

## مقایسه‌ی اثر تزریق داخل ضایعه‌ی گلوکانتیم همراه با تجویز موضعی عصاره‌ی سیاه‌دانه در پایه‌ی عسل با تزریق داخل ضایعه‌ی گلوکانتیم به همراه تجویز موضعی عسل در درمان لیشمانیازیس پوستی حاد

**زمینه و هدف:** با توجه به خواص ضد میکروبی و اثرات ضد التهابی عسل و سیاه‌دانه و تأثیر قابل توجه این دو ماده در زمینه‌ی بهبودی زخم، در این مطالعه، اثربخشی درمان موضعی لیشمانیوز پوستی حاد به وسیله‌ی عصاره‌ی سیاه‌دانه در پایه‌ی عسل در مقابل تجویز موضعی عسل به همراه تزریق موضعی گلوکانتیم مورد مقایسه قرار گرفت.

**روش اجرا:** در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی آینده‌نگر، تعداد ۱۵۰ بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی به صورت تصادفی تحت درمان با تزریق موضعی گلوکانتیم به صورت هفتگی همراه با استفاده‌ی موضعی از عسل یا درمان با ترکیب عصاره‌ی هیدروآلکی ۶۰٪ سیاه‌دانه در پایه‌ی عسل دو بار در روز قرار گرفتند. در هر دو گروه، درمان تا التیام کامل زخم یا حداکثر تا ۱۲ هفته ادامه یافت.

**یافته‌ها:** در گروه تحت درمان با عصاره هیدروآلکی سیاه‌دانه در پایه‌ی عسل ۶۱ نفر (۸۱/۳٪) و در گروه تحت درمان با تزریق گلوکانتیم همراه با عسل در پایان ۱۲ هفته، ۴۸ نفر (۶۴٪) بهبودی کامل داشتند. در این رابطه، بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود داشت ( $P=0/002$ ).

**نتیجه‌گیری:** اثربخشی سیاه‌دانه و عسل همراه با تزریق داخل ضایعه‌ی گلوکانتیم در افزایش میزان بهبودی بالینی، کاهش اندازه‌ی ضایعه‌ی ثانویه و کاهش دوز گلوکانتیم مصرفی، بهتر از گروه عسل تنها همراه با تزریق داخل ضایعه‌ی گلوکانتیم است.

**کلیدواژه‌ها:** سیاه‌دانه، عسل، گلوکانتیم، لیشمانیوز جلدی حاد

دریافت مقاله: ۸۸/۹/۳۰ پذیرش مقاله: ۸۹/۳/۵

پوست و زیبایی؛ تابستان ۱۳۸۹، دوره ۱ (۲): ۵۹-۵۱

دکتر محمدعلی نیلفروش‌زاده<sup>۱</sup> و<sup>۲</sup>

دکتر سیدحسین حجازی<sup>۳</sup>

دکتر هاجر زرکوب<sup>۲،۴</sup>

مهندس لیلا شیرانی بیدآبادی<sup>۴</sup>

دکتر غلامرضا اصغری<sup>۵</sup>

دکتر سیدمحسن حسینی<sup>۶</sup>

دکتر الهه هفت‌برادران<sup>۲،۴</sup>

دکتر فریبا جعفری<sup>۲،۴</sup>

۱. مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲. مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سلول‌های بنیادی
۳. گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
۴. مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک صدیقه طاهره<sup>(س)</sup>، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
۵. گروه فارماکونوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
۶. گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

نویسنده مسؤول:

دکتر فریبا جعفری

اصفهان، خیابان خرم، مجتمع مراکز تحقیقاتی صدیقه طاهره<sup>(س)</sup>، پست الکترونیک:

Jaffary@pharm.mui.ac.ir

### مقدمه

لیشمانیوز جلدی، پس از بهبودی، اغلب اسکارهای بدشکل برجای می‌گذارد که این اسکارها به‌ویژه در صورت می‌تواند اثرات روانی عمیقی در فرد مبتلا برجای گذارد و باعث کاهش فرصت‌های شغلی آنان شود<sup>۱</sup>. ترکیبات آنتی‌موان بیش از ۵۰ سال است که به‌عنوان داروی انتخاب اول برای درمان لیشمانیوز

لیشمانیوز یکی از مشکلات بزرگ سلامت جهانی محسوب می‌گردد<sup>۱</sup> و سالانه ۲/۵-۱ میلیون مورد جدید آن گزارش می‌شود<sup>۲</sup>. ایران یکی از هفت کانون مهم لیشمانیوز جلدی در جهان است و اصفهان یکی مهم‌ترین کانون‌های سالک در ایران می‌باشد<sup>۳</sup>. ضایعات

استفاده می‌شوند، با این وجود هنوز هم تا درمان ایده‌آل این بیماری فاصله زیادی وجود دارد.<sup>۵</sup>

مشکلات ناشی از تزریق، عوارض جانبی، مقاومت دارویی و شکست در درمان، مانع مطلوبیت شیوهی درمانی لیشمانیوز جلدی با ترکیبات پنج‌ظرفیتی آنتی‌موان می‌شوند.<sup>۶،۷</sup>

یافتن درمان‌های جدید که روند بهبودی را سرعت بخشد و هم‌زمان باعث کاهش اندازه‌ی اسکار برجای مانده شود، می‌تواند کمک مهمی در زمینه‌ی درمان این بیماری قلمداد گردد.

خواص متعدد عسل در زمینه‌ی از بین بردن طیف وسیعی از میکروارگانسیم‌ها<sup>۸،۹</sup>، اثرات ضدالتهابی<sup>۱۰</sup> و تأثیر قابل توجه آن در زمینه‌ی بهبودی زخم‌ها<sup>۱۱،۱۲</sup> منجر به استفاده از این ماده‌ی طبیعی در بسیاری از زمینه‌های پزشکی گردیده است.<sup>۱۳</sup> از جمله خواص مفید عسل در زمینه‌ی بهبود زخم، شامل قند بالا، فعالیت اسموتیک و pH اسیدی (۳/۲ تا ۴/۲) این ماده است که مانع رشد بسیاری از باکتری‌های پاتوژن می‌شود. هم‌چنین عسل با تولید تدریجی مقادیر کم پراکسید هیدروژن، باعث کشتن باکتری‌ها (بدون ایجاد آسیب بافتی) شده و به دبریدمان زخم کمک می‌کند.<sup>۱۴</sup> سیاه‌دانه گیاهی است که در برخی از مقالات به آثار ضدالتهابی<sup>۱۵،۱۶</sup>، آثار تعدیل‌کننده ایمنی<sup>۱۷</sup> و هم‌چنین ضد میکروبی<sup>۱۸،۱۹</sup>، ضدقارچی<sup>۲۰</sup> و به‌ویژه اثر ضدانگلی آن اشاره شده است.<sup>۲۱-۲۴</sup>

با توجه به اثرات فوق‌الذکر عسل و سیاه‌دانه، کاربرد آنها در بیماری لیشمانیوز جلدی به‌صورت بالقوه می‌تواند در التیام و بهبودی زخم مؤثر بوده و در نتیجه باعث کاهش دوز گلوکانتیم و عوارض ناشی از این دارو شود. مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اثر درمان توأم تزریق داخل ضایعه‌ی گلوکانتیم و تجویز موضعی عصاره‌ی سیاه‌دانه در پایه‌ی عسل در مقایسه با تزریق داخل ضایعه‌ی گلوکانتیم و تجویز موضعی عسل به تنهایی در درمان لیشمانیوز جلدی حاد طراحی گردید.

## روش اجرا

طی مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی دوسویه کور، ۱۵۰ بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی حاد روستایی، پس از اثبات تشخیص توسط بررسی پارازیتولوژیک (اسمیر مستقیم) وارد مطالعه شدند. این مطالعه در مرکز تحقیقات صدیقه طاهره<sup>(س)</sup> از تابستان سال ۱۳۸۵ تا سال ۱۳۸۷ به انجام رسید. طرح تحقیقاتی حاضر مصوب شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد و کلیه‌ی بیمارانی که دارای شرایط ورود به مطالعه بودند، پس از اخذ رضایت‌نامه‌ی کتبی وارد مطالعه شدند.

تأیید ابتلا به لیشمانیوز جلدی حاد روستایی با آزمایش اسمیر مستقیم، تعداد ضایعات کمتر از ۴ عدد و طول دوره‌ی بیماری کمتر از ۱۰۰ روز، معیارهای ورود به مطالعه بودند.

بیماران در صورت وجود هر یک از موارد زیر وارد مطالعه نمی‌شدند:

- ۱- بیماران با سن کمتر از ۵ سال
- ۲- زنان در وضعیت بارداری و شیردهی
- ۳- وجود ضایعات اسپوروتریکوئید یا ضایعات اقماری
- ۴- افراد با سابقه‌ی حساسیت به آمینوگلیکوزیدها
- ۵- افرادی که در طی شش ماه گذشته داروهای ایمونوساپرسیو مصرف کرده باشند
- ۶- سابقه‌ی درمان ضدلیشمانیوز سیستمیک یا موضعی در ماه گذشته.

بیماران به‌صورت تصادفی با استفاده از نرم‌افزار تصادفی‌ساز در یکی از ۲ گروه درمانی قرار گرفتند. ۷۵ بیمار تحت درمان تزریق داخل ضایعه‌ی گلوکانتیم به همراه تجویز موضعی عسل و ۷۵ بیمار تحت درمان موضعی با عصاره‌ی هیدروالکلی سیاه‌دانه با غلظت ۶۰٪ در پایه‌ی عسل توأم با تزریق داخل ضایعه‌ی گلوکانتیم قرار گرفتند. بذر سیاه‌دانه از شرکت پاکان‌بذر اصفهان خریداری و عصاره‌ی هیدروالکلی سیاه‌دانه با غلظت

♦ بهبودی کامل (Complete): Re-epithelization: کامل ضایعه

♦ بهبودی متوسط (Moderate): بیشتر از ۵۰٪ کاهش در اندازه‌ی ضایعه

♦ بهبودی خفیف (Mild): کمتر از ۵۰٪ کاهش در اندازه‌ی ضایعه

♦ عدم پاسخ (Failure): عدم تغییر آشکار در وضعیت بالینی ضایعه

♦ بدترشدن (Aggravation): هرگونه بزرگ‌شدن ضایعه یا بدترشدن وضعیت بالینی آن

عوارض موضعی ضایعات نیز در پرسش‌نامه ثبت گردید. در پایان هفته ششم، از بیماران هر دو گروه اسمیر مستقیم تهیه گردید. در طول درمان، بیمارانی که دارای اسمیر مثبت بودند یا دچار عوارض موضعی شده یا ضایعات آنها بهبودی نداشتند یا بدتر شدند، از مطالعه خارج شده و به صلاح‌دید پزشک، تحت درمان با روش‌های دیگر قرار گرفتند. در صورتی که اسمیر منفی نشده ولی بهبودی در ضایعات مشاهده شد، در هر دو گروه درمان با همان شیوه‌ی قبلی، تا زمان التیام کامل بالینی، حداکثر تا پایان ۱۲ هفته ادامه یافت. افرادی که در طی درمان دچار حساسیت نسبت به عسل یا سیاه‌دانه و عسل شدند یا بیمارانی که این مواد تجویز شده را اصلاً مصرف نکرده بودند، از مطالعه حذف شدند. تشخیص انگلی یا پارازیتولوژیک به‌وسیله‌ی تکنیک اسمیر مستقیم و رنگ‌آمیزی گیمسا در پایان هفته‌ی ۱۲ صورت گرفت.

پارامتر «تغییر اندازه‌ی ضایعه»، تفاوت اندازه‌ی ضایعه‌ی ثانویه با اندازه ضایعه‌ی اولیه می‌باشد. کلیه‌ی اطلاعات جمع‌آوری شده در پرسش‌نامه‌ها، وارد کامپیوتر شد و با نرم‌افزار آماری SPSS ویراست ۱۲ و استفاده از متدهای آماری Mann-Whitney، t-test، chi-square تجزیه و تحلیل گردید. ضمناً در این مطالعه،  $P < 0/05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

۶۰٪ توسط گروه فارماکونوزی دانشکده‌ی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تهیه گردید. عسل مورد مصرف در مطالعه به‌طور ثابت از یک منبع مشخص موجود در بازار تهیه گردیده است.

در گروه تزریق موضعی گلوکانتیم همراه با عسل، گاز آغشته به عسل یا عصاره‌ی هیدروالکلی سیاه‌دانه با غلظت ۶۰٪ در پایه‌ی عسل توسط بیمار در محل ضایعه قرار گرفته و این پانسمان هر ۱۲ ساعت تعویض می‌شد. علاوه بر آن بیماران در هر دو گروه به‌طور هفتگی تزریق داخل ضایعه‌ی گلوکانتیم را دریافت می‌کردند. داروی گلوکانتیم (ساخت شرکت Aventis فرانسه)، از طریق شرکت سهامی دارویی کشور خریداری گردید. میزان تزریق گلوکانتیم در هر دو گروه ۰/۵ تا ۱/۵ میلی‌لیتر بود تا حدی که تمام اطراف ضایعه (و حلقه یک میلی‌متری در اطراف آن) سفید و سفت شود. در این مطالعه، در هر بیمار فقط یک ضایعه از میان سایر ضایعات به‌صورت تصادفی انتخاب و وارد مطالعه می‌گردید. سایر ضایعات بیمار، به‌صورت هفتگی تزریق داخل ضایعه‌ی گلوکانتیم به شیوه‌ی فوق انجام می‌گرفت. درمان موضعی در هر دو گروه تا زمان التیام کامل زخم (Re-epithelization کامل ضایعه) یا حداکثر تا ۱۲ هفته ادامه یافت. افراد تحت مطالعه نسبت به نوع درمان ناآگاه بودند.

کلیه‌ی مشخصات بیماران شامل سن، جنس، تعداد ضایعات، نوع و محل ضایعه، ایندوراسیون ضایعات و قطر ضایعات در ۲ قطر عمود برهم ثبت شد. بیماران در هفته‌های اول، دوم، سوم، چهارم، پنجم، ششم، هفتم، هشتم و دوازدهم پس از شروع درمان مورد ارزیابی قرار گرفته و ایندوراسیون ضایعات، قطر ضایعات در ۲ بعد عمود برهم (به‌صورت مساحت) توسط پزشک همکار طرح که از روش درمان بی‌اطلاع بود، در پرسش‌نامه‌ی مربوطه ثبت گردید. میزان بهبودی بالینی ضایعات در ۵ گروه طبقه‌بندی گردید<sup>۲۵</sup>:

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک دو گروه مورد مطالعه قبل از شروع درمان

P value	عسل و سیاه‌دانه	عسل	نوع درمان	مشخصه
۰/۲	۵۷ (٪۷۶)	۵۰ (٪۶۶/۷)	مرد	جنس
	۱۸ (٪۲۴)	۲۵ (٪۳۳/۳)	زن	
۰/۷۵	۲۰/۸۱±۱۲/۲۶	۲۱/۴۲±۱۱/۴۶		سن (سال، انحراف معیار ± میانگین)
۰/۳۳	۱۲ (٪۱۶)	۱۳ (٪۱۷/۳)	پا	محل ضایعات
	۱۰ (٪۱۳/۳)	۴ (٪۵/۳)	صورت	
	۷ (٪۹/۳)	۷ (٪۹/۳)	بدن	
	۵ (٪۶/۷)	۲ (٪۲/۷)	گردن	
	۴۱ (٪۵۴/۷)	۴۹ (٪۶۵/۳)	دست	
۰/۹۲	۲/۱۲±۰/۹۴	۲/۱۳±۰/۸۵		تعداد ضایعات (میانگین ± انحراف معیار)
۰/۰۹	۱۹ (٪۲۵/۳)	۲۰ (٪۲۶/۷)	ندول	نوع ضایعات
	۸ (٪۱۰/۷)	۱۶ (٪۲۱/۳)	پلاک	
	۳۸ (٪۵۰/۷)	۳۶ (٪۴۸)	پاپول	
	۱۰ (٪۱۳/۳)	۳ (٪۴)	اولسر	
۰/۰۵	۱/۹۸±۱/۶۲	۳/۳۸±۲/۵۱		مساحت ضایعات ( سانتی‌متر مربع، انحراف معیار ± میانگین)

جدول ۳ توزیع فراوانی زمان التیام بالینی کامل در دو گروه را نشان می‌دهد. تفاوت زمان لازم برای رسیدن به التیام بالینی کامل بین دو گروه با استفاده از روش Mann-Whitney معنی‌دار بود ( $P=۰/۰۰۷$ ).

جدول ۲: میزان بهبودی بالینی ضایعات بعد از ۶ و ۱۲ هفته به تفکیک گروه درمانی

زمان بهبودی	هفته ۱۲		هفته ۶	
	عسل	عسل و سیاه‌دانه	عسل	عسل و سیاه‌دانه
کامل	۴۸ (٪۶۴)	۶۱ (٪۸۱/۳۳)	۱۲ (٪۱۶)	۲۵ (٪۳۳/۳۳)
متوسط	۲ (٪۲/۶۶)	۵ (٪۶/۶۶)	۳۲ (٪۴۲/۶۶)	۲۹ (٪۳۸/۶۶)
خفیف	۱۰ (٪۱۳/۳۳)	۰ (٪۰)	۱۱ (٪۱۴/۶۶)	۱۵ (٪۲۰)
بدون تغییر	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)	۱۱ (٪۱۴/۶۶)	۵ (٪۶/۶۶)
تشدید ضایعه	۱۵ (٪۲۰)	۹ (٪۱۲)	۹ (٪۱۲)	۱ (٪۱/۳۳)
P value	۰/۰۰۲		۰/۰۰۷	

## یافته‌ها

هیچ‌کدام از مشخصات دموگرافیک بیماران دو گروه قبل از درمان، تفاوت معنی‌داری نداشت (جدول ۱). از ۷۵ نفر فرد شرکت‌کننده در گروه تحت درمان با عسل و گلوکانتیم موضعی، در پایان ۶ هفته، ۱۲ نفر (٪۲۰) دارای اسمیر منفی بودند. این تعداد در گروه تحت درمان با عصاره‌ی هیدروآلکلی سیاه‌دانه در پایه‌ی عسل، ۲۵ نفر (٪۳۳/۳۳) بود (آزمون chi-square،  $P=۰/۰۲$ ). در پایان ۱۲ هفته نیز میزان التیام پارازیتولوژیک در گروه تحت درمان با سیاه‌دانه ۸۱/۳۳٪ بود که به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل تحت درمان با عسل (٪۶۴) می‌باشد ( $P=۰/۰۲$ ). جدول ۲ توزیع فراوانی میزان بهبودی بالینی، ۶ و ۱۲ هفته بعد از درمان را نشان می‌دهد. آزمون‌های آماری نشان‌دهنده‌ی تفاوت معنی‌دار بین توزیع فراوانی میزان بهبودی بالینی این دو گروه بعد از ۶ و ۱۲ هفته می‌باشد (آزمون chi-square، به ترتیب  $P=۰/۰۰۷$  و  $P=۰/۰۰۲$ ).

جدول ۳: فراوانی مطلق (نسبی) بیمارانی که پس از درمان، بهبودی کامل یافته‌اند ( $P=0/007$ )

زمان / درمان	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	هفته پنجم	هفته ششم	هفته هفتم	هفته هشتم	هفته دوازدهم	عدم بهبودی	کل
عسل	۰ (۰٪)	۲ (۲۷٪)	۳ (۴٪)	۴ (۵۳٪)	۰ (۰٪)	۳ (۴٪)	۰ (۰٪)	۳ (۴٪)	۳۳ (۴۴٪)	۲۷ (۳۶٪)	۷۵ (۱۰۰٪)
عسل و سیاه‌دانه	۱ (۱۳٪)	۷ (۹۳٪)	۱ (۱۳٪)	۶ (۸٪)	۰ (۰٪)	۱۰ (۱۳٪)	۱ (۱۳٪)	۰ (۰٪)	۳۵ (۴۶٪)	۱۴ (۱۸٪)	۷۵ (۱۰۰٪)
کل	۱ (۰٪)	۹ (۶٪)	۴ (۲۷٪)	۱۰ (۶۷٪)	۰ (۰٪)	۱۳ (۸۷٪)	۱ (۰٪)	۳ (۲٪)	۶۸ (۴۵٪)	۴۱ (۲۷٪)	۱۵۰ (۱۰۰٪)

دارد. عوارض جانبی فراوان ناشی از بسیاری از داروها، تمایل به استفاده از فراورده‌های دارویی با منشأ گیاهی و با عوارض کمتر در درمان بیماری‌ها را افزایش داده است. برخی از گیاهانی که اثر آنها در درمان لیشمانیوز ثابت شده شامل Thymol و مشتقات آن، برگ‌های *Aphelandra scubra*، عصاره‌ی سیر و پوست درخت *Byrsonima bucidaefolia* می‌باشند<sup>۲۷-۲۹</sup>.

اثرات روغن خام سیاه‌دانه (*Nigella sativa*) و اجزاء فعال آن در تعدیل سیستم ایمنی در برخی مطالعات نشان داده شده است<sup>۱۷</sup>. هم‌چنین روغن این گیاه دارای آثار ضدالتهابی قوی می‌باشد. سیاه‌دانه که این اثر از طریق مهار واسطه‌های التهابی لوکوترین‌ها و پروستاگلاندین‌ها انجام می‌شود<sup>۱۵ و ۱۶</sup>. سیاه‌دانه دارای فعالیت ضد میکروبی در طیف وسیعی می‌باشد<sup>۱۸ و ۱۹</sup> و اثرات آن علیه انواعی از پارازیت‌ها از جمله شیسستوزومیا، *Trichinella spiralis*، *Blastocystis hominis* و *Hymenolepis nana* و *Aspicularis tetraptera* نشان داده شده است. این دانه‌ها ساخت آنتی‌بادی‌های تولیدشده در طول چرخه‌ی زندگی این انگل‌ها را افزایش می‌دهند<sup>۲۱-۲۴</sup>. هم‌چنین قدرت سیاه‌دانه به‌عنوان منبع تهیه داروهای ضددرماتوفیت‌ها و قارچ‌ها از جمله آسپرژیلوس نیگرا تأیید شده است<sup>۲۰ و ۲۳</sup>. در زمینه توجیه نتایج به‌دست آمده در این تحقیق به‌نظر می‌رسد، سیاه‌دانه به‌عنوان عامل تعدیل‌کننده و افزایش‌دهنده‌ی ایمنی و از طریق فعالیت‌های ضدپارازیتی و ضدالتهابی خود با تسریع در بهبود زخم، اثرات سودمندی را در درمان زخم‌های ناشی از

میانگین تغییر اندازه‌ی ضایعه در گروه عسل و گلوکانتیم موضعی ۱/۳۴+ و در گروه عسل و سیاه‌دانه همراه با گلوکانتیم موضعی ۰/۰۱- سانتی‌مترمربع بود (آزمون  $t$ -test،  $P=0/003$ ). تفاوت اندازه‌ی ضایعه‌ی ثانویه (باقیمانده) بین دو گروه نیز معنی‌دار بود ( $P=0/024$ ).

در گروه عسل و گلوکانتیم موضعی از بین ۷۵ نفر، ۷ نفر (۹/۳٪) نسبت به عسل واکنش حساسیتی به‌صورت سوزش، خارش و التهاب نشان دادند. این مقادیر در مورد گروه عسل و سیاه‌دانه همراه با گلوکانتیم موضعی ۵ نفر از ۷۵ بیمار شرکت‌کننده (۶/۷٪) بود ( $P=0/38$ ).

از ابتدای مطالعه تا پایان ۱۲ هفته در گروه عسل و گلوکانتیم موضعی ۱۵ نفر و در گروه مقابل ۹ نفر دچار عوارض موضعی و تشدید ضایعه شدند. از این لحاظ، ۲ گروه دارای تفاوت معنی‌داری نبودند ( $P=0/17$ ).

میانگین دوز گلوکانتیم مصرفی در گروه عسل و گلوکانتیم موضعی بیشتر از گروه عسل و سیاه‌دانه همراه با گلوکانتیم موضعی بود ( $P=0/001$ ).

## بحث

لیشمانیوز جلدی یک بیماری اندمیک در بسیاری از کشورها از جمله ایران است که با وجود ارائه‌ی درمان‌های متعدد، هنوز درمان مؤثر و ساده‌ای برای این بیماری مورد تأیید قرار نگرفته است<sup>۲۶</sup>. کوشش برای یافتن داروی خوراکی یا موضعی با اثربخشی بالا و عوارض کم در درمان لیشمانیوز جلدی هم‌چنان ادامه

لیشمانیوز جلدی ایفا می‌کند. از طرف دیگر انتظار می‌رود که سیاه‌دانه اثرات ضدالتهابی و ضد میکروبی عسل در بهبودی زخم را افزایش دهد.

در مطالعات متعدد نشان داده شده است که عسل برای درمان زخم‌های آلوده و سوختگی‌ها مفید می‌باشد. شواهد بالینی و آزمایشگاهی نشان می‌دهد که عسل دارای خواص ضد میکروبی در برابر طیف وسیعی از میکروب‌ها، اثرات ضدقارچی، ضدپروتوزوئر و ضدویروس می‌باشد<sup>۳۱</sup>. هم‌چنین این ماده دارای توانایی از بین بردن انواع باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک در زخم‌ها و بوی بد آن‌ها است<sup>۳۲</sup> و<sup>۸۹</sup>. عسل به فرم طبیعی، به‌عنوان یک روش درمانی مقرون به صرفه در پیشرفت بهبودی زخم مطرح شده است. با توجه به اینکه زخم لیشمانیوز یک زخم مزمن و طول‌کشنده است و احتمال عفونت در آن بالا است، این مطالعه از اثرات فوق‌الذکر سیاه‌دانه همراه با عسل به‌عنوان درمان کمکی همراه با گلوکانتیم بهره گرفت.

نقش عسل در درمان لیشمانیوز جلدی حاد مورد بحث است. در شرایطی که برخی از مطالعات، اثربخشی آن بر روی انگل لیشمانیا را تأیید کرده‌اند<sup>۳۳</sup>، در مطالعه‌ی دکتر نیلفروش‌زاده و همکاران در سال ۲۰۰۷، درباره‌ی اثر درمان موضعی عسل همراه با گلوکانتیم در مقایسه با گلوکانتیم تنها به مدت ۶ هفته در درمان لیشمانیوز جلدی حاد، میزان بهبود کامل در گروه عسل توأم با گلوکانتیم ۵۱/۱٪ و در گروه گلوکانتیم تنها، ۷۱/۱٪ گزارش شد. طبق این مطالعه میانگین زمان بهبود بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت<sup>۳۴</sup>. اگرچه نتایج به‌دست‌آمده در مطالعه‌ی فوق و مطالعه‌ی حاضر به‌دلیل متفاوت بودن طول دوره‌ی درمان (۶ هفته در مقابل ۱۲ هفته در مطالعه‌ی حاضر) قابل قیاس نیستند، اما پایین‌تر بودن درصد بهبودی کامل در گروه گلوکانتیم و عسل در مطالعه‌ی حاضر (۶۴٪) علی‌رغم ۱۲ هفته درمان نسبت به گروه گلوکانتیم تنها (۷۱/۱٪) در مطالعه‌ی قبل این فرضیه

را مطرح می‌سازد که عسل با وجود تأثیرات ضدالتهابی و ضد میکروبی قوی ممکن است میزان بهبودی را به تأخیر اندازد.

در زمینه‌ی توجیه تأثیرات عسل در کاهش بهبودی زخم چندین مسأله قابل طرح می‌باشد. عسل‌های مورد استفاده در مطالعات مذکور (مطالعه‌ی حاضر و مطالعه‌ی قبلی) انواع مناسب با سطوح استاندارد ضد میکروبی و ضدالتهابی نبوده‌اند. این نوع عسل طبی استاندارد در استرالیا و نیوزلند در دسترس هستند. خاصیت ضد میکروبی عسل، بین انواع مختلف عسل‌ها متفاوت است<sup>۳۴</sup>. اختلافات زیادی که در فعالیت کلی ضد میکروبی مشاهده می‌شود مربوط به تفاوت در سطح پراکسید هیدروژنی می‌باشد که در عسل وجود دارد. در بعضی از موارد به سطح فاکتورهای غیرپراکسیدی بستگی دارد<sup>۳۵</sup>. رقیق شدن عسل توسط سرم آگزودایی زخم نیز می‌تواند عاملی دخیل در کاهش اثرات درمانی آن قلمداد گردد. هم‌چنین احتمال می‌رود تداخل دارویی عسل با گلوکانتیم باعث کاهش اثربخشی گلوکانتیم باشد.

در برخی از مطالعات، عسل به‌عنوان منبعی برای برخی از میکروب‌ها توصیف شده است و لذا نسبت به استفاده از عسل برای درمان به دیده‌ی شک می‌نگرند. عسل در طول روند ساخت توسط زنبورها به آسانی آلودگی را کسب می‌کند و با فعالیت‌های انسانی از جمله تجهیزات، ظروف باز، باد، گرد و خاک نیز میکروارگانیسم‌ها وارد عسل می‌شوند. با این وجود میکروارگانیسم‌های یافت‌شده درون عسل به فرم اسپوری (هاگ) و در حالت کمون (Dormant) است. اشکال غیراسپوری باکتری مثل فرم‌های Vegetative به صورت طبیعی داخل عسل حضور ندارند، چون نمی‌توانند زنده بمانند. به‌علاوه میکروارگانیسم‌هایی که داخل عسل یافت می‌شوند، تحت تأثیر انهدامی تدریجی قرار می‌گیرند که مربوط به خواص مهارکنندگی عسل است<sup>۳۶</sup>. در هر حال این امکان وجود دارد که بعد از

تنهایی بوده است. استفاده از چنین ترکیبی برای درمان موضعی لیشمانیوز پوستی، یک انتخاب مناسب در مقابل سمیت و گرانی داروهای ضدلیشمانیایی است که به صورت رایج استفاده می‌شوند. سهولت استعمال، برتری جالب توجه دیگر این درمان موضعی نسبت به درمان سیستمیک می‌باشد.

بررسی اثربخشی عسل طبی تهیه‌شده از منابع استاندارد، هم‌چنین بررسی اثر افزودن درمان موضعی با عصاره‌ی هیدروالکلی سیاه‌دانه (به تنهایی بدون عسل) به تزریق داخل ضایعه‌ی گلوکانتیم از جمله موارد قابل توصیه در ادامه‌ی این مطالعه می‌باشد.

### تقدیر و تشکر

بدین‌وسیله از مدیریت و کارکنان محترم مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک اصفهان به‌ویژه سرکار خانم دکتر فریدا غضنفرپور جهت همکاری و تسهیل اجرای این پروژه قدردانی می‌گردد.

استفاده عسل روی زخم‌هاگ‌های موجود در عسل به میکروارگانیسم‌های فعال تبدیل شده و پاتوژنیک گردد. این خطر مخصوصاً در صورت رقیق کردن اسمولاریته بالای اولیه و دیگر خواص مهارکنندگی عسل بر روی میکروارگانیسم‌ها امکان‌پذیر است. لذا پیشنهاد می‌شود قبل از شروع درمان نمونه‌هایی از زخم گرفته و کشت داده شود تا میکروارگانیسم‌ها جدا شده و حساسیت آنها به عسل ارزیابی گردد و امکان آلودگی زخم در اثر مصرف عسل مرتفع گردد. با توجه به شبه‌های مطرح‌شده در مورد عسل، یکی از محدودیت‌های این مطالعه، عدم وجود گروه گلوکانتیم موضعی تنها به‌عنوان گروه کنترل در کنار دو گروه دیگر می‌باشد.

بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر، اثربخشی استفاده‌ی موضعی از ترکیب عسل و سیاه‌دانه توأم با تزریق داخل ضایعه‌ی گلوکانتیم موضعی در افزایش میزان التیام کلینیکی و کاهش اندازه‌ی ضایعه‌ی باقیمانده در لیشمانیوز جلدی حاد بهتر از استفاده توأم از عسل به

### References

1. Hepburn NC. Cutaneous Leishmaniasis. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:363-70.
2. Murray HW, Berman JD, Davies CR, et al. Advances in leishmaniasis. *Lancet* 2005;366:1561-77.
3. Ardehaly S. leishmania Parasite and leishmaniasis. Tehran University Publication Center 1985;149-60.
4. Davies CR, Reithinger R, Campbell-Lendrum D, et al. The epidemiology and control of leishmaniasis in Andean countries. *Cad Saude Publica* 2000;16:925-50.
5. Croft SL, Coombs GH. Leishmaniasis current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs. *Trends Parasitol* 2003;19:502-08.
6. Masmoudi A, Maalej N, Boudaya S, et al. Adverse effects of intralesional Glucantime in treatment of cutaneous leishmaniasis. *Med Mal Infect* 2006;36:226-28.
7. Rojas R, Valderrama L, Valderrama M, et al. Resistance to antimony and treatment failure in human Leishmania (Viannia) infection. *J Infect Dis* 2006;193:1375-83.
8. Cooper R. Using honey to inhibit wound pathogens. *Nurs Times* 2008;104:46, 48-49.
9. Maeda Y, Loughrey A, Earle JA, et al. Antibacterial activity of honey against community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus (CA-MRSA). *Complement Ther Clin Pract* 2008;14:77-82.

10. van den Berg AJ, van den Worm E, van Ufford HC, et al. An in vitro examination of the antioxidant and anti-inflammatory properties of buckwheat honey. *J Wound Care* 2008;17:172-4, 176-78.
11. Abdelatif M, Yakoot M, Etmaan M. Safety and efficacy of a new honey ointment on diabetic foot ulcers: a prospective pilot study. *J Wound Care* 2008;17:108-10.
12. Betts J. The clinical application of honey in wound care. *Nurs Times* 2008;104:43-44.
13. Khan FR, Ul Abadin Z, Rauf N. Honey: nutritional and medicinal value. *Int J Clin Pract* 2007;61:1705-07.
14. Lusby PE, Coombes A, Wilkinson JM. Honey: a potent agent for wound healing? *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2002;29:295-300.
15. Ghannadi A, Hajhashemi V, Jafarabadi H. An investigation of the analgesic and anti-inflammatory effects of *Nigella sativa* seed polyphenols. *J Med Food* 2005;8:488-93.
16. Marsik P, Havlik J, Kloucek P, et al. Evaluation of antimicrobial and anti-inflammatory activities of seed extracts from six *Nigella* species. *J Med Food* 2009;12:408-15.
17. Haq A, Lobo PI, Al-Tufail M, et al. Immunomodulatory effect of *Nigella sativa* proteins fractionated by ion exchange chromatography. *Int J Immunopharmacol* 1999;21:283-95.
18. Morsi NM. Antimicrobial effect of crude extracts of *Nigella sativa* on multiple antibiotics-resistant bacteria. *Acta Microbiol Pol* 2000;49:63-74.
19. Hannan A, Saleem S, Chaudhary S, et al. Anti bacterial activity of *Nigella sativa* against clinical isolates of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2008;20:72-74.
20. Al Jabre S, Al Akloby OM, Al Qurashi AR, et al. Thymoquinone, an active principle of *Nigella sativa*, inhibited *Aspergillus Niger*. *Pak J Med Res* 2003;42:102-04.
21. El Wakil SS. Evaluation of the in vitro effect of *Nigella sativa* aqueous extract on *Blastocystis hominis* isolates. *J Egypt Soc Parasitol* 2007;37:801-13.
22. El Shenawy NS, Soliman MF, Reyad SI. The effect of antioxidant properties of aqueous garlic extract and *Nigella sativa* as anti-schistosomiasis agents in mice. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2008;50:29-36.
23. Ayaz E, Yilmaz H, Ozbek H, et al. The effect of *Nigella sativa* oil against *Aspicularis tetraptera* and *Hymenolepis nana* in naturally infected mice. *Saudi Med J* 2007;28:1654-57.
24. Abu El Ezz NM. Effect of *Nigella sativa* and *Allium cepa* oils on *Trichinella spiralis* in experimentally infected rats. *J Egypt Soc Parasitol* 2005;35:511-23.
25. Nassiri-Kashani M, Firooz A, Khamesipour A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of itraconazole in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:80-83.
26. Nilforoushzadeh MA, Jaffary F, Moradi S, et al. Effect of topical honey application along with intralesional injection of glucantime in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *BMC Complement Altern Med* 2007;7:13.
27. Peraza-Sánchez SR, Cen-Pacheco F, Noh-Chimal A, et al. Leishmanicidal evaluation of extracts from native plants of the Yucatan peninsula. *Fitoterapia* 2007;78:315-18.
28. Gamboa-León MR, Aranda-González I, Mut-Martín M, et al. In Vivo and invitro control of leishmania Mexicana due to garlic-induced NO production. *Scand J Immunol* 2007;66:508-14.



29. Robledo S, Osorio E, Muñoz D, et al. In vitro and In Vivo cytotoxicities and Antileishmanial activities of Thymol and Hemisynthetic Derivatives. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1652-55.
30. Aljabre SH, Randhawa MA, Akhtar N, et al. Antidermatophyte activity of ether extract of *Nigella sativa* and its active principle, thymoquinone. *J Ethnopharmacol* 2005;101:116-19.
31. Linee E, Namias N. Biologic dressing in burns. *J Craniofac Surg* 2008;19:923-28.
32. Kwakman PH, Van den Akker JP, Güçlü A, et al. Medical-grade honey kills antibiotic-resistant bacteria in vitro and eradicates skin colonization. *Clin Infect Dis* 2008;46:1677-82.
33. Zeina B, Zohra BI, Al-assad S. The effects of honey on *Leishmania* parasites: an in vitro study. *Trop Doct* 1997;27 Suppl 1:36-38.
34. Jeddar A, Kharsany A, Ramsaroop UG, et al. The Antibacterial action of honey. *South Afri Med J* 1985;67:257-58.
35. Willix DJ, Molan PC, Harfoot CJ. A comparison of the sensitivity of wound infecting species of bacteria to the antibacterial activity of Manuka honey and other honey. *J Appl Bacteriol* 1992;73:388-94.
36. Olaitan PB, Adeleke OE, Ola IO. Honey: a reservoir for microorganisms and inhibitory agents for microbes. *Afr Health Sci* 2007;7:159-65.

# Evaluation of effectiveness of *Nigella sativa* extracts and topical honey application versus topical honey alone along with intralesional injection of Glucantime in the treatment of acute cutaneous leishmaniasis

MohammadAli Nilforoushzadeh, MD<sup>1,2</sup>  
Seyyed Hossein Hejazi, PhD<sup>3</sup>  
Hajar Zarkoob, MD<sup>2,4</sup>  
Leila Shirani Bidabadi, MSc<sup>4</sup>  
Gholam Reza Asghari, PharmD, PhD<sup>5</sup>  
Seyyed Mohsen Hosseini, PhD<sup>2,6</sup>  
Elahieh Haftbaradaran, MD<sup>2,4</sup>  
Fariba Jaffary, MD, PhD<sup>2,4</sup>

1. Center for Research and Training in Skin Diseases and Leprosy, Tehran University of Medical Science
2. Skin Diseases and Stem Cell Research Centre, Isfahan University of Medical Science
3. Department of Medical Mycology and Parasitology, Isfahan University of Medical Science
4. Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences
5. Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Isfahan University of Medical Science
6. Department of Biostatistics and Epidemiology, Faculty of Health, Isfahan University of Medical Sciences

**Corresponding author**  
Fariba Jaffary, MD, PhD

Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center (Sedigheh Tahereh), Isfahan, University of Medical Sciences, Isfahan.  
Tel: (98-311) 3373736  
Fax: (98-311) 3377766  
Email: jaffary@pharm.mui.c.ir  
fariba.jaffary@ti.ubc.ca

**Background and Aim:** There are some reports regarding the anti-inflammatory and antimicrobial effect of honey and *Nigella sativa* and their therapeutic effects in improvement of wound healing. This study was designed to evaluate the efficacy of adding honey and *Nigella sativa* extract compared to honey alone in patients with cutaneous leishmaniasis receiving intralesional Glucantime.

**Methods:** In this clinical trial, 150 patients with confirmed cutaneous leishmaniasis were randomly allocated into two groups. One group was treated with topical honey twice daily along with weekly intralesional injection of Glucantime. In the second group, patients were treated with topical honey and 60 % hydroalcoholic *Nigella sativa* extract instead of honey alone. The patients were treated until complete healing of the ulcer or for maximum of 12 weeks.

**Results:** At 12 weeks, complete cure was achieved in 61 (81.3%) of patients treated with topical honey and 60 % hydroalcoholic *Nigella sativa* extract versus 48 (64%) in the second group ( $P=0.002$ ).

**Conclusion:** The efficacy of adjunct honey and *Nigella sativa* extract along with intralesional Glucantime is more than honey alone in increasing complete cure rate and decreasing the residual scar size and the required dose of Glucantime.

**Keywords:** cutaneous leishmaniasis, Glucantime, honey, *Nigella sativa*