

مطالعه اثربخشی محلول موضعی آرنیبا (*Arnebia euchroma* (Royle) I. M. Johnst) در درمان آکنه ولگاریس (*Acne vulgaris*)

بهاره توکلی فر^{۱*}، شمسعلی رضازاده^۲، حسنعلی نقدی بادی^۳، شاهین آخوندزاده^۴، محمد حیدری^۵، اسماعیل آقامحمدی^۶

- ۱- دکترای تخصصی فارماکولوژی، عضو هیات علمی پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی، کرج
 - ۲- استادیار پژوهشی، گروه فارماکونوزی، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاد دانشگاهی، کرج
 - ۳- استادیار پژوهشی، گروه کشت و توسعه، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاد دانشگاهی، کرج
 - ۴- استاد نوروساینس، عضو هیات علمی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران
 - ۵- پزشک عمومی، عضو هیات علمی جهاددانشگاهی، واحد علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران
 - ۶- کارشناس میکروبیولوژی، مسؤول آزمایشگاه تحقیق و توسعه شرکت گلچای
- * آدرس مکاتبه: کیلومتر ۵۵ آزاد راه تهران - قزوین، شهرک تحقیقاتی کاوش، انتهای بلوار کاوش، مجتمع تحقیقاتی جهاددانشگاهی، پژوهشکده گیاهان دارویی، تلفن: ۴۷۶۴۰۱۰ (۰۲۶۱)، نمابر: ۴۷۶۴۰۲۱ (۰۲۶۱)
پست الکترونیک: tavakkolifarb@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۸/۹/۸

تاریخ تصویب: ۸۹/۱/۲۵

چکیده

مقدمه: آکنه ولگاریس^۱ یک اختلال پوستی بسیار شایع است که به صورت التهاب مزمن غدد پیلوسباسه نواحی پوست صورت، قفسه سینه و پشت مشاهده می‌شود. در حال حاضر به خاطر ایجاد سوش‌های مقاوم این بیماری به آنتی‌بیوتیک‌ها، درمان آن با داروهای رایج کمتر مؤثر واقع می‌شود. بنابراین دستیابی به درمان جایگزین مناسب لازم و ضروری به نظر می‌رسد.

هدف: مقایسه اثربخشی محلول موضعی آنتی‌آکنه آرنیبا (عصاره گیاه *Arnebia euchroma*) با دارونما در درمان آکنه با شدت خفیف تا متوسط.

روش بررسی: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دوسویه کور بر روی ۶۸ بیمار مبتلا به آکنه خفیف تا متوسط مراجعه‌کننده به کلینیک درمانی در قزوین انجام شد. یک گروه با محلول آنتی‌آکنه آرنیبا و یک گروه با دارونما تحت درمان قرار گرفتند. محلول دارویی ۲ بار در روز به مدت ۸ هفته به صورت موضعی مورد استفاده قرار گرفت. روش گردآوری داده‌ها در این مطالعه به صورت مشاهده‌ای بود. در پایان این مطالعه، تعداد ضایعات التهابی و غیرالتهابی و عوارض جانبی در هر دو گروه بررسی و ثبت شدند.

نتایج: نتایج نشان داد که محلول آرنیبا در کاهش علائم التهابی آکنه مؤثرتر از دارونما بوده است به طوری که میزان بهبودی پس از هشت هفته درمان با این محلول حدود ۵۰ درصد بیشتر از دارونما بوده است. همچنین طی دوره درمان با محلول آرنیبا، عوارض جانبی خاصی بر روی بیماران مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: محلول آرنیبا اثر درمانی مؤثری بر روی آکنه ولگاریس با شدت خفیف تا متوسط داشته است.

کل واژگان: آرنیبا، آکنه ولگاریس، گیاهان دارویی

^۱ *Acne vulgaris*



مقدمه

شدید تقسیم می‌شود. این طبقه‌بندی برای ضایعات روی صورت در نظر گرفته شده است، ولی برای طبقه‌بندی آکنه روی سایر اجزای بدن نیز قابل اجرا است [۳]. آکنه خفیف می‌تواند به صورت خالص کومدونی و یا به صورت پاپولوپوسچولر باشد. به عبارت دیگر با وجود کومدون همراه با پاپول یا پوسچول کم باشد. آکنه متوسط با کومدون‌های متعدد، پوسچول‌های کم تا زیاد و ندول‌های کوچک کم مشخص می‌شود. در آکنه شدید، پاپول و پوسچول‌های فراوان و ندول‌های زیاد دیده می‌شود و التهاب و اسکار نیز وجود دارد [۴،۵].

هدف از درمان آکنه، بهبود ضایعات فعلی و جلوگیری از ایجاد ضایعات جدید است. در این میان توجه به جلوگیری از ایجاد اسکارهای ناشی از آکنه در دراز مدت و اثرات نامطلوب روانی این ضایعات بر روی این بیماران در برقراری ارتباطات اجتماعی و مشکلات ناشی از آن بسیار حائز اهمیت است [۶]. در این راستا، آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی و موضعی نقش مهمی را ایفا می‌کنند. اما مشکل بزرگی که به دنبال استفاده گسترده از این آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان آکنه ایجاد شده است، مقاومت دارویی پروپیونی باکتریوم آکنه نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج می‌باشد. گزارش‌های موجود در خصوص مقاومت آکنه به آنتی‌بیوتیک‌ها نشان می‌دهد که ۶۹ درصد به اریترومایسین، ۲۰ درصد به تتراسایکلین و ۱۲ درصد به کوتریموکسازول مقاومت نشان می‌دهند. لازم به ذکر است مقاومت بالای «پروپیونی باکتریوم آکنه» به این آنتی‌بیوتیک‌ها، علاوه بر عدم درمان بیماری، بار مالی فراوان و عوارض جانبی را نیز به همراه دارد [۷].

اخیراً استفاده از درمان‌های گیاهی به طور فزاینده‌ای در میان بیماران و پزشکان مورد استقبال واقع شده است. به همین دلیل مطالعات گوناگونی در سراسر جهان صورت می‌گیرد. طبق نتایج این پژوهش‌ها، استفاده از ویتامین‌ها، میوه‌ها و بعضی گیاهان برای درمان آکنه بسیار مفید و اثربخش است. گیاهان دارویی به دلیل توأم بودن ماهیت طبیعی و وجود مواد موثره طبیعی، با بدن سازگاری بهتری دارند و معمولاً فاقد عوارض ناخواسته داروهای شیمیایی هستند. امروزه استفاده از

آکنه یا جوش یک اختلال پوستی است که معمولاً در سنین نوجوانی شروع می‌شود و تا آخر جوانی ادامه می‌یابد. این بیماری از شایع‌ترین مشکلات پوستی است که ضایعات آن اغلب در صورت، قسمت فوقانی پشت و سینه که دارای واحدهای پیلوسباسه^۱ بیشتری هستند، ایجاد می‌شود. این واحدها از اتصال غده چربی به یک مجرای دارای مو (فولیکول مو) ایجاد می‌شود. اساس ایجاد آکنه، اختلال در ترکیب و شدت چربی ترشح شده از غدد چربی و همچنین اختلال در روند و شدت شاخی شدن پوست است. در مراحل ابتدایی تشکیل آکنه، تجمع چربی و کراتینوسیت‌ها (سلول‌های داخل مجرای مو) سبب انسداد و ممانعت از تخلیه سبوم (چربی) به سطح پوست می‌شود [۱]. این تجمع چربی و سلول موجب رشد «پروپیونی باکتریوم آکنه» می‌شود که جزء فلور ساکن در فولیکول‌های مو و غدد چربی است. رشد و تکثیر باکتری سبب تحریک سیستم ایمنی و تجمع سلول‌های التهابی در محل و ایجاد تورم، قرمزی، گرمی و درد می‌شود. تاثیر هورمون‌ها و سایر عوامل را نیز در این بین نمی‌توان نادیده گرفت. آکنه ایجاد شده به شکل ضایعات مختلفی چون کومدون^۲ یا حفره فولیکولی غیر ملتهب ناشی از انسداد مجرای مو، پاپول^۳ یا ضایعات التهابی برجسته، صورتی رنگ و کوچک، پوسچول^۴ یا جوش همراه با چرک زرد و یا سفید، ندول^۵ یا ضایعات سفت، بزرگ و دردناک عمقی و کیست^۶ یا ضایعات عمقی، دردناک و پر از چرک و گاهی با جای زخم (اسکار) در پوست دیده می‌شود [۲].

تشخیص آکنه، یک تشخیص کلینیکی است. پزشک با معاینه بیمار دچار عارضه پوستی و با مشاهده نوع ضایعات، ضمن تشخیص بیماری، شدت آن را نیز تشخیص می‌دهد تا روند درمان را برنامه‌ریزی نماید. از این روی ارزیابی شدت آکنه مهم‌ترین وسیله جهت تعیین راهکار درمانی آن می‌باشد. به هر حال، آکنه از نظر شدت به سه گروه خفیف، متوسط و

¹ Pilosebaceous units

³ Papule

⁵ Nodule

² Comedon

⁴ Pustule

⁶ Cyst



نوع، زمان و مکان مطالعه

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی دوسوکور بود که بر روی بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک در شهر قزوین در سال ۱۳۸۷ اجرا شد. روش نمونه‌گیری، تصادفی ساده بوده است.

ویژگی جمعیت مورد مطالعه و معیارهای ورود و خروج

الف- شرایط ورود: شرط ورود بیماران به این مطالعه، ابتلا به آکنه ولگاریس خفیف تا متوسط (بر حسب تعریف: ضایعات کومدون و پاپول و پوسچول تا ۱۰ عدد در صورت بیماران) بود.

ب- شرایط خروج: بیمارانی که دارای شرایط ذیل بودند از گروه مطالعه خارج شدند:

- خانم‌ها در دوران بارداری و شیردهی
- افراد کمتر از ۱۲ سال
- موارد شدید آکنه (موارد وجود ندول و کیست) که نیاز به درمان اساسی (همزمان درمان به روش‌های مختلف) داشت
- مصرف درمان ضدآکنه در ۴ هفته اخیر
- مصرف داروهای موثر بر ایجاد آکنه مثل استروئید خوراکی و موضعی و داروهای ضدتشنج.

روش اجرا

در شروع تحقیق، تعداد ۸۰ نفر بیمار مبتلا به آکنه خفیف تا متوسط بر اساس ارزیابی شدت آکنه در بین مراجعه‌کنندگان انتخاب و وارد مطالعه شدند. بیماران از لحاظ سن، جنس، زمان شروع و شدت آکنه مورد ارزیابی قرار گرفتند و موارد مذکور بر اساس مصاحبه و مشاهده در پرسشنامه‌های مربوطه ثبت شد. پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی و توجیه شدن بیماران جهت مطالعه فوق، افراد به دو گروه مساوی تقسیم شدند.

گروه اول با محلول آرنیبا ۵ درصد و گروه دوم با دارونما به مدت ۸ هفته تحت درمان قرار گرفتند. محلول‌های مذکور، روزانه ۲ بار روی پوست تمیز صورت استفاده شد. در طول دوره درمان، تمامی داروهای سیستمیک و موضعی متفرقه قطع شده و فقط مصرف ضدآفتاب فاقد چربی مجاز بود. بیماران در طول درمان و در نهایت در پایان درمان جهت ثبت علائم و نحوه پاسخ و یا عوارض سوء احتمالی تحت نظارت پزشک

داروهای با منشای گیاهی که دارای خواص ضد میکروبی و ضد التهابی هستند مورد توجه قرار گرفته است [۸].

گیاه *Arnebia euchroma*، هواچوئه یا هواچوبه، گیاه دارویی از خانواده گاوزبان^۱ است که در طب سنتی از دود حاصل از سوزاندن آن و یا ضماد آن جهت ضد عفونی و ترمیم زخم‌ها استفاده می‌شده است. ریشه‌های گیاه حاوی ترکیبات آلکانینی، شیکونینی و مشتقات آنها است که با حلال‌های آلی استخراج می‌شوند [۹]. هر کدام از این ترکیبات به طور جداگانه دارای فعالیت ضد میکروبی هستند، به طوری که عصاره ریشه این گیاه و گونه‌های وابسته به آن در طب سنتی آسیا و اروپا جهت بهبود زخم‌های موضعی استفاده می‌شده است. این عصاره دارای رنگ قرمز تندی است که فعالیت ضد میکروبی با طیف اثر وسیع در برابر گونه‌های مختلف باکتری و قارچ دارد. علاوه بر آن، دارای ویژگی‌های ضد التهابی است که سبب کاربرد آن در درمان زخم‌ها و عفونت‌ها در آسیای شرق شده است [۱۰].

این مطالعه با هدف تعیین اثربخشی محلول موضعی آرنیبا در درمان آکنه جهت کمک به انتخاب یک داروی مناسب با منشای گیاهی انجام گرفته است.

مواد و روش‌ها

مشخصات محلول آرنیبا و دارونما، نحوه تهیه آن

محلول آرنیبا، عصاره هیدروالکلی گیاه *Arnebia euchroma*، تولیدی شرکت گلچای است که حاوی ۷۲ درصد الکل اتانول، ۰/۰۱ درصد فلاونوئید (فلاونوئید کل بر اساس هایپروزید) و ۰/۴ درصد پلی فنل (پلی فنل بر اساس کلروژنیک اسید) و با pH برابر ۵/۹۱ و دانسیته برابر ۰/۹۱۰ gr/ml بود. نتایج آزمون حساسیت‌زایی محلول آرنیبا در تماس اولیه و مکرر منفی گزارش شد که بیانگر بی‌زیان بودن مصرف موضعی آن می‌باشد. همچنین دارونما، محلول هیدروالکلی ۷۲ درصد الکل اتانول و فاقد هرگونه ماده موثره گیاهی بود.

^۱ Boraginaceae



است (نمودار شماره ۱). پس از بررسی مشخص شد از نظر آماری اختلاف معنی داری ($p < 0/001$) از نظر میزان بهبودی بین دو گروه مطالعه وجود داشته است (جدول شماره ۱). همچنین از کل افراد دریافت کننده محلول آرنیبا، ۲۰ نفر زن (۵۸/۸۳ درصد) و ۱۴ نفر مرد (۴۱/۱۷ درصد) بودند که از نظر پاسخ دهی به درمان، تفاوت معنی داری بین آنان مشاهده نشد (جدول شماره ۲).

در هیچ کدام از بیماران مصرف کننده دارو، عارضه خاصی که سبب تشدید بیماری و یا قطع درمان شود به وجود نیامد. فقط در دو مورد از بیماران پس از مصرف محلول آرنیبا، عارضه خفیف سوزش موقت و خشکی پوست مشاهده شد که نیازی به قطع درمان نداشت (جدول شماره ۳).

طرح بودند. جهت ارزیابی آکنه، شمارش ضایعات با استفاده از لنز دستی انجام شد.

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آزمون T- test و Chi square با قبول سطح معنی داری $p < 0/05$ انجام گرفت.

نتایج

از میان ۸۰ نفر بیمار مبتلا به آکنه خفیف تا متوسط که جهت این طرح انتخاب شدند، تعداد ۶۸ نفر، تا پایان مطالعه همکاری نمودند. میانگین سنی کل افراد $18 \pm 4/5$ (۲۴ - ۱۶ سال) بود. پس از پایان این مطالعه و بررسی وضعیت بیماران مبتلا به آکنه مشاهده شد در گروه بیماران دریافت کننده محلول آرنیبا و دارونما به ترتیب ۷۴ و ۲۲ درصد بهبودی مشاهده شده

جدول شماره ۱ - مقایسه میزان بهبودی آکنه در بیماران دریافت کننده محلول آرنیبا و دارونما

P value	جمع	بهبودی آکنه	عدم بهبودی آکنه	دارو
$p < 0/001$	۳۴	۲۵ (۷۴ درصد)	۹ (۲۶ درصد)	محلول آرنیبا
$p < 0/001$	۳۴	۷ (۲۲ درصد)	۲۷ (۷۸ درصد)	دارونما
	۶۸	۳۲	۳۶	جمع

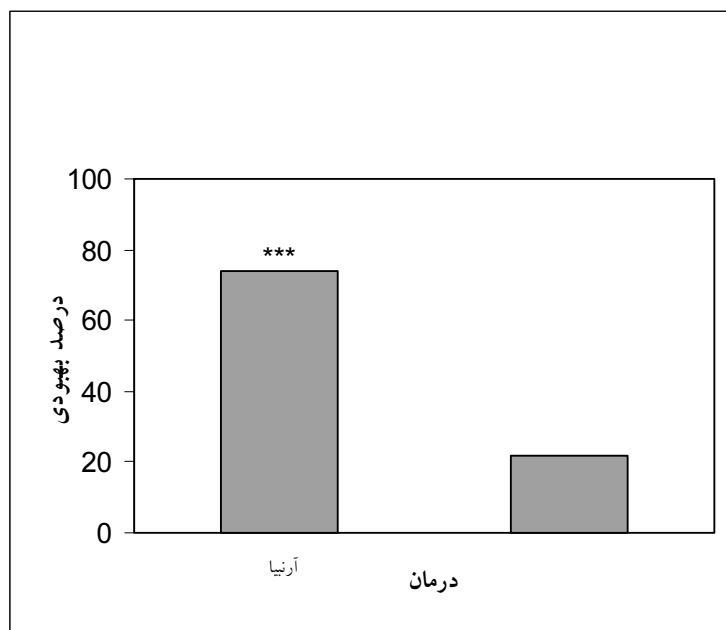
جدول شماره ۲ - مقایسه میزان بهبودی آکنه در بیماران دریافت کننده محلول آرنیبا به تفکیک جنس

P value	جمع	موارد بهبودی آکنه	عدم بهبودی آکنه موارد	محلول آرنیبا
$p > 0/5$	۱۴	۱۱ (۷۸ درصد)	۳ (۲۲ درصد)	مردان
$p > 0/5$	۲۰	۱۴ (۷۰ درصد)	۶ (۳۰ درصد)	زنان
	۳۴	۲۵	۹	جمع

جدول شماره ۳ - توزیع فراوانی عوارض جانبی پدید آمده در بیماران مبتلا به آکنه تحت درمان با آرنیبا و مقایسه با دارونما

نوع عارضه	محلول آرنیبا	دارونما
خشکی	۱	۱
سوزش و خارش	۱	۲
تشدید ضایعه	۰	۱
نارضایتی از استعمال	۰	۲
جمع	۲ (۶ درصد)	۶ (۱۸ درصد)





نمودار شماره ۱ - مقایسه درصد بهبودی آکنه با محلول آرنیا در مقایسه با دارونما $p < 0/001$

بحث و نتیجه‌گیری

آکنه شایع‌ترین بیماری مزمن پوستی در سنین بلوغ و نوجوانی است که به صورت ضایعات غیرالتهابی (کومدون‌های سر سفید و سرسیاه) و التهابی (پاپول، کیست و ندول) بروز می‌کند. متأسفانه برآورد آماری دقیقی از تعداد مبتلایان به آکنه در ایران در دست نیست. اما این مشکل در کشور ما نیز همچون سایر نقاط دنیا قابل توجه است. به طور مثال براساس آمار در آمریکا، سالانه حدود ۲ میلیون نفر به آکنه شدید مبتلا می‌شوند که نیاز به درمان دارند [۱۱].

آنچه مسلم است، روش‌های متفاوتی در درمان آکنه مورد استفاده قرار می‌گیرد که هر یک از آنها بخشی از مکانیسم ایجاد آکنه را تحت تاثیر قرار می‌دهد. یکی از متداول‌ترین روش‌های درمانی، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها به صورت خوراکی و یا موضعی است [۱۲،۱۳]. یکی از نتایج استفاده وسیع آنتی‌بیوتیک‌ها، ایجاد/بروز مقاومت میکروبی است که در نتیجه منجر به کوشش برای ساخت داروهای جدید شده است. علاوه بر مقاومت دارویی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها، این مواد دارای عوارض نامطلوبی می‌باشند که گاهی می‌تواند سبب بروز مشکلات جدی برای مصرف‌کننده شود [۱۴]. امروزه استفاده

از داروهای با منشای گیاهی که دارای خواص ضد میکروبی و ضدالتهابی هستند، مورد توجه قرار گرفته است. تحقیقات بر روی این منابع، راه باارزشی جهت تکوین داروهای جدید می‌باشد [۱۵].

در این راستا در این تحقیق، اثر ضد آکنه‌ای محلول آرنیا بررسی شده است که نتایج نشان داد محلول آرنیا در کاهش علائم التهابی آکنه نسبت به دارونما اثرات درمانی بهتری داشته و میزان بهبودی در بیماران گروه دریافت‌کننده محلول آرنیا از نظر آماری تفاوت معنی‌داری با گروه دریافت‌کننده دارونما داشته است ($p < 0/001$). همچنین در طی درمان، عارضه‌ای که سبب قطع درمان شود، دیده نشد و هیچ‌گونه حساسیت تماسی هم ایجاد نشد. *Arnebia euchroma* یکی از گیاهان خانواده *Boraginaceae* است که ریشه آن در طب سنتی جهت ضد عفونی و یا ترمیم زخم‌ها مصرف می‌شده است. شیکونین (β -آلکانین) رنگیزه نفتوکینونی استخراج شده از ریشه گیاه است که خاصیت ضد میکروبی دارد [۱۰،۱۶]. ممکن است اثر ضد آکنه‌ای عصاره این گیاه در این مطالعه هم مربوط به خاصیت ضد میکروبی آن باشد. در مجموع می‌توان نتیجه‌گیری نمود که محلول آرنیا

منابع

1. Thiboutot DM, Gollnick HP. Treatment considerations for inflammatory acne: Clinical evidence for adapalene 0.1% in combination therapies. *J. Drugs Dermatol.* 2006; 5 (8): 785 - 94.
2. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, editors. Color atlas and textbook of diagnostic microbiology, 6th ed. Philadelphia: Lippincott. 2006, pp: 764 - 6.
3. Habif TP. *Clinical Dermatol.* 4th ed. Philadelphia; Mosby 2004: 165 – 6.
4. Haider A, Shaw JC. Treatment of acne vulgaris. *JAMA.* 2004 Aug 11;292(6):726-35.
5. Ramos-e-Silva M, Carneiro SC Acne vulgaris: review and guidelines. *Dermatol Nurs.* 2009 Mar-Apr;21(2):63-8.
6. Mallon E, Newton JN, Klassen A, Stewart-Brown SL, Ryan TJ, Finlay AY. The quality of life in acne:a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br. J. Dermatol.* 1999; 140 (4): 672 - 6.
7. Nishijima S, Kurokawa I, Kawabata S. Sensitivity of Propionibacterium acnes isolated from acne patients: comparative study of antimicrobial agents. *J. Int. Med. Res.* 1996; 24 (6): 473 - 7.
8. Bedi MK, Shenefelt PD. Herbal Therapy in Dermatology. *Arch Dermatol.* 2002; 138: 232 – 42.
9. Yao XS, Ebizuka Y, Noguchi H, Kiuchi F, Shibuya M, Iitaka Y, Seto H, Sankawa U. Biologically active constituents of Arnebia euchroma: structures of new monoterpenylbenzoquinones: arnebinone and arnebifuranone. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 1991 Nov; 39 (11): 2962 – 4.
10. Shen CC, Syu WJ, Li SY, Lin CH, Lee GH, and Sun CM. Antimicrobial Activities of Naphthazarins from Arnebia euchroma. *J. Nat. Prod.* 2002, 65 (12): pp: 1857 – 62.
11. Margolis DJ, Bowe WP, Hoffstad O, Berlin JA. Antibiotic treatment of acne may be associated with upper respiratory tract infections. *Arch Dermatol.* 2005; 141 (9): 1132 - 6.
12. Ozolins M, Eady EA, Avery AJ, et al. Comparison of five antimicrobial regimens for treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: randomised controlled trial. *Lancet* 2004 Dec 18-31; 364 (9452): 2188 – 95.
13. Charakida A, Seaton ED, Charakida M, et al. Phototherapy in the treatment of acne vulgaris: what is its role? *Am. J. Clin. Dermatol.* 2004; 5 (4): 211 - 6.
14. Toyoda M, Morohashi M. An Overview of Topical Antibiotics for Acne Treatment. *Dermatol.* 1998; 196: 130 - 4.
15. Cowan MM. Plant products as antimicrobial agents. *Clin. Microb. Rev.* 1999; 12: 564 – 82.
16. Ahmadian-Attari MM, Monsef Esfahani HR, Amin GR, Fazeli MR, Jamalifar H, Kamalinia G, Khanlarbeik M, Ashtiani H, Farsam H. The ethnopharmacological study on antibacterial activity of some selected plants used in Iranian traditional medicine. *J. Med. Plants* 2009; 8 (31): 50 - 7.

