) استخراج می شود و به دلیل خواص حساسیت به نور^۹ بی نظیر است. اجزای فعال اصلی کومارین ها و فوروکومارین ها هستند، به ویژه ۵-متوکسی پسورالن، که حساس کننده اولیه نور است (Morlière et al., 1990). استفاده از پسورالن در ترکیب با اشعه ماوراء بنفش (UV) یک فتوتراپی است که برای درمان پسوریازیس مورد استفاده قرار می گیرد، محققین اثربخشی پسورالن های موضعی و به همراه آن نور UVA در پاکسازی پلاک های پسوریازیس را نشان دادند (Baker, 1984). Valkova نتایج یک کارآزمایی بالینی را گزارش کرد که تک تراپی UVB را با روغن ترنج ترکیبی و UVB برای پسوریازیس پلاکی مزمن مقایسه کرد (Valkova, 2007). در حالی که تفاوت آماری معنی داری در مقادیر PASI پس از درمان یا مدت زمان بهبودی وجود نداشت، UVB همراه با روغن ترنج به طور قابل توجهی تعداد جلسات فتوتراپی ($p = 0.04$) و دوز تجمعی UVB ($p = 0.004$) را کاهش داد. عوارض جانبی گزارش شده برای هر دو گروه یکسان بود و شامل اریتما، خارش، سوزش و درد و تبخال لبی بود.

۴.۳. کپسایسین

کپسایسین (*trans-8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide*) ماده اصلی فعال فلفل دلمه ای (*Cayenne*) است. بنظر می رسد که یکی از اجزای پاتوژنز پسوریازیس یک فاکتور التهابی نوروزنیک با واسطه ماده P است. ماده P متراکم

⁹ photosensitivity

در پلاک‌های پسونیازیس، می‌تواند سلول‌های التهابی را فعال کند و منجر به اتساع عروق، رگ‌زایی، و افزایش بیش از حد کراتینوسیت شود (Bernstein et al., 1986). کپسایسین با اتصال به گیرنده‌های وانیلوئیدی آزادسازی ماده P را تحریک می‌کند و متعاقباً نوروون‌های حسی پوستی ماده P را تخلیه می‌کند (Buck & Burks, 1986). برنشتاین و همکاران نتایج یک کارآزمایی بالینی کنترل شده درون فردی را گزارش کرد که کرم کپسایسین ۰.۰۱ یا ۰.۰۲۵٪ را با کرم دارونما را برای پسونیازیس پلاکی متوسط تا شدید مقایسه کردند (Bernstein et al., 1986). پس از ۶ هفته، بهبود در ۶۷.۶٪ و کاهش قرمزی در ۵۹٪ از بیماران تحت درمان با کپسایسین مشاهده شد (غلظت‌ها به طور یکسان موثر بودند) در مقایسه با ۴۴.۱٪ بهبود و کاهش ۳۸٪ قرمزی در افراد درمان شده با دارونما ($p < 0.001$ برای هر دو مقایسه). در یک کارآزمایی بالینی کنترل شده، الیس و همکاران. کرم کپسایسین ۰.۰۲۵٪ را با کرم دارونما برای پسونیازیس پلاکی مقایسه کرد (Ellis et al., 1993). در ۶ هفته، بیماران تحت درمان با کپسایسین در مقایسه با دارونما بهبود قابل توجهی در ارزیابی جهانی ($p = 0.030$) و نمرات ترکیبی شدت پسونیازیس ($p = 0.036$) و روند بهبود بیشتر در تسکین خارش ($p = 0.060$) داشتند. عوارض جانبی در هر دو کارآزمایی شامل سوزش گذرا، خارش و قرمزی بود.

۵.۳. کورکومین

کورکومین (دی‌هیدروفرولوئیل‌متان)، ماده فعال موجود در ادویه زردچوبه، ممکن است با بهبود التهاب ناشی از سلول T که جزء اصلی پاتوژنز پسونیازیس است، مفید باشد. تصور می‌شود که فاکتور هسته ای کاپا B^۱، تکثیر کراتینوسیت، فسفوریلاز کیناز و رگ‌زایی را مهار می‌کند (Aggarwal et al., 2013). صرافیان و همکاران یک کارآزمایی بالینی کنترل شده درون فردی انجام دادند که یک میکرومولژل زردچوبه را با دارونما برای پسونیازیس پلاکی پایدار خفیف تا متوسط مقایسه کردند (Sarafian et al., 2015). پس از ۹ هفته، میانگین PASI در افراد درمان شده با زردچوبه از ۳.۶ در ابتدا به ۱.۴ ($p < 0.05$) بهبود یافت، در مقایسه با عدم بهبود قابل توجهی در افراد درمان شده با دارونما. عوارض جانبی شامل خشکی، سوزش یا تحریک بود.

۶.۳. مخلوط عسل

عسل یکی از قدیمی‌ترین داروها است که برای بیماری‌های تنفسی، ادراری، بیماری‌های گوارشی و ضایعات پوستی مانند زخم‌ها، آگزما و پسونیازیس استفاده می‌شود (Zaghloul et al., 2001). عسل برای کاهش التهاب و ادم، کاهش اندازه اسکار و تحریک بازسازی بافت موثر است (Molan, 1999). مکانیسم خاص آن برای درمان پسونیازیس، به خواص ضد پروستاگلاندین عسل، توانایی افزایش اکسید نیتریک، اثر بازدارنده بر رشد قارچ‌ها و باکتری‌ها و اثرات ضد اکسیدانی و ضد التهابی مربوط است (Al-Waili, 2003). Waili نتایج یک کارآزمایی بالینی درون فردی را گزارش کرد که

¹⁰ nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

مخلوط عسل (حاوی عسل طبیعی، روغن زیتون و موم زنبور عسل) را با پارافین یا مخلوط پارافین-کلوبتازول پروپیونات¹¹ ۰.۰۵ درصد برای پسونریازیس پلاکی مزمن متوسط تا شدید مقایسه کرد. در هفته های ۲ تا ۳ درمان، 5/8 بیمار که هیچ درمان قبلی نداشتند، پاسخ قابل توجهی به مخلوط عسل داشتند، در حالی که تنها 1/8 از بیماران پاسخ قابل توجهی به پارافین داشتند. با این حال، نتایج بین تیمارها، در هفته ۳ معنی دار نبود ($p = 0.0821$). مخلوط عسل منجر به درمان در ۶ هفته ($p = 0.007$)، در مقایسه با عدم بهبود قابل توجه با پارافین ($p = 0.12$) شد. اثر مخلوط عسل مربوط به زمان بود و پس از ۶ هفته درمان، بیشترین اثر را داشت. در بین بیمارانی که درمان قبلی با کلوبتازول پروپیونات ۰.۰۵٪ دریافت کرده بودند، هم مخلوط عسل و هم تیمارهای پارافین بهبود قابل توجهی در پسونریازیس در هفته های ۳ و ۶ نشان دادند. اما تفاوت بین تیمارها معنی دار نبود ($p > 0.05$). هیچ گونه عوارض جانبی در مطالعه گزارش نشده است.

۷.۳. *Hypericum Perforatum* L.

Hypericum Perforatum L. یک گیاه گلدار دارویی است که در سراسر جهان یافت می شود و حاوی مواد اصلی فعال هایپرفورین و هایپریسین است. گزارش شده است که هایپرفورین دارای اثرات ترمیم کننده زخم، ضد التهابی و ضد باکتریایی است (Albert et al., 2002). نشان داده شده است که هایپریسین سمیت سلولی ناشی از CD8¹² را کاهش می دهد و سیستم ایمنی را از طریق مهار فاکتور نکروز تومور¹³ α -اصلاح می کند (Lavie et al., 2000). نجفی زاده و همکاران نتایج یک کارآزمایی بالینی درون فردی با عصاره 5% *Hypericum perforatum* L. در وازلین، پروپیلن گلیکول و سلولز در مقایسه با دارونما برای پسونریازیس پلاکی خفیف گزارش کردند (Najafizadeh et al., 2012). پس از ۴ هفته، کاهش قابل توجهی در اریتما، پوسته پوسته شدن و ضخامت، در جایی که پماد *Hypericum perforatum* در مقایسه با حالت اولیه استفاده شده بود، مشاهده شد. (به ترتیب $p = 0.01$, $p = 0.004$, $p = 0.04$). هیچ مقایسه ای بین درمان و دارونما پس از ۴ هفته انجام نشد. هیچ عوارض جانبی گزارش نشده است.

۸.۳. *Indigo Naturalis*

یک داروی گیاهی چینی است که از گیاه *Strobilanthes formosanus* تهیه شده است و گزارش شده است که اثر بالقوه ضد پسونریازیس دارد (Chiang et al., 2013). جزء فعال اصلی ایندیروبین است که باعث تمایز می شود و از تکثیر کراتینوسیت های اپیدرمی جلوگیری می کند (Lin et al., 2012). همچنین نشان داده شده است که دارای اثرات ضد التهابی است (Chang et al., 2010; Lin et al., 2009). لین و همکاران سه کارآزمایی بالینی درون فردی را برای ارزیابی استفاده از گیاه طبیعی برای پسونریازیس انجام دادند. در اولین کارآزمایی، لین و همکاران. استفاده از پماد

¹¹ paraffin-clobetasol propionate

¹² cluster of differentiation 8

¹³ Tumor Necrosis Factor

گیاه طبیعی را با پماد دارونما مقایسه کردند (Lin et al., 2007). درمان با گیاه طبیعی منجر به کاهش قابل توجهی در مجموع نمرات پوسته پوسته شدن، اریتم، و استحکام ($p < 0.001$) و درصد سطح پلاک ($p < 0.001$) در مقایسه با پماد دارونما شد و همچنین بهبود قابل توجهی در بافت مشاهده شد. در کارآزمایی دیگری برای پسوریازیس پلاکی مزمن، Lin et al. دوباره پماد/ایندیگو ناتورالیس را با پماد دارونما مقایسه کردند (Lin et al., 2008). علاوه بر بهبود قابل توجه مشابه نسبت به دارونما، محققان همچنین خاطرنشان کردند که ۷۴ درصد از بیمارانی که پماد/ایندیگو ناتورالیس دریافت می کنند، به PASI 75 دست یافته اند. در کارآزمایی بعدی، Yin-Ku Lin و همکاران. پماد/ایندیگو تصفیه شده را با پماد/ایندیگو ناتورالیس خام مقایسه کردند (Lin et al., 2012). هر دو پماد ایندیگو تصفیه شده و خام، بهبود قابل توجه مشابهی در ضایعات در مقایسه با حالت اولیه داشتند ($p < 0.001$). عوارض جانبی برای همه کارآزمایی ها شامل خارش و اریتم بود که در عرض چند روز برطرف شد.

لین و همکاران همچنین یک عصاره روغن/ایندیگو به نام Lindioil در پسوریازیس ناخن را ارزیابی کردند (Lin et al., 2014). در ۱۲ هفته، بهبود قابل توجهی در شاخص شدت پسوریازیس ناخن^۴ Napsi در ناخن های تیمار شده با Lindioil در مقایسه با شاهد مشاهده شد ($p < 0.0001$). در هفته ۲۴، یک کاهش ۶۱ درصدی در نمره Napsi و کاهش ۷۶.۶ درصدی در نمره Napsi در گروه هدف ناخن های درمان شده با Lindioil وجود داشت. هیچ اثر نامطلوبی رخ نداد. لین و همکاران همچنین در مطالعه دیگری Lindioil را بر روی پسوریازیس ناخن ارزیابی کردند (Lin et al., 2015). پس از ۲۴ هفته، Lindioil بهبود قابل توجهی در مقایسه با کلسیپوتریول برای Napsi تک دستی و Napsi اصلاح شده ($p < 0.001$ برای هر دو) نشان داد. تنها دو شرکت کننده که از Lindioil استفاده می کردند، سوزش را تجربه کردند، در حالی که ده شرکت کننده که از کلسیپوتریول استفاده می کردند، سوزش را تجربه کردند.

۹.۳. روغن Kukui

روغن Kukui، یک داروی سنتی هاوایی مشتق شده از *Aleurites moluccanus* L.، ظاهراً دارای اثر درمانی به عنوان یک درمان موضعی برای پسوریازیس است، بر اساس نسبت بالای اسیدهای چرب غیراشباع چندگانه، به ویژه اسیدهای چرب امگا ۳، و گزارش های بیماران مبتلا به پسوریازیس که از هاوایی بازدید کردند و از روغن موضعی آجیل کوکوی بهره بردند (Brown et al., 2005). براون و همکاران نتایج یک کارآزمایی بالینی را گزارش کرد که روغن آجیل کوکوی را با روغن معدنی دارونما برای پسوریازیس پلاکی خفیف و پایدار مقایسه کردند (Brown et al., 2005). در پایان دوره درمان ۱۲ هفته ای، تفاوت معنی داری در نمرات PASI نهایی بین گروه های درمان و دارونما

¹⁴ Nail Psoriasis Severity Index

پس از تعدیل امتیاز PASI اولیه ($p = 0.468$) مشاهده نشد. همچنین تفاوت معنی داری در نمرات PASI در طول زمان وجود نداشت. هیچ عوارض جانبی گزارش نشده است.

۱۰.۳. *Mahonia aquifolium*

Mahonia Aquifolium، به عنوان زرشک یا اورگان شناخته می‌شود (خانواده: *berberidaceae*) است و به طور وحشی در اروپا و آمریکای شمالی و جنوبی رشد می‌کند. *Mahonia Aquifolium* در طول تاریخ برای بیماری‌های التهابی پوست مانند پسوریازیس استفاده شده است (Duke, 1985). اجزای فعال اولیه موجود در ریشه و چوب ماهونیا آکویفولیوم شامل بربرین، یکی از آلکالوئیدهای ایزو کینولین است. در حالی که مکانیسم کامل اثر آلکالوئیدها هنوز به درستی شناخته نشده است، تصور می‌شود که آنها پاسخ التهابی را به روش‌های مختلف سرکوب می‌کنند و توسط ایمنو هیستوشیمی نشان داده شده است که تکثیر کراتینوسیت را کاهش می‌دهند. شش کارآزمایی بالینی برای استفاده از *Mahonia Aquifolium* در درمان پسوریازیس گزارش شده است. برنشتاین و همکاران بزرگترین کارآزمایی بالینی کنترل شده را برای مقایسه کرم عصاره *Mahonia Aquifolium* (Relie'va) با کرم دارونما برای پسوریازیس پلاکی مزمن خفیف تا متوسط انجام دادند (Bernstein et al., 2006). آنها بهبودهای آماری قابل توجهی را در PASI و شاخص کیفیت زندگی در گروه تحت درمان با ماهونیا در مقایسه با گروه کنترل گزارش کردند ($p < 0.05$). آگوستین و همکاران نتایج کرم *Mahonia Aquifolium* را در مقایسه با دیترانول برای پسوریازیس پلاکی گزارش کردند (Augustin et al., 1999). پس از ۴ هفته، هر دو درمان کاهش قابل توجهی در نفوذپذیری سلول‌های T اپیدرمی و پوستی داشتند. با این حال، گروه‌های تحت درمان با دیترانول کاهش قابل توجه بیشتری داشتند. گالیور و دانسکی نتایج سه کارآزمایی بالینی با *Mahonia Aquifolium* را برای پسوریازیس گزارش کردند که دو مورد از آنها کارآزمایی بالینی کنترل شده درون فردی بود که *Mahonia Aquifolium* را با درمان‌های استاندارد مختلف یا دارونما مقایسه می‌کرد (Gulliver & Donsky, 2005). در یکی از این مطالعات، کرم *Mahonia Aquifolium* با فلوتیکازون پروپیونات مقایسه شد. در میان بیماران، ۸۴ درصد گروه تحت درمان با ماهونیا را دارای پاسخ خوب تا عالی ارزیابی کردند، در حالی که ۶۳.۳ درصد آن را برابر یا بهتر از درمان استاندارد ارزیابی کردند. در مطالعه دیگر، کرم *Mahonia Aquifolium* با دارونما و ژل کلسیپوتریول و تازاروتن مقایسه شد. در تمام بیماران، کرم *Mahonia Aquifolium* به خوبی یا بهتر از کلسیپوتریول و تازاروتن عمل کرد. Wiesenauer و Lu'dtke نتایج یک کارآزمایی درون فردی را گزارش کردند که پماد *Mahonia Aquifolium* را با دارونما برای پسوریازیس پلاکی مقایسه کرد (Wiesenauer & Lüdtk, 1996). در حالی که ۶۱.۳٪ از بیماران و ۶۳.۸٪ از پزشکان *Mahonia Aquifolium* را بی‌فایده ارزیابی کردند، تفاوت در اثربخشی *Mahonia Aquifolium* در مقایسه با دارونما در ارزیابی بیماران معنی دار بود ($p = 0.008$) و به سمت بهبود در ارزیابی پزشکان گرایش داشت ($p = 0.064$). یک بیمار واکنش آلرژیک به *Mahonia Aquifolium* را

تجربه کرد. شایع ترین عوارض جانبی در بین تمام کارآزمایی‌ها، تحریک موضعی، بثورات پوستی و احساس سوزش هنگام استفاده از درمان‌ها بود.

۱۱.۳. *Oleum Horwathiensis* (Psoricur™)

Oleum Horwathiensis (Psoricur™) که در مجارستان تولید شده است حاوی ترکیبی از عصاره های چندین گیاه دارویی از جمله بومادران، *Allium Sativum* (سیر)، *Taraxaci Radix*، *Calendulae Flos* (calendula)، گزنه و *Veronica Officinalis* همگی در پارافین نرم حل شده اند. نشان داده شده است که این دارو اثرات ضد التهابی در مدل های حیوانی دارد و ممکن است بر آبشار آراشیدونیک التهاب تأثیر بگذارد (Lassus & Forsström, 1991). Forsstrom و Lassus نتایج یک کارآزمایی بالینی کنترل شده را گزارش کردند که *Oleum Horwathiensis* را با دارونما برای پسوریازیس پلاکی پایدار مزمن مقایسه کردند (Lassus & Forsström, 1991). میانگین نمره شدت علائم در گروه *Oleum Horwathiensis* در مقایسه با دارونما در تمام مقاطع زمانی کمتر بود. با این حال، تفاوت معنی داری بین گروه‌های درمان در هفته ۱۲ یا در هر زمان دیگری مشاهده نشد ($p > 0.05$). هیچ عوارض جانبی گزارش نشده است.

۱۲.۳. *Angelica sinensis*

گلپر گیاهی است چند ساله یا دو ساله (خانواده: *Apiaceae*) معمولاً به عنوان *Dong quay* شناخته می شود. این در طب سنتی چینی^{۱۵} (TCM) برای افراد مسن استفاده می شود. به گفته TCM، خون را نوسازی و کمبودها را جبران می کند. عصاره گلپر حاوی پسورالن است که یک فوروکومارین قوی است. پسورالن‌ها در پسوریازیس استفاده می شوند زیرا به عنوان حساس کننده نور^{۱۶} عمل می کنند. بسیاری از بیماران با مصرف گلپر و سپس قرار گرفتن در معرض نور طبیعی خورشید یا اشعه ماوراء بنفش، نوعی از درمان PUVa (Psoralen-UV-A) را تجربه می کنند. قرار گرفتن در معرض اشعه ماوراء بنفش پس از مصرف گلپر باعث ایجاد کراس لینک در DNA سلول‌های اپیدرمی می شود، بنابراین سرعت سنتز DNA اپیدرمی را کاهش می دهد (Rout et al., 2017; Tse, 2003). علاوه بر این، آنها باعث اختلال عملکرد میتوکندری، سمیت برای سلول‌های لانگرهانس، ایجاد گونه های فعال اکسیژن و آپوپتوز کراتینوسیت ها و لنفوسیت ها می شوند (Richard, 2020). یک مطالعه تصادفی دوسوکور برای بررسی اثربخشی پسورالن خوراکی و درمان UV-A در درمان پسوریازیس پلاکی با استفاده از شاخص PASI انجام شد. پس از ۱۲ هفته درمان، ۱۸ نفر از ۳۰ بیمار (۶۰٪

¹⁵ Traditional Chinese medicine

¹⁶ photosensitizer

از بیماران) حداقل ۷۵٪ بهبود در نمره PASI در مقایسه با گروه UV-A و دارونما ۰٪ مشاهده شد. (Sivanesan et al., 2009)

پسوریازیس پالموپلانتار (در کف دست و پا) شکل نادر پسوریازیس است. یک مطالعه گذشته نگر برای بررسی اثربخشی درمان PUVA انجام شد. درمان در ۶۳ درصد موارد مؤثر بود. مشخص شد که ۲۵٪ از بیماران عوارض نامطلوب گزارش کردند، شایع ترین آن اریتمای خفیف ۱۸٪ از بیماران بود (Carrascosa et al., 2013). پسورالن با مشکلاتی مانند، نفوذپذیری ضعیف پسورالن از طریق پوست، سوزش شدید، تاول و رنگدانه همراه است. بنابراین، حامل های لیپوزومی همراه پسورالن برای بهبود ایمنی درمانی و اثربخشی درمان PUVA آماده شدند. مطالعه نفوذ پذیری، افزایش پنج برابری در نفوذ پسورالن را به دلیل حامل های لیپوزومی نشان داد. کاربرد موضعی ژل لیپوزومی منجر به کاهش علائم پسوریازیس در مدل پلاک پسوریازیس ناشی از ایمیکویمود و سطوح سیتوکین هایی مانند IL-17، IL-22، و TNF- α شد (Doppalapudi et al., 2017). ۸-متوکسی پسورالن تنها پسورالن تایید شده در ایالات متحده است که با نام های تجاری Oxsoralen Ultra و MOP-۸ (Richard, 2020) به فروش می رسد. جز دیگر، یعنی ترکیب اسید فرولیک نیز اثر ضد التهابی قابل توجهی را بر روی اسید استیک و التهاب ناشی از کاراژینین نشان داده است (Tse, 2003). یک مطالعه در مقیاس بزرگ در سال ۲۰۱۶ در تایوان انجام شد. مشخص شد که اکثر بیماران پسوریازیس از TCM استفاده می کنند. بیشترین فرمول تجویز شده Wen-qing-yin (نوشیدنی پاک کننده ی گرم) بود که حاوی Dong quay است (Weng et al., 2016).

۱۳.۳. *Centella asiatica* L.

Centella asiatica به طور گسترده ای برای درمان علائم بیماری های پوستی استفاده می شود. این گیاه با نام *Hydrocotyle Asiatica* L (خانواده: *Apiaceae*) نیز شناخته می شود. ترکیبات اصلی *Centella Asiatica* سنتلوئیدها هستند که تری ترپنوئیدهای پنج حلقه ای شامل آسیاتیکوزید، ماد کاسوید، اسید آسیاتیک و اسید ماد کازیک^{۱۷} هستند. همچنین حاوی Oleanane و Isothankunic acid نوع ساپونین، به عنوان مثال، Centellasaponin D و Terminolic acid است. حاوی ۰.۱٪ اسانس و ۱-۸٪ ساپونین است (Bylka et al., 2014). *Centella Asiatica* از زمان های بسیار قدیم برای درمان بیماری های مختلف در آیورودا استفاده می شود. مشخص شد که این ماده همچنین دارای پتانسیل قابل توجهی برای جلوگیری از آسیب DNA و حاوی آنتی اکسیدان های طبیعی است (Anand et al., 2010). در یک مطالعه، فعالیت ضد پسوریازیس آسیاتیکوزید و اسید ماد کازیک بر روی رشد کراتینوسیت ها مورد ارزیابی قرار گرفت و با پسورالن و دیترانول مقایسه شد. مقادیر IC₅₀^{۱۸} آسیاتیکوزید و اسید ماد کازیک به ترتیب

¹⁷ asiaticoside, madecassoside, asiatic acid, madecassic acid

¹⁸ Half-maximal inhibitory concentration

۰.۶ ± ۸.۴ و ۰.۱ ± ۸.۶ میکرومولار بودند. مشخص شد که عصاره آبی گیاه *Centella asiatica* به اندازه دانه‌های *Psoralea corylifolia* قوی نیست. مقادیر با مقدار IC50 دیترانول، یعنی ۰.۴ ± ۵.۲ میکرومولار قابل مقایسه بود (Sampson et al., 2001).

در یک مطالعه، پماد ماد کازیک برای بررسی اثر آن بر ضایعه پوستی ناشی از ایمیکمود در موش استفاده شد. IL-23 و IL-17 نقش عمده ای در پاتوژنز پسوریازیس دارند. Real-time PCR نشان داد که سطوح IL-23 mRNA و IL-17 به طور قابل توجهی توسط ماد کازیک کاهش یافت. بنابراین، پماد ماد کازیک در درمان پسوریازیس از طریق محور IL-23 و IL-17 موثر است (OuYang et al., 2016). Madecassol، Centellase و Blastoestimulina عصاره‌های *Centella Asiatica* شامل ۴۰٪ آسیاتیکوزید و مخلوط ۶۰٪ اسید آسیاتیک و ماد کازیک اسید را به بازار عرضه کرده اند (Bylka et al., 2014).

۱۴.۳ *Cestrum diurnum*

Cestrum diurnum که معمولاً به عنوان یاس وحشی شناخته می‌شود، گیاهی بومی هند است و معمولاً به عنوان یک گیاه زینتی کشت می‌شود. (خانواده *Solanaceae*). برگ‌های گیاه حاوی یک گلیکوزید استروئیدی قوی است که فعالیت ویتامین D را برمی‌انگیزد T-حاوی گلیکوزیدهای ۱، ۲۵-دی هیدروکسی کوله کلسیفرول است. به طور معمول، ویتامین D₃ در پوست توسط واکنش‌های وابسته به نور UV یا از رژیم غذایی در پوست تولید می‌شود. برای تولید فعال‌ترین شکل ویتامین D₃، یعنی ۱، ۲۵-دی هیدروکسی کوله کلسیفرول (کلستریول)، یک بار در کبد و یک بار در کلیه هیدروکسیله می‌شود (Talcott, 2018). ویتامین D موضعی از طریق مکانیسم با واسطه گیرنده ویتامین D که باعث مهار تکثیر کراتینوسیت می‌شود و مکانیسم غیرژنومی که باعث تمایز کراتینوسیت‌ها به دلیل افزایش کلسیم داخل سلولی می‌شود، اثر درمانی ایجاد می‌کند. بنابراین، به یک عامل درمانی موضعی در درمان پسوریازیس تبدیل شده است.

آنالوگ‌های ویتامین D به ویژه در درمان صورت یا کشاله‌ی ران که درمان آن‌ها سخت است مفید هستند (Barrea et al., 2017). مطالعه ای به منظور بررسی اثر مکمل خوراکی ویتامین D بر پسوریازیس انجام شد. به بیماران، ویتامین D₂ هر ۲ هفته یک بار به مدت ۶ ماه تجویز شد. PASI در ۳ و ۶ ماه بهبود یافت. میانگین بهبود، ۳۴.۲۱٪ در مقابل ۱۸.۵٪ دارونما بود. مکمل ویتامین D نتایج درمان پسوریازیس را بهبود بخشید (Disphanurat et al., 2019).

عصاره *Cestrum diurnum* (۳ میکروگرم بر گرم) به صورت ژل و پماد با نام تجاری PsoriaBan Natural توسط Aurochem Laboratories Pvt به بازار عرضه می‌شود که اثربخشی عالی تا ۸۹٪ را نشان داده است. مشخص شده است که در درمان پسوریازیس پوست سر و صورت مؤثر است.

Gaultheria Procumbens L. ۱۵.۳

گیاهی علفی است که از برگ های آن برای تهیه اسانس استفاده می شود. (خانواده: *Ericaceae*). اسانس ها حاوی متیل سالیسیلات هستند که مسئول فعالیت ضد التهابی است (Singh & Tripathy, 2014). عصاره ساقه *Gaultheria Procumbens* سرشار از سالیسیلات و پروسیانیدین آنزیم های التهابی مانند COX-2^{۱۹}، لیپوکسیژناز و هیالورونیداز را مهار می کند. مدل های *in vitro* فعالیت آنتی اکسیدانی را نیز نشان دادند. مطالعات *ex vivo* در لیپوپلی ساکاریدها و سایتوکین ها (α -TNF، IL-1 β ، IL-8) و پروتئینازها و سطوح گونه های فعال اکسیژن شد (Michel et al., 2019).

Matricaria Recutita L. ۱۶.۳

Matricaria Recutita یا بابونه (خانواده: *Asteraceae*) است. برای درمان بیماری های گوارشی از دیرباز استفاده می شود. فیتوشیمیایی اصلی آن با فعالیت ضد پوریاویز کامازولن است که یک محصول جانبی از عصاره روغنی غیر فرار، ماتریسین است و از گل به دست می آید (Singh & Tripathy, 2014). کامازولن با مهار لیپوکسیژناز، فعالیت ضد التهابی ایجاد می کند که منجر به مهار تشکیل LTB₄^{۲۰} می شود. تشکیل LTB₄ در پلاک های پوریاویز افزایش می یابد. بنابراین، مهار LTB₄ اثر مفید کامازولن را ثابت خواهد کرد. گل حاوی فلاونوئیدهای کورستین و آپیزین است (Bensouilah, 2003; Singh & Tripathy, 2014).

کورستین یک فلاونول است و دارای فعالیت های ضد التهابی، ضد توموری، ضد ویروسی و ضد باکتریایی است. STAT-1^{۲۱} ناشی از IFN γ ^{۲۲} و فعال سازی NF- κ B را مهار می کند. تولید هیستامین و Ige^{۲۳} را کاهش می دهد. IL، TNF- α و نیتریک اکسید سنتاز را مهار می کند. کورستین با مکانیسم های متعددی می تواند به عنوان یک عامل بالقوه برای درمان پوریاویز استفاده شود. آپیزین یک فلاون است که دارای فعالیت های آنتی اکسیدانی و ضد التهابی است. با مهار فعال سازی ژن لوسیفراز ناشی از TNF- α ، فعالیت ضد التهابی ایجاد می کند و TNF- α را کاهش می دهد. باعث مهار بیان IL-6، IL-8، COX-2 و مهار فعال سازی NF- κ B می شود (Bonesi et al., 2018). روغن بابونه از پوست در برابر عوامل بیماری زا مانند کاندیدا و استافیلوکوک محافظت می کند (Singh & Tripathy, 2014). همچنین از بدن

¹⁹ Cyclooxygenase-2

²⁰ Leukotriene

²¹ Signal Transducer and Activator Of Transcription

²² Immune Interferon

²³ Immunoglobulin E

در برابر عفونت های قارچی محافظت می کند (Jamalian et al., 2012). اسانس بابونه حاوی α -بیزابولول است که α -TNF, IL-6, IL-1 β , NF- κ β , COX-2 و iNOS را مهار می کند (dos Santos et al., 2019).

روغن بابونه یکی از مواد تشکیل دهنده بسیاری از داروهای موضعی موجود در بازار است. گاد و همکاران نانوذرات لیپیدی جامد²⁴ بارگیری شده با روغن بابونه برای بهبود نفوذپذیری بافتی و تخریب پس از کاربرد موضعی تهیه کردند. SLN با استفاده از اسید استئاریک و روغن بابونه ۲۰٪ w/w تهیه شد (Gad et al., 2019).

۱۷.۳ Melaleuca Alternifolia

Melaleuca Alternifolia، که معمولاً به عنوان روغن درخت چای شناخته می شود، به طور سنتی برای خواص ترمیم زخم استفاده می شود (خانواده: *Myrtaceae*) هستند. گیاهان از جنس *Melaleuca* بومی اقیانوسیه هستند و در طب سنتی استرالیا مورد استفاده قرار می گیرند. روغن درخت چای حاوی ۸۰ تا ۹۰ درصد مونوترپن ها از جمله α -terpinene, α -terpineol, 1,8-cineol, α -pinene, limonene, terpinolene, and sabinene است. قسمت باقیمانده روغن از سسکوی ترپن ها و ترکیبات معطر تشکیل شده است. گزارش شده است که روغن درخت چای فعالیت های ضد باکتریایی و ضد قارچی قابل توجهی را در داخل بدن ایجاد می کند. 1,8-cineol, methyl eugenol و terpinen-4-ol نقش عمده ای در ایجاد فعالیت ضد میکروبی دارند (Sharifi-Rad et al., 2017). terpinen-4-ol سطح تولید IL-1, IL-8, TNF- α و PGE₂²⁵ را کاهش می دهد. علاوه بر این، می تواند اتساع عروق و برون ریزی پلاسما را تعدیل کند (Pazyar & Yaghoobi, 2012).

در مطالعه ای که بر روی ۲۷ نفر برای بررسی اثر روغن درخت چای بر روی پوست و التهاب ناشی از هیستامین انجام شد، پس از ۱۰ دقیقه استفاده از روغن درخت چای به طور قابل توجهی التهاب کاهش یافت (Koh et al., 2002). نتایج مشابهی در مطالعات انسان و جوندگان به دست آمد. روغن درخت چای هیستامین را تحریک می کند (Khalil et al., 2004) و در بسیاری از افراد باعث ایجاد آلرژی تماسی می شود. روغن تازه آلرژن ضعیف تا متوسط است، اکسیداسیون فعالیت آلرژی زای روغن را افزایش می دهد. آلرژن های موجود در روغن عبارتند از α -ترپینن، آسکاریدول، ترپینولن، α فلاندرن، ۱،۲،۴-تری هیدروکسی متان، و لیمونن. بیشتر واکنش ها به دلیل استفاده مستقیم از روغن درخت چای رخ می دهد (de Groot & Schmidt, 2016). مصرف خوراکی روغن درخت چای می تواند منجر به درماتیت تماسی سیستمیک، اختلال شناختی و کما شود (Singh & Tripathy, 2014).

²⁴ Solid Lipid Nanoparticles (SLN)

²⁵Prostaglandin E₂

۱۸.۳. *Psorospermum Febrifugum* Spach

Psorospermum Febrifugum یک گیاه گلدار کوچک است که در مناطق گرمسیری مانند آفریقا، ماداگاسکار و آمریکای جنوبی یافت می شود. (خانواده: *Hypericaceae*) است. عصاره های الکلی و آبی *Psorospermum Febrifugum* برای درمان بیماری های پوستی مختلف از جمله جذام در طب عامیانه استفاده می شود. *Asogwa* و همکارانش اولین تلاش را برای استفاده از *Psorospermum Febrifugum* در درمان پسوریازیس انجام دادند. عصاره های آبی و اتانولی برگ و پوست ساقه *Psorospermum Febrifugum* بر روی "مدل موش صحرایی پسوریازیس" ناشی از هاپتن-۲، ۴-دینیتروفلوئوروبنزن استفاده شد. عصاره اتانولی پوست ساقه فعال تر بود و متعاقباً بر روی مدل های آنتی بادی خونی، ضد التهابی و هماگلوتینین مورد آزمایش قرار گرفت. جداسازی این عصاره فعال چهار فراکسیون را به همراه داشت که از بین آنها کسر دی کلرومتان (DCM^{26}) فعال ترین بخش بود. چهل و دو ماده شیمیایی گیاهی در بخش *DCM* وجود دارد. اکثر آنها اسیدهای چرب شامل اسید میریستیک (C14)، اسید استئاریک (C17)، اسید لینولئیک (C18)، اسید اولئیک (CA4)، اسید پنتانوئیک (C5)، اسید دوکوزانوئیک (C22)، اسید پالمیتیک (C16)، ایکوزانوئیک اسید (C20) و (C22) دکوزانوئیک اسید است. این مطالعه نشان داد که *Psorospermum Febrifugum* حتی پس از افزایش دوز ۵۰۰۰ ppm ایمن است. این دارو فعالیت های ضد پسوریازیس و تعدیل کننده ایمنی عالی را نشان داد. آزمایش ها ۹۳.۱۵ درصد کاهش ضخامت اپیدرم را در مقایسه با ۶۱.۲۱ درصد کاهش در کنترل مثبت نشان دادند. مدل های هماتولوژیک و آنتی بادی سرکوب سیستم ایمنی را نشان دادند. بنابراین، بر اساس حضور اسیدهای چرب در فعال ترین عصاره *DCM* و درصد بالای فعالیت دارویی و ایمنی، *Psorospermum Febrifugum* یک داروی طبیعی بالقوه برای درمان پسوریازیس است (Asogwa et al., 2020; Asogwa & Okoye, 2019)

۱۹.۳. *Silybum Marianum*

Silybum Marianum گیاهی علفی یکساله (خانواده: *Asteraceae*) است. منشأ آن در مناطق مدیترانه ای است اما اکنون به عنوان یک علف هرز در سراسر جهان وجود دارد. این گیاه به طور مکرر برای فعالیت محافظت از کبد استفاده می شود. در بیماران پسوریازیس، کبد دچار تغییرات زیادی از جمله سیروز، فیروز، نکروز و استئاتوز می شود. تغییراتی که در کبد رخ می دهد ممکن است به دلیل عواملی مانند عوامل تغذیه ای، مصرف الکل، داروهای ضد پسوریازیس یا به دلیل خود پسوریازیس باشد. در بیماران مبتلا به پسوریازیس سطوح لکوترین و cAMP را افزایش می یابد که کاهش آن

²⁶ Dichloromethane

به بهبود وضعیت کمک می کند. *Silybum Marianum* حاوی سیلیمارین و تاکسی فولین است که در درمان پسوریازیس استفاده می شود.

سیلیمارین از دانه های گیاه ماریانوم (*Silybum Marianum*) به دست می آید. سیلیمارین را می توان برای مهار سنتز لکوترین و cAMP فسفودی استراز استفاده کرد. سیلیمارین همچنین توانایی بهبود عملکرد حذف اندوتوکسین ها توسط کبد را دارد (Aghmiuni & Khiavi, 2017; Singh & Tripathy, 2014). سیلیپین جزء اصلی سیلیمارین است و در مراقبت های پوستی و لوازم آرایشی استفاده می شود. مطالعه ای برای بررسی پتانسیل فوتوتوکسیک سیلیمارین در رده سلولی Balb/c 3T3 و مقایسه با کراتینوسیت های اپیدرمی طبیعی انسان، فیروبلاست های پوستی طبیعی انسان و کراتینوسیت انسانی انجام شد. سیلیمارین هیچ گونه سمیت نوری نسبت به هیچ یک از مدل های سلولی مورد استفاده نشان نداد (Rajnochová Svobodová et al., 2016).

روغن ماریانوم سیلیوم حاوی ویتامین E، اسید لینولئیک و اسید α -لینولئیک است (Aghmiuni & Khiavi, 2017). سلول های Th^{27} نقش عمده ای در پاتوژنز پسوریازیس دارند. یوان و همکارانش مطالعه ای را برای تعیین فعالیت ضد پسوریازیس تاکسی فولین، که به نام دی هیدرو کورنستین نیز شناخته می شود، انجام دادند که از گیاه خار مریم جدا شده است. مشخص شد که تاکسی فولین می تواند از تکثیر کراتینوسیت های غیرطبیعی ناشی از لیپوبلی ساکارید در سلول های کراتینوسیت انسانی و پسوریازیس ناشی از ایمیکمود در موش های BALB/c، در مقایسه با گروه کنترل، جلوگیری کند. تاکسی فولین نسبت سلول های $Th1$ و $Th17$ را در غدد لنفاوی تخلیه کننده پوست و در التهابات پوستی کاهش می دهد. همچنین تمایز سلول های Th را، با مهار فاکتورهای رونویسی مانند $ROR\gamma t$ ، $Tbet$ ، $GATA-3$ مسیر $Jak2/Stat3$ و مسیرهای $Notch1$ که منجر به مهار التهاب در شرایط پسوریازیس می شوند، تنظیم می کند (Yuan et al., 2020).

۲۰۳. طب سنتی چینی

طب سنتی چینی (TCM) یکی از متداول ترین درمان های جایگزین در چین و تایوان است و پسوریازیس برای قرن ها با داروهای گیاهی موضعی و خوراکی درمان شده است. فرمولاسیون های متناسب با هر بیمار، ارزیابی همه ی آنها با کارآزمایی های بالینی را دشوار کرده است. علاوه بر این، طب چینی پسوریازیس را به انواع مختلفی طبقه بندی می کند که تصور می شود با روش های درمانی مختلف پاسخ می دهند (Zhang et al., 2009). به طور کلی، بیش از ۱۷۴ گیاه چینی در درمان پسوریازیس استفاده شده است که بسیاری از آنها دارای خواص ضد التهابی و توانایی تعدیل تولید سیتوکین یا مهار رگ زایی هستند (Tse, 2003). به طور کلی، شواهد زیادی وجود دارد که از استفاده از TCM برای درمان

²⁷ T Helper

پسوریازیس مفید است. دو کارآزمایی بالینی موجود با معیارهای این مرور مطابقت دارند. ژو و همکاران استفاده از پماد پولیان (*Radix Arnebiae seu Indigo Naturalis*, *Cortex Phellodendri*, *Radix Scutellariae*) با دارونما برای پسوریازیس پلاکی را مقایسه کردند (Zhou et al., 2009). پماد پولیان در ۴۵/۱ درصد به طور قابل توجهی مؤثر بود در حالی که به طور کلی در ۸۴/۳ درصد از بیماران مؤثر بود، پماد پلاسبو در ۱۲/۲ درصد به طور قابل توجهی و در کل در ۵۱/۰ درصد بیماران مؤثر بود ($p < 0.001$). هیچ عوارض جانبی با TCM موضعی گزارش نشد. یان و همکاران (*Shi Du Ruan Gao* (SDRG) را آزمایش کردند، یک پماد گیاهی که برای درمان پسوریازیس است که تقریباً ۶۰ سال استفاده می‌شود، شامل *Indigo Naturalis*، *Cortex Phellodendri*، *Gypsum Fibrosum Preparatum*، کالامین و *Galla Chinensis* است (Yan et al., 2015). تصور می‌شود که SDRG اثربخشی ثانویه در تعدیل ایمنی و ضد تکثیر سلولی دارد. پس از ۸ هفته درمان، در نمره کل شدت پسوریازیس^{۲۸} در بین بیمارانی که از SDRG استفاده می‌کردند در مقایسه با گروه کنترل، کاهش قابل توجهی دیده شد ($p < 0.001$). نمره کل، شدت اریتما، پوسته پوسته شدن و سخت شدن پلاک را در نظر می‌گیرد. بیمارانی که SDRG دریافت کردند، نتایج قابل توجه بهتری داشتند که با ارزیابی جهانی محقق^{۲۹} نرخ موفقیت ۷۲ درصد در مقابل ۲۴ درصد؛ ($p < 0.001$) و ارزیابی جهانی بهبود آزمودنی‌ها^{۳۰} اندازه‌گیری شد. هیچ عارضه جانبی در طول درمان با SDRG رخ نداد، در حالی که دو مورد پسوریازیس در گروه کنترل با استفاده از دایمتیکون بدتر شد.

²⁸ The Total Severity Score

²⁹ Investigator Global Assessment

³⁰ Global Subjects' Assessment

۴. بحث و نتیجه گیری

پسوریازیس یک بیماری پیچیده است که شامل چندین علت برای بیماری است. ۲ تا ۳ درصد از جمعیت جهان درگیر این بیماری هستند. پسوریازیس یک بیماری لاعلاج است. پسوریازیس تنها یک بیماری زیبایی نیست. با عوارض جدی مانند آرتریت پسوریاتیک همراه است. هدف درمان مرسوم پسوریازیس، درمان ضایعات پوستی است. استفاده از داروهای مصنوعی عوارض مختلفی را به دنبال داشته است. در چند سال گذشته، تحقیقات در این زمینه راهبردهای درمانی مختلفی را برای درمان پسوریازیس ارائه کرده است. استفاده از داروهای گیاهی یکی از این استراتژی های نوظهور است. بسیاری از گیاهان دارای اثرات ضد پسوریازیس هستند که در این بررسی مورد بحث قرار گرفته است. امیدوارکننده ترین نتایج با آلوئه ورا، *Psorospermum* و *Mahonia Aquifolium*، *Centella Asiatica*، *Curcuma Longa*، *Febrifugum* به دست آمده است. در حال حاضر، استفاده از داروهای گیاهی به جمعیت کمی از بیماران مبتلا به پسوریازیس محدود شده است. داروی گیاهی را می توان به عنوان درمان کمکی برای داروهای مصنوعی مورد استفاده برای درمان پسوریازیس، استفاده کرد. استفاده ترکیبی ممکن است دوز داروی مصنوعی را کاهش دهد اگرچه ممکن است باعث عوارض جانبی نیز شود.

برای استانداردسازی داروهای گیاهی، نیاز به مشخصات نظارتی و دستورالعمل های کنترل کیفیت وجود دارد که بتواند ایمنی و اثربخشی درمان پسوریازیس را تضمین کند. مطالعات بیشتر با تعداد بیشتری از افراد برای اثبات اثربخشی درمانی این محصولات طبیعی ضروری است. همچنین منابع گیاهی جدیدتر باید در این زمینه بررسی شود.

- Abraham, N., Krishnan, N., & Raj, A. (2019). Management of psoriasis-ayurveda and allopathy-A review. *International Journal of Dermatology and Clinical Research*, 5(1), 018-023 .
- Aggarwal, B. B., Gupta, S. C., & Sung, B. (2013). Curcumin: an orally bioavailable blocker of TNF and other pro-inflammatory biomarkers. *Br J Pharmacol*, 169(8), 1672-1692. <https://doi.org/10.1111/bph.12131>
- Aghmiuni, A. I., & Khiavi, A. A. (2017). Medicinal plants to calm and treat psoriasis disease. *Aromatic and Medicinal Plants—Back to Nature*, 1-28. <https://doi.org/https://doi.org/10.5772/67062>
- Al-Waili, N. S. (2003). Topical application of natural honey, beeswax and olive oil mixture for atopic dermatitis or psoriasis: partially controlled, single-blinded study. *Complement Ther Med*, 11(4), 226-234. [https://doi.org/10.1016/s0965-2299\(03\)00120-1](https://doi.org/10.1016/s0965-2299(03)00120-1)
- Albert, D., Zündorf, I., Dingermann, T., Müller, W. E., Steinhilber, D., & Werz, O. (2002). Hyperforin is a dual inhibitor of cyclooxygenase-1 and 5-lipoxygenase. *Biochem Pharmacol*, 64-1767 ,(12) .
[https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(02\)01387-4](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(02)01387-4)
- Anand, T., Mahadeva, N., Phani, K. G., & Farhath, K. (2010). Antioxidant and DNA Damage Preventive Properties of Centella asiatica (L) Urb. *Pharmacognosy journal*, 2(17), 53-58 .
- Asogwa, F. C .,Ibezim, A., Ntie-Kang, F., Asogwa, C. J., & Okoye, C. O. B. (2020). Anti-psoriatic and immunomodulatory evaluation of psorospermum febrifugum spach and its phytochemicals. *Scientific African*, 7, e00229. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.sciaf.201.4e00229>
- Asogwa, F. C., & Okoye, C. O. B. (2019). Anti-psoriatic activity of Psorospermum febrifugum stem bark extract using the rat Dinitrofluorobenzene induced model. *International Journal of Scientific Engineering and Science*, 3(2), 1-5 .
- Augustin, M .,Andrees, U., Grimme, H., Schöpf, E., & Simon, J. (1999). Effects of Mahonia aquifolium ointment on the expression of adhesion, proliferation, and activation markers in the skin of patients with psoriasis. *Forsch Komplementarmed*, 6 Suppl 2, 19-21. <https://doi.org/10.1159/000057142>
- Baker, H. (1984). PUVA therapy for psoriasis. *J R Soc Med*, 77(7), 537-539. <https://doi.org/10.1177/014107688407700701>
- Barrea, L., Savanelli, M. C., Di Somma, C., Napolitano, M., Megna, M., Colao, A., & Savastano, S. (2017). Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord*, 18(2), 195-205. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9411-6>
- Bensouilah, J. (2003). Psoriasis and aromatherapy. *International Journal of Aromatherapy*, 13(1), 2-8. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0962-4562\(03\)00036-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0962-4562(03)00036-5)
- Bernstein, J. E., Parish, L. C., Rapaport, M., Rosenbaum, M. M., & Roenigk, H. H., Jr. (1986). Effects of topically applied capsaicin on moderate and severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 15(3), 504-507. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(86\)70201-6](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(86)70201-6)
- Bernstein, S., Donsky, H., Gulliver, W., Hamilton, D., Nobel, S., & Norman, R. (2006). Treatment of mild to moderate psoriasis with Reliéva, a Mahonia aquifolium extract—a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Ther*, 13(2), 121-126. <https://doi.org/10.1097/00045391-200603000-00007>
- Bonesi, M., Loizzo, M. R., Menichini, F., & Tundis, R. (2018). Chapter 23 - Flavonoids in Treating Psoriasis. In S. Chatterjee, W. Jungraithmayr, & D. Bagchi (Eds.), *Immunity and Inflammation*

- in Health and Disease (pp. 281-294). Academic Press.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805417-8.00023-8>
- Brown, A. C., Koett, J., Johnson, D. W., Semaskvich, N. M., Holck, P., Lally, D., Cruz, L., Young, R., Higa, B., & Lo, S. (2005). Effectiveness of kukui nut oil as a topical treatment for psoriasis. *Int J Dermatol*, 44(8), 684-687. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2005.02634.x>
- Buck, S. H., & Burks, T. F. (1986). The neuropharmacology of capsaicin: review of some recent observations. *Pharmacol Rev*, 38(3), 179-226.
- Bylka, W., Znajdek-Awizeń, P., Studzińska-Sroka, E., Dańczak-Pazdrowska, A., & Brzezińska, M. (2014). Centella asiatica in dermatology: an overview. *Phytother Res*, 28(11), 1124-1131. <https://doi.org/10.1002/ptr.5110>
- Capon, F. (2017). The Genetic Basis of Psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(12), 2526. <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/12/2526>
- Carrascosa, J. M., Plana, A., & Ferrándiz, C. (2013). Effectiveness and safety of psoralen-UVA (PUVA) topical therapy in palmoplantar psoriasis: a report on 48 patients. *Actas Dermosifiliogr*, 104(5), 418-425. <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2013.04.005>
- Chang, H. N., Pang, J. H., Yang, S. H., Hung, C. F., Chiang, C. H., Lin, T. Y., & Lin, Y. K. (2010). Inhibitory effect of indigo naturalis on tumor necrosis factor- α -induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human umbilical vein endothelial cells. *Molecules*, 15(9), 6423-6435. <https://doi.org/10.3390/molecules15096423>
- Chiang, Y. R., Li, A., Leu, Y. L., Fang, J. Y., & Lin, Y. K. (2013). An in vitro study of the antimicrobial effects of indigo naturalis prepared from *Strobilanthes formosanus* Moore. *Molecules*, 18(11), 14381-14396. <https://doi.org/10.3390/molecules181114381>
- Choonhakarn, C., Busaracome, P., Sripanidkulchai, B., & Sarakarn, P. (2010). A prospective, randomized clinical trial comparing topical aloe vera with 0.1% triamcinolone acetonide in mild to moderate plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 24(2), 168-172. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03377.x>
- de Groot, A. C., & Schmidt, E. (2016). Tea tree oil: contact allergy and chemical composition. *Contact Dermatitis*, 75(3), 129-143. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111.cod.12591>
- Disphanurat, W., Viarasilpa, W., Chakkavittumrong, P., & Pongcharoen, P. (2019). The Clinical Effect of Oral Vitamin D2 Supplementation on Psoriasis: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Dermatology Research and Practice*, 2019, 5237642. <https://doi.org/10.1155/2019/5237642>
- Doppalapudi, S., Jain, A., Chopra, D. K., & Khan, W. (2017). Psoralen loaded liposomal nanocarriers for improved skin penetration and efficacy of topical PUVA in psoriasis. *Eur J Pharm Sci*, 96, 515-529. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.10.025>
- dos Santos, D. S., Barreto, R. d. S. S., Serafini, M. R., Gouveia, D. N., Marques, R. S., Nascimento, L. d. C., Nascimento, J. d. C., & Guimarães, A. G. (2019). Phytomedicines containing *Matricaria* species for the treatment of skin diseases: A biotechnological approach. *Fitoterapia*, 138, 104267. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.104267>
- Duke, J. A. (1985). Medicinal plants. *Science*, 229(4718), 1036, 1038.
- Ellis, C. N., Berberian, B., Sulica, V. I., Dodd, W. A., Jarratt, M. T., Katz, H. I., Praver, S., Krueger, G., Rex, I. H., Jr., & Wolf, J. E. (1993). A double-blind evaluation of topical capsaicin in pruritic psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 29(3), 438-442. [https://doi.org/10.1016/0190-9622-v.29.04\(3\)b](https://doi.org/10.1016/0190-9622-v.29.04(3)b)

- Gad, H. A., Abd El-Rahman, F. A. A., & Hamdy, G. M. (2019). Chamomile oil loaded solid lipid nanoparticles: A naturally formulated remedy to enhance the wound healing. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 50, 329-338. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.01.008>
- Gulliver, W. P., & Donsky, H. J. (2005). A report on three recent clinical trials using Mahonia aquifolium 10% topical cream and a review of the worldwide clinical experience with Mahonia aquifolium for the treatment of plaque psoriasis. *Am J Ther*, 12(5), 398-406. <https://doi.org/10.1097/01.mjt.0000174350.82270.da>
- Herman, A., & Herman, A. P. (2016). Topically used herbal products for the treatment of psoriasis—mechanism of action, drug delivery, clinical studies. *Planta medica*, 82(17), 1447-1455 .
- Jamalian, A., Shams-Ghahfarokhi, M., Jaimand, K., Pashootan, N., Amani, A., & Razzaghi-Abyaneh, M. (2012). Chemical composition and antifungal activity of Matricaria recutita flower essential oil against medically important dermatophytes and soil-borne pathogens. *Journal de Mycologie Médicale*, 22(4), 308-315. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2012.09.003>
- Khalil, Z., Pearce, A. L., Satkunanathan, N., Storer, E., Finlay-Jones, J. J., & Hart, P. H. (2004). Regulation of wheal and flare by tea tree oil: complementary human and rodent studies. *J Invest Dermatol*, 123(4), 683-690. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.23407.x>
- Khosa, A., Singhvi, G., Saha, R. N., & Gupta, G. (2018). Drug delivery to the CNS. *Panminerva medica*, 60(4), 226 .
- Koh, K. J., Pearce, A. L., Marshman, G., Finlay-Jones, J. J., & Hart, P. H. (2002). Tea tree oil reduces histamine-induced skin inflammation. *British Journal of Dermatology*, 147(6), 1212-1217. <https://doi.org/https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.05034.x>
- Krueger, J., & Bowcock, A. (2005). Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Annals of the rheumatic diseases*, 64(suppl 2), ii30-ii36 .
- Lassus, A., & Forsström, S. (1991). A double-blind study comparing oleum horwathiensis with placebo in the treatment of psoriasis. *J Int Med Res*, 19(2), 137-146. <https://doi.org/10.1177/030006059101900207>
- Lavie, G., Meruelo, D., Aroyo, K., & Mandel, M. (2000). Inhibition of the CD8+ T cell-mediated cytotoxicity reaction by hypericin: potential for treatment of T cell-mediated diseases. *Int Immunol*, 12(4), 479-486. <https://doi.org/10.1093/intimm/12.4.479>
- Lin, Y. K., Chang, C. J., Chang, Y. C., Wong, W. R., Chang, S. C., & Pang, J. H. (2008). Clinical assessment of patients with recalcitrant psoriasis in a randomized, observer-blind, vehicle-controlled trial using indigo naturalis. *Arch Dermatol*, 144(11), 1457-1464. <https://doi.org/10.1001/archderm.144.11.1457>
- Lin, Y. K., Chang, Y. C., Hui, R. C., See, L. C., Chang, C. J., Yang, C. H., & Huang, Y. H. (2015). A Chinese Herb, Indigo Naturalis, Extracted in Oil (Lindioil) Used Topically to Treat Psoriatic Nails: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*, 151(6), 672-674. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.5460>
- Lin, Y. K., Leu, Y. L., Huang, T. H., Wu, Y. H., Chung, P. J., Su Pang, J. H., & Hwang, T. L. (2009). Anti-inflammatory effects of the extract of indigo naturalis in human neutrophils. *J Ethnopharmacol*, 125(1), 51-58. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.06.014>
- Lin, Y. K., See, L. C., Huang, Y. H., Chang, Y. C., Tsou, T. C., Leu, Y. L., & Shen, Y. M. (2012). Comparison of refined and crude indigo naturalis ointment in treating psoriasis: randomized, observer-blind, controlled, inpatient trial. *Arch Dermatol*, 148(3), 397-400. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2011.1091>

- Lin, Y. K., See, L. C., Huang, Y. H., Chang, Y. C., Tsou, T. C., Lin, T. Y., & Lin, N. L. (2014). Efficacy and safety of Indigo naturalis extract in oil (Lindioil) in treating nail psoriasis: a randomized, observer-blind, vehicle-controlled trial. *Phytomedicine*, 21(7), 1015-1020. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2014.02.013>
- Lin, Y. K., Wong, W. R., Chang, Y. C., Chang, C. J., Tsay, P. K., Chang, S. C., & Pang, J. H. (2007). The efficacy and safety of topically applied indigo naturalis ointment in patients with plaque-type psoriasis. *Dermatology*, 214(2), 155-161. <https://doi.org/10.1159/000098576>
- Michalek, I. M., Loring, B., & John, S. M. (2016). *Global report on psoriasis*. World Health Organization.
- Michel, P., Granica, S., Magiera, A., Rosińska, K., Jurek, M., Poraj, Ł., & Olszewska, M. A. (2019). Salicylate and Procyanidin-Rich Stem Extracts of *Gaultheria procumbens* L. Inhibit Pro-Inflammatory Enzymes and Suppress Pro-Inflammatory and Pro-Oxidant Functions of Human Neutrophils Ex Vivo. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(7), 1753. <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/7/1753>
- Molan, P. C. (1999). The role of honey in the management of wounds. *J Wound Care*, 8(8), 415-418. <https://doi.org/10.12968/jowc.1999.8.8.25904>
- Morlière, P., Hüppe, G., Averbeck, D., Young, A. R., Santus, R., & Dubertret, L. (1990). In vitro photostability and photosensitizing properties of bergamot oil. Effects of a cinnamate sunscreen. *J Photochem Photobiol B*, 7(2-4), 199-208. [https://doi.org/10.1016/1011-1344\(90\)85157-r](https://doi.org/10.1016/1011-1344(90)85157-r)
- Najafizadeh, P., Hashemian, F., Mansouri, P., Farshi, S., Surmaghi, M. S., & Chalangari, R. (2012). The evaluation of the clinical effect of topical St Johns wort (*Hypericum perforatum* L.) in plaque type psoriasis vulgaris: a pilot study. *Australas J Dermatol*, 53(2), 131-135. <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2012.00877.x>
- Napolitano, M., Caso, F., Scarpa, R., Megna, M., Patri, A., Balato, N., & Costa, L. (2016). Psoriatic arthritis and psoriasis: differential diagnosis. *Clin Rheumatol*, 35(8), 1893-1901. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3295-9>
- O'Rielly, D. D., Jani, M., Rahman, P., & Elder, J. T. (2019). The Genetics of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol Suppl*, 95, 46-50. <https://doi.org/10.3899/jrheum.190119>
- OuYang, Q., Pan, Y., Luo, H., Xuan, C., Liu, J., & Liu, J. (2016). MAD ointment ameliorates Imiquimod-induced psoriasiform dermatitis by inhibiting the IL-23/IL-17 axis in mice. *Int Immunopharmacol*, 39, 376-389. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.08.013>
- Paulsen, E., Korsholm, L., & Brandrup, F. (2005). A double-blind, placebo-controlled study of a commercial Aloe vera gel in the treatment of slight to moderate psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 19(3), 326-331. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2004.01186.x>
- Pazyar, N., & Yaghoobi, R. (2012). Tea Tree Oil as a Novel Antipsoriasis Weapon. *Skin Pharmacology and Physiology*, 25(3), 162-163. <https://doi.org/10.1159/000337936>
- Rajnochová Svobodová, A., Zálešák, B., Biedermann, D., Ulrichová, J., & Vostálová, J. (2016). Phototoxic potential of silymarin and its bioactive components. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 156, 61-68. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.01.011>
- Rapalli, V. K., Kaul, V., Gorantla, S., Waghule, T., Dubey, S. K., Pandey, M. M., & Singhvi, G. (2020). UV Spectrophotometric method for characterization of curcumin loaded nanostructured lipid nanocarriers in simulated conditions :Method development, in-vitro and ex-vivo applications in topical delivery. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 224, 117392. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2019.117392>

- Rendon, A., & Schäkel, K. (2019). Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*, 20(6). <https://doi.org/10.3390/ijms20061475>
- Richard, E. G. (2020). The Science and (Lost) Art of Psoralen Plus UVA Phototherapy. *Dermatol Clin*, 38(1), 11-23. <https://doi.org/10.1016/j.det.2019.08.002>
- Rout, S. K., Tripathy, B. C., & Kar, B. R. (2017). (Natural Green Alternatives to Psoriasis Treatment—A Review. *Global Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 4(1), 001-007 .
- Sampson, J. H., Raman, A., Karlsen, G., Navsaria, H., & Leigh, I. M. (2001). In vitro keratinocyte antiproliferant effect of Centella asiatica extract and triterpenoid saponins. *Phytomedicine*, 8(3), 230-235. <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00032>
- Sarafian, G., Afshar, M., Mansouri, P., Asgarpanah, J., Raoufinejad, K., & Rajabi, M. (2015). Topical Turmeric Microemulgel in the Management of Plaque Psoriasis; A Clinical Evaluation. *Iran J Pharm Res*, 14(3), 865-876 .
- Seyger, M. M., van de Kerkhof, P. C., van Vlijmen-Willems, I. M., de Bakker, E. S., Zwiers, F., & de Jong, E. M. (1998). The efficacy of a new topical treatment for psoriasis: Mirak. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 11(1), 13-18 .
- Sharifi-Rad, J., Salehi, B., Varoni, E. M., Sharopov, F., Yousaf, Z., Ayatollahi, S. A., Kobarfard, F., Sharifi-Rad, M., Afdjei, M. H., Sharifi-Rad, M., & Iriti, M. (2017). Plants of the Melaleuca Genus as Antimicrobial Agents: From Farm to Pharmacy. *Phytotherapy Research*, 31(10), 1475-1494. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ptr.5880>
- Shenefelt, P. D. (2012). Herbal treatment for dermatologic disorders .
- Singh, K. K., & Tripathy, S. (۲۰۱۴). Natural treatment alternative for psoriasis: a review on herbal resources. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 4(11), 114-121 .
- Sivanesan, S. P., Gattu, S., Hong, J., Chavez-Frazier, A., Bandow, G. D., Malick, F., Kricorian, G., & Koo, J. (2۰۰۹). Randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy of oral psoralen plus ultraviolet A for the treatment of plaque-type psoriasis using the Psoriasis Area Severity Index score (improvement of 75% or greater) at 12 weeks. *J Am Acad Dermatol*, 61(5), 793-798. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.04.053>
- Stankler, L. (1969). The vitamin B12 level in psoriatic skin and serum. *Br J Dermatol*, 81(12), 911-918. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1969.tb15973.x>
- Stücker, M., Memmel, U., Hoffmann, M., Hartung, J., & Altmeyer, P. (2001). Vitamin B(12) cream containing avocado oil in the therapy of plaque psoriasis. *Dermatology*, 203(2), 141-147. <https://doi.org/10.1159/000051729>
- Surjushe, A., Vasani, R., & Saple, D. G. (2008). Aloe vera: a short review. *Indian J Dermatol*, 53(4), 163-166. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.44785>
- Syed, T. A., Ahmad, S. A., Holt, A. H., Ahmad, S. A., Ahmad, S. H., & Afzal, M. (1996). Management of psoriasis with Aloe vera extract in a hydrophilic cream: a placebo-controlled, double-blind study. *Trop Med Int Health*, 1(4), 505-509. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.1996.d01-91.x>
- Talcott, P. (2018). Chapter 21 - Toxicologic Problems. In S. M. Reed, W. M. Bayly, & D. C. Sellon (Eds.), *Equine Internal Medicine) Fourth Edition)* (pp. 1460-1512). W.B. Saunders. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44329-6.00021-8>
- Tse, T. W. (2003). Use of common Chinese herbs in the treatment of psoriasis. *Clin Exp Dermatol*, 28(5), 469-475. <https://doi.org/10.1046/j.۲۲۳.۲۰۰۳.۱۳۲۲-۱۳۶۵.x>

- Uribe-Herranz, M., Lian, L. H., Hooper, K. M., Milora, K. A., & Jensen, L. E. (2013). IL-1R1 signaling facilitates Munro's microabscess formation in psoriasiform imiquimod-induced skin inflammation. *J Invest Dermatol*, 133(6), 1541-1549. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.512>
- Valkova, S. (2007). UVB phototherapeutic modalities. Comparison of two treatments for chronic plaque psoriasis. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*, 16(1), 26-30.
- Weng, S. W., Chen, B. C., Wang, Y. C., Liu, C. K., Sun, M. F., Chang, C. M., Lin, J. G., & Yen, H. R. (2016). Traditional Chinese Medicine Use among Patients with Psoriasis in Taiwan: A Nationwide Population-Based Study. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 3164105. <https://doi.org/10.1155/2016/3164105>
- Wiesenauer, M., & Lütke, R. (1996). Mahonia aquifolium in patients with psoriasis vulgaris - an intraindividual study. *Phytomedicine*, 3(3), 231-235. [https://doi.org/10.1016/s0944-7113\(96\)80058-4](https://doi.org/10.1016/s0944-7113(96)80058-4)
- Yan, Y., Liu, W., Andres, P., Pernin, C., Chantalat, L., Briantais, P., Lin, A., & Feng, L. (2015). Exploratory clinical trial to evaluate the efficacy of a topical traditional chinese herbal medicine in psoriasis vulgaris. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 719641. <https://doi.org/10.1155/2015/719641>
- Yuan, X., Li, N., Zhang, M., Lu, C., Du, Z., Zhu, W., & Wu, D. (2020). Taxifolin attenuates IMQ-induced murine psoriasis-like dermatitis by regulating T helper cell responses via Notch1 and JAK2/STAT3 signal pathways. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 123, 109747. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109747>
- Zaghloul, A. A., el-Shattawy, H. H., Kassem, A. A., Ibrahim, E. A., Reddy, I. K., & Khan, M. A. (2001). Honey, a prospective antibiotic: extraction, formulation, and stability. *Pharmazie*, 56(8), 643-647.
- Zhang, G. Z., Wang, J. S., Wang, P., Jiang, C. Y., Deng, B. X., Li, P., Zhao, Y. M., Liu, W. L., Qu, X., Chen, W. W., Zeng, L., Zhou, D. M., Sun, L. Y., & Li, R. Y. (2009). Distribution and development of the TCM syndromes in psoriasis vulgaris. *J Tradit Chin Med*, 29(3), 195-200. [https://doi.org/10.1016/s0254-6272\(09\)60064-9](https://doi.org/10.1016/s0254-6272(09)60064-9)
- Zhou, N., Bai, Y. P., Man, X. H., Zhang, Y. B., Kong, Y. H., Ju, H., & Chang, M. (2009). Effect of new Pulian Ointment () in treating psoriasis of blood-heat syndrome: A randomized controlled trial. *Chin J Integr Med*, 15(6), 409-414. <https://doi.org/10.1007/s11655-009-0409-0>