

بررسی اثر ضد خارش دارویی میوه نارنج

دکتر فریبا شریفی^۱، دکتر فریبرز معطر^۲ و دکتر عبدالعلی محققزاده^۳

خلاصه

خارش، احساس پوستی ناخوشایندی است که به صورت عارضه شایع بسیاری از بیماری‌های موضعی و سیستمیک بروز می‌کند. هنوز درمان قاطعی برای این عارضه گزارش نشده و اکثر داروهای مصرفی تنها جهت تخفیف این عارضه به کار رفته و اغلب دارای عوارض جانبی بسیاری می‌باشند. بر این اساس و از آنجا که در طب سنتی ایران، نارنج به عنوان داروی ضد خارش توصیه شده، در این تحقیق اثر ضد خارش میوه نارنج بررسی گردیده است. به این منظور میوه تازه گیاه از استان فارس جمع‌آوری، شناسایی و با عنوان *Citrus bigaradia* نامگذاری گردید. عصاره هیدروالکلی میوه گیاه به روش پرکولاسیون تهیه و با استفاده از پایه وانیشینگ کرم، کرم نارنج و دارونمای مربوط فرموله گردید. در این تحقیق از کرم کالامین به عنوان کنترل استفاده شد. این پژوهش مجموعاً روی ۲۷ داوطلب مرد و زن به روش بی‌خبری دوسویه اسپلکر (Spilker) و در دو سری جداگانه برای کرم کالامین و نارنج صورت گرفت که نتایج داوطلبان در سری دوم به عنوان داوطلبان مجرب مورد بررسی آماری قرار گرفت. در این روش از عصاره آبکی ۸۰٪ پیاز عنصل جهت ایجاد خارش استفاده شده است. مطالعات نشان داده است که در این روش خارش با دوام بیشتر و عوارض کمتری نسبت به ایجاد خارش با هیستامین ایجاد می‌شود. نتایج حاصل با استفاده از آزمون t دوطرفه مورد ارزیابی قرار گرفت. علیرغم بهبودی نسبی خارش با این دو کرم، از نظر آماری نمی‌توان اثر قاطعی را با این تعداد نمونه برای این دو کرم به خصوص کرم نارنج قائل شد.

واژه‌های کلیدی: میوه نارنج، ضد خارش، بیوفلانوئیدها

۱- مربی و عضو هیات علمی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان

۲- دانشیار دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی اصفهان

۳- دکترای داروسازی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان

مقدمه

خارش تظاهراتی از احساس‌های مختلف پوستی می‌باشد که شخص را وادار به مالش یا خاراندن موضع می‌کند و هدف از این واکنش تسکین خارش می‌باشد (۲۱). خارش ممکن است موضعی یا عمومی، خفیف یا شدید و به صورت خارش معمولی یا سوزشی باشد (۲). از نظر فارماکولوژی احتمال داده می‌شود که ابتدا واسطه‌های شیمیایی محیطی در اثر محرک‌های مختلف آزاد شده و این مواد پیچیده که روی شبکه‌ای از انتهای آزاد و ظریف عصبی در حد بین اپیدرم و درم اثر می‌کنند سبب بروز احساس خارش می‌گردند (۲۱). آزاد شدن هیستامین و دیگر انوکوئیدها در پوست موجب خارش می‌گردد. بسیاری از داروها به خصوص گروه مرفین به عنوان آزادکننده‌های هیستامین شناخته شده‌اند. املاح صفرآوی و واسطه‌هایی مانند سروتونین و پروستاگلاندین نیز می‌توانند موجب آزاد شدن هیستامین گردند (۱۵). جهت درمان خارش معمولاً از داروهای مختلفی استفاده می‌گردد که از بین آنها کرم و لوسیون کالامین و فرمولاسیون‌های موضعی کورتیکواستروئید بیشترین موارد مصرف را در درمان موضعی خارش دارند (۶،۲۰). از طرفی در منابع طب سنتی ایران ضماد میوه پخته نارنج جهت درمان بیماری‌های جرب و خارش توصیه شده است (۵). همچنین گفته شده است که بیوفلاونوئیدهای محلول در آب میوه نارنج خواص ویتامین P را دارا هستند. این ترکیبات نفوذپذیری و شکنندگی مویرگ‌ها را کاهش داده و باعث مهار قابل توجه پاسخ التهابی بافت و محافظت در مقابل تجویز هیستامین می‌شوند (۱۰). با این تفصیلات و با توجه به اثربخشی انواعی از گیاهان دارویی در درمان بیماری‌های مختلف از جمله بیماری‌های پوستی نیاز به تحقیق در مورد گیاهانی که در طب سنتی جهت تسکین این عارضه توصیه شده‌اند احساس می‌شود.

روش کار

ابتدا عصاره میوه گیاه به صورت محلول هیدروالکلی با الکل ۸۰٪ و با روش پرکولاسیون تهیه گردید. به این ترتیب که میوه‌های درشت و رسیده نارنج را بعد از تمیز کردن به صورت برش‌های متعدد و نازک از همه قسمت‌های میوه، در سایه خشک کرده و به صورت پودر نرمی که درشتی ذرات آن از ۳ میلیمتر بیشتر نباشد

درآورده، با الکل ۸۰٪ به عنوان حلال به نسبت یک گرم پودر گیاه در پنج میلی‌لیتر الکل به روش پرکولاسیون عصاره‌گیری شد. عصاره حاصل با دستگاه تقطیر در خلاء، تا حصول عصاره نرم با استفاده از حرارت 50°C تغلیظ شد (۳).

جهت انجام روش بی‌خبری دوسویه* در مورد اثر ضد خارش میوه نارنج ابتدا نیاز به تهیه کرم نارنج و دارونمای مربوط بود که جهت پایه از کرم وانیشینگ به فرمول:

استاریل الکل ۶/۴٪، ستیل الکل ۶/۴٪، وازلین ۱۴/۳٪، پارافین مایع ۲۱٪، متیل پارابن ۰/۲۵٪، پروپیل پارابن ۰/۱۵٪، سدیم لوریل سولفات ۳/۵٪، عصاره نرم ۱۰٪ و آب تا ۱۰۰٪ استفاده گردید (۴).

برای ایجاد رنگ مناسب مشابه با نارنج از رنگ‌های قرمز و آبیرون دکستران به صورت مخلوط برای تهیه کرم نارنج، کالامین و کرم دارونما استفاده گردید. برای ایجاد خارش، از فلس‌های گیاه پیاز عنصل با غلظت ۸۰٪ به صورت موضعی استفاده شد که خارش حاصل تا ۱۲ ساعت بعد به صورت ثابت باقی‌می‌ماند (۱). جهت بررسی بالینی از روش بی‌خبری دوسویه Spilker استفاده گردید (۲۳). برای انجام کار، دو آزمایش روی ۲۷ ۱۰۰ وطلب بزرگسال سالم بین ۱۸ تا ۵۰ ساله انجام گردید. داوطلبان بایستی سابقه بیماری‌های پوستی و یا بیماری‌های مهم دیگر نداشته و فرآورده‌های آنتی‌هیستامین را به صورت خوراکی یا موضعی تا ۶ ساعت قبل از انجام آزمایش مصرف نکرده باشند. دو محل روی سطح داخلی هر یک از ساعدها (نقطه A حدود ۳ سانتیمتر بالای مچ و نقطه B حدود ۳ سانتیمتر پایین آرنج) انتخاب شده، یک قطره از محلول خارش‌زا روی محل‌های علامت‌گذاری شده به کار برده و بعد از استعمال، مدت ۱۰ ثانیه، محل مالش داده می‌شد. محل را با یک پوشش پلی استر ۵×۵ سانتیمتر پوشانیده و بعد از ۲ دقیقه در زمان صفر، شدت خارش سنجیده شد، سپس پوشش برداشته شده و محل با پارچه خشک تمیز گردید. نوار ۱/۵ سانتیمتری از دارو یا دارونما در هر محل مالیده شده بعد از ۱۰ ثانیه مالش، مجدداً محل را پوشانیده و شدت خارش، در دقایق ۰،۲، ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰ و ۱۱۰ ارزیابی گردید. مجدداً محل را با پارچه تمیز خشک کرده و میزان قرمزی مورد ارزیابی قرار گرفت. مقیاس اندازه‌گیری، کاغذ گرد و شماره‌داری به قطر ۹ سانتیمتر بود که از صفر تا ۱۰۰ تقسیم‌بندی شده و هر ۱۰

* Double blind method

جدول ۲: نتایج حاصل از اندازه‌گیری میزان دوام و شدت قرمزی ۱۱۰ دقیقه پس از مصرف موضعی کرم نارنج و دارونمای مربوط در داوطلبان مجرب

میزان قرمزی ۱	بهبود قرمزی با کرم نارنج		بهبود قرمزی با دارونما	
	ناحیه ۱	ناحیه ۲	ناحیه ۱	ناحیه ۲
-	۳	۳	۱	۱
+	۱	۳	۰	۲
++	۲	۱	۱	۲
+++	۳	۲	۵	۴
++++	۰	۰	۲	۱
جمع	۹	۹	۹	۹

۱- (۰) قرمزی بسیار کم (۰۰) قرمزی کم (۰۰۰) قرمزی زیاد (۰۰۰۰) قرمزی شدید

همین تفاوت نسبی را می‌توان در نمودار ۲ که مقایسه بهبودی حاصل از کرم نارنج و دارونمای مربوط می‌باشد مشاهده نمود. با توجه به مقادیر حاصل از میانگین اعداد بهبودی و با توجه به این که مقادیر حاصل با سطح اشتباه ۰/۱ و ۰/۲، روند بهبودی را نسبت به دارونماهای مربوط نشان می‌دهند، در مورد کرم کالامین و نارنج می‌توان گفت که در دقایق ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۱۱۰ با درجه آزادی ۲۴ و سطح اشتباه ($P < 0/05$) نمی‌توان فرضیه صفر یک‌طرفه را رد کرد. در مورد کرم کالامین در دقیقه ۲ اختلاف معنی‌دار می‌باشد ($P < 0/05$).

بحث و نتیجه‌گیری

با ارائه فرمولاسیون مناسب جهت تهیه کرم نارنج، pH برابر با ۳/۵ برای کرم به منظور جلوگیری از تخریب فلاونوئیدهای نارنج انتخاب گردید. ارزیابی اثر ضد خارش کرم نارنج به روش Spilker و به صورت Cross-Over انجام پذیرفت (یعنی هر فرد کنترل خودش می‌باشد). به این ترتیب که دو سری آزمایش انجام گرفت که در سری دوم از داوطلبان سری اول که در مرحله اول آزمایش مجرب شده بودند به صورت تکراری استفاده شد (۲۳). این داوطلبان به دلیل آشنایی با روش آزمایش و حساس شدن به آن خارش زیادتری نشان دادند. نتایج حاصل به روش آزمون ۲ مضاعف ارزیابی گردید. در عین مشاهده پیشرفت ظاهری در روند بهبودی با استفاده از کرم‌های مورد آزمایش نارنج و کالامین، از نظر آماری بهبودی قابل توجهی در میزان خارش در مورد این دو کرم به خصوص کرم نارنج مشاهده نگردید که می‌توان علت را به این شرح بیان کرد:

واحد یک خط علامت داشت. ابتدا آزمایشگر پوشش را روی دست داوطلب به نرمی حرکت می‌داد تا احساس داوطلب به مدت ۲ ثانیه ارزیابی شود سپس به داوطلب تعلیم داده می‌شد که دست مورد آزمایش را ۶ مرتبه 180° چرخش دهد و خارش را طی فاز حرکت و چرخش احساس کرده، قضاوت خود را روی شاخص، علامت‌گذاری کند (۲۳).

با توجه به این که داوطلب مجرب است و قبلاً میزان و شدت خارش را تجربه کرده است حداکثر احساس خارش را نمره صد می‌دهد. با کاهش شدت خارش در زمان‌های متمادی (و یا به طور استثنایی افزایش شدت خارش) و بر اساس تقسیم احساسی، هر تغییر در شدت خارش نسبت به خارش اولیه در زمان صفر ارزیابی شده و به طور نسبی نمره داده می‌شد. البته تأکید می‌شود که احساس خارش نسبی است و نمره‌های تعیین شده توسط داوطلبان نیز بر همین معیار است. در این آزمایش نتایج حاصل به روش آزمون ۱ دوطرفه ارزیابی شده است.

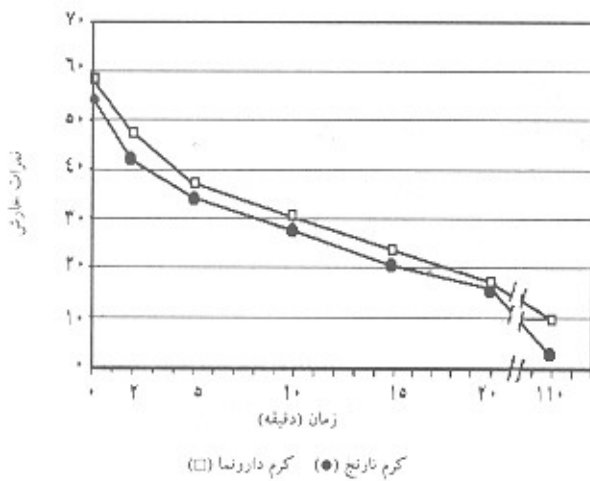
نتایج

مشخصات داوطلبان شرکت‌کننده در هر یک از گروه‌های آزمایشی در جدول ۱ و نتایج حاصل از بهبود قرمزی در جدول ۲ آمده است. میزان بهبود قرمزی به طور نسبی در ناحیه تأثیر کرم نارنج بیشتر از دارونمای مربوط می‌باشد. در صورتی که میزان قرمزی در محل تأثیر کرم کالامین به میزان قابل توجهی نسبت به دارونمای مربوط بهبود یافته است. قرمزی بسیار کم با علامت +، قرمزی کم ++، قرمزی زیاد +++ و قرمزی شدید با علامت ++++ مشخص شده است.

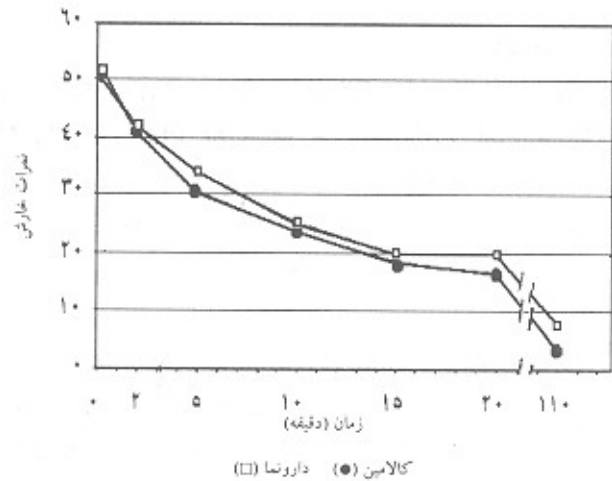
بررسی نمودار ۱ نشان‌دهنده روند بهبودی نسبی خارش توسط کرم کالامین نسبت به دارونمای مربوط در داوطلبان می‌باشد.

جدول ۱: مشخصات داوطلبان شرکت‌کننده در تحقیق

مشخصات	گروه	کرم کالامین و دارونما	کرم نارنج و دارونما	جمع
تعداد داوطلبان مرد	۱۲	۱۱	۲۳	
تعداد داوطلبان زن	۱	۳	۴	
میانگین سن مردان	25 ± 3	$25 \pm 3/4$	$25 \pm 3/1$	
میانگین سن زنان	۲۰	$25 \pm 5/5$	$24 \pm 5/1$	
داوطلبان تکراری مرد	۸	۷	۱۵	
داوطلبان تکراری زن	۱	۲	۳	



نمودار ۲: میانگین میزان خارش پس از مصرف کرم نارنج و دارونما طی ۱۱۰ دقیقه در ۹ داوطلب مجرب



نمودار ۱: میانگین میزان خارش پس از مصرف کرم کالامین و دارونما طی ۱۱۰ دقیقه در ۹ داوطلب مجرب

خواص ویتامین P می‌باشند که نفوذ پذیری و شکنندگی مویرگ‌ها را کاهش داده و باعث مهار جزئی پاسخ التهابی بافت و حفاظت در مقابل شوک ناشی از تجویز هیستامین می‌شوند (۱۰). تحقیقات انجام شده نشان می‌دهند که این ترکیبات همچنین باعث بهبود خونریزی، درد و خارش می‌شوند (۱۲). علاوه بر این طبق مطالعات انجام شده توسط دانشمندان ژاپنی میوه‌های نارس گیاه در زمان استئوماتیت مؤثر واقع می‌شوند که این اثر مربوط به وجود فلاونوئیدهایی مانند نارنژین، هسپریدین و نارپروتین در میوه گیاه نارنج می‌باشد (۱۸). فلاونوئیدهای میوه نارنج همچنین در بیماری‌های مختلف پوستی (۱۴، ۲۲)، و نیز به عنوان ضد التهاب و ضد سرفه (۸، ۲۴)، ضد میکروب و ضد قارچ (۱۱، ۱۳) و ضد اسهال (۱۹) در طب محلی کشورهای مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرند. وجود الکتالوئیدی بنام سیتروپون از دسته همواکریدون‌ها در ریشه و پوست میوه گیاه سیتروس به اثبات رسیده است (۹). از دیگر ترکیبات مهم نارنج، فورانوکومارین‌ها می‌باشند که در میوه و برگ گیاه وجود دارند (۲۵).

در نهایت می‌توان بهبود نسبی قرمزی بعد از استفاده از کرم نارنج را به فلاونوئیدهای گیاه نسبت داد که اثر ضد خارش کمی نیز در این مرحله نشان می‌دهند. لازم به ذکر است که در این تحقیق جنسیت و سن داوطلبان تأثیری در نتایج آزمایش‌ها نداشته است. در پایان باید متذکر شد که برای ارزشیابی واقعی اثر ضد خارش میوه نارنج نیاز به ایجاد خارش مکانیکی می‌باشد تا بتوان در زمان کوتاه به نتایج مطلوب دست یافت و یا این که اثر ضد خارش گیاه را طی دوره طولانی‌تری بررسی نمود تا مواد مؤثره

۱- معیار داوطلبان برای بیان شدت خارش به صورت نسبی است و معیار دقیقی اندازه‌گیری وجود ندارد که این امر باعث افزایش انحراف استاندارد و در نتیجه افزایش خطا می‌گردد (۰/۲ و ۰/۱). حتی پاسخ به دارونما طی دو آزمایش متفاوت، در مقایسه با کرم کالامین و نارنج توسط داوطلبان مجرب متفاوت بوده است. برای مثال میانگین نمرات خارش با دارونما در نمودار ۱ در زمان ۱۰ دقیقه حدود ۲۵ و در نمودار ۲ حدود ۳۰ می‌باشد.

۲- شدت خارش حاصل از پیاز عنصل بسیار بالا می‌باشد که تا حدودی بهبودی نسبی را پوشش می‌دهد.

آزمایش ارزیابی میزان قرمزی نیز بعد از ۱۱۰ دقیقه انجام گرفت که در این مورد کالامین جواب کاملاً واضح و کرم نارنج پاسخ ضعیف‌تری را نسبت به کالامین و بهبودی قابل توجهی نسبت به دارونما نشان می‌دهد.

در تفسیر نتایج حاصل می‌توان چنین اظهار نظر نمود که میوه نارنج بر خلاف کالامین از ترکیبات زیادی تشکیل شده است بنابراین این احتمالاً اثر مشاهده شده از نارنج معلول یک ماده واحد نمی‌باشد. تخم میوه نارنج شامل ترکیبات مختلف لیمونوئید گلیکوزید می‌باشد که مهم‌ترین آنها عبارتند از: لیمونن، ایزولیمونیک اسید، لیمونن گلیکوزید و نومیلیک اسید گلیکوزید (۷، ۱۷). در پوست میوه نارنج نیز فلاونوئید گلیکوزیدهایی مانند هسپریدین و نوهسپریدین حدود ۱۴-۵٪ می‌باشد که حداکثر این مقدار در میوه نارس گیاه موجود است. همچنین نارنژین، اورانتئین و ۵ هیدروکسی اورانتئین در پوست میوه یافت شده‌اند (۱۶). بیوفلاونوئیدهای محلول در آب نارنج دارای

گیاه به خوبی از پایه کرم آزاد شده و اثر درمانی خود را ایجاد کنند تا به این ترتیب به نتایج صحیح‌تری دست پیدا کرد.

Summary

Study of Antipruritic Effect of Citrus Bigaradia (Sour Orange)

F. Sharifi far, Pharm.D¹; F. Moattar, PhD²; and A. Mohaghegh Zadeh, Pharm.D³

1. Faculty Member, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran
2. Associate Professor, Isfahan University of Medical Sciences and Health Services, Isfahan, Iran
3. Pharmacist, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran

Pruritis is a common dermatic condition which can be the symptom of many localized and systemic infections, for which there is no specific treatment. Most of the drugs used only lessen the symptoms, and they all have side effects. Based on this, and since in Iranian traditional medicine sour orange fruit has been implicated as having antipruritic effects, in this study the latter effect was studied. At first the plant was gathered, identified, scientifically named and extracted by percolation with Ethanol 80%. The cream of the plant and its relevant placebo was formulated using vanishing cream base. On the basis of the Spilker's novel double blind method, antipruritic activity of sour orange cream, Calamin cream and placebo on 27 volunteers were evaluated during 110 minutes. In this experiment the bulb of scilla was examined using ratio 4mg in 5ml water as pruritogen agent. The results were evaluated with pair t-test. The findings indicated that Calamin and Sour orange creams had the false level of 10% and 20% in proportion to placebo, therefore we can conclude that despite on indication of a relative improvement, we can not conclude a definite effect based on the sample size in this study.

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 1997; 4(1): 26-31

Key Words: Antipruritics, Citrus fruits, Bioflavonoids

منابع

۱. ابوعلی سینا، شیخ‌الرئیس: قانون در طب، کتاب دوم، انتشارات سروش، اصفهان، ۱۳۷۰، ص ۵۸.
۲. ادیب، عباس: تشخیص و درمان بیماری‌ها، انتشارات دفتر علمی پخش نو، اصفهان، ۱۳۶۱، ص ۴۱ و ۶۱.
۳. صمصام شریعت، هادی: عصاره‌گیری و استخراج مواد مؤثره گیاهان دارویی و روش‌های شناسایی و ارزشیابی آن. انتشارات مانی، اصفهان، ۱۳۷۱، ص ۲۰-۱۴.
۴. فرحناک، کیوان: فرمولاسیون، ساختار و بررسی بالینی یک فرآورده موضعی گیاه با اثر ضد هیستوسیتسم. پایان نامه دکترای داروسازی. دانشکده داروسازی، اصفهان، ۱۳۷۰.
۵. مومن حسینی، نصیر: نحفه حکیم مومن. انتشارات کتابفروشی محمودی، اصفهان، ۱۳۶۱، ص ۸۳۷-۸۳۶.
6. Ahfs's Durg information, American Hospital formulary service; 1991; 91.
7. Bennett RD, Couladis MM and Friesen JB. Limonoid glucosids in citrus aurantium. *J Phytochemistry* 1991; 30: 3803-3805.
8. Billeter M, Meier B and Sticher U. Hydroxyflavonoids glucuronides from *malva sylvestris*. *J Phytochemistry* 1991; 30: 987-990.
9. Furukawa H, Ito C, JM-Ichi M and Wu TS. Structure and bioactivity of citropone: The first naturally occurring homoacridone alkaloids from citrus plants. *J Planta Medica* 1990; 56: 525.
10. Griffith JQ and Krewson CF: Rutine and

- related flavonoids. 1st ed., London, Mack publishing company, 1960: pp110-114, 224-228.
11. Hahn MG and Bonhoff A. Iso flavonoids produced by iris pseudocorus leaves treated with cupric chloride. *J Plant Physiol* 1985; 77: 591-592.
 12. Hideaki M and Keti-ichi S. Anti inflammatory activity of Ginsenoside Ro. *J Planta Medica* 1990; 56: 19-23.
 13. Hussein Ayoub SM. Antibacterial and antifungal activities of some libyan aromatic plants. *J Planta Medica* 1990; 56: 644.
 14. Kokubl T and Nanamura M. Quercetin 3,7,4 triglucoside formation from quercetin by vitis hibrid cell culture. *J Phytochemistry* 1991; 30: 824-831.
 15. Laurence DR and Bennett PN: Clinical Pharmacology. 7 th ed., New York, churchill livingston. 1992: pp633-634.
 16. McHale D, Buttery RG and Ling LC. Coumarin glycosids from citrus flavedo. *J Phytochemistry* 1987; 26:2574-2579.
 17. McLeod AJ, Wasserman AE, Keen NT *et al.* Volatile aromaconstituents of orange. *J Phytochemistry* 1988; 27: 2185-2188.
 18. Noguchi M and Hosoda K. Studies on the quality evaluation of kijitsu, dried unripe citrus fruits. *J Planta Medica* 1990; 56: 574.
 19. Petereit F, Koldzicy H and Nahrstedt A. Flavon-3-ols and proanthocyanidins from cistus incanus. *J Phytochemistry* 1991; 30: 981-985.
 20. Reynolds JEF: Martindale the extra pharmacopeia. 30 th ed., London, The Pharmaceutical Press, 1994: pp 1291-1320.
 21. Rook A and Wilkinson DS. Text book of dermatology. 5th ed. London, Blackwell scientific pub, 1992: pp 527-533.
 22. Seikine T and Arita J. Two flavonol glycosides from seeds of camellia scinensis. *J Phytochemistry* 1991; 30: 991-995.
 23. Spilker B, Wilkins RD and Perkins JG. A novel doubleblind method to evaluate topically applied antipruritic drugs. *current therapeutics research* 1989; 35(4): 597-603.
 24. Yamaki M and Kato T. Isoflavones of Belamcanda Chinensis. *J Planta Medica* 1990; 56: 335.
 25. Zobel AM and Brown SA. Localization of furanocoumarins in leaves fruits and seeds of plants causing photodermatitis. *J Planta Medica* 1990; 56: 571.