

## مقایسه آثار جینسنگ و جنتامایسین بر بهبود علائم بالینی تب مالت و میزان عود آن

علی اصغر فرازی<sup>۱\*</sup>، معصومه صوفیان<sup>۲</sup>، حسین سرمیدیان<sup>۱</sup>، مهدیه سادات مدینه بناب<sup>۳</sup>

۱. دانشیار و متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.
۲. استاد و متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.
۳. دانشجوی دکتری پزشکی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۰/۲۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۴/۱۱

## چکیده

**مقدمه:** ترکیب ریفامپین و داکسی‌سیکلین یکی از درمان‌های رایج بروسلوز است. تجویز ۵ تا ۷ روزه جنتامایسین به‌عنوان درمان کمکی باعث تسریع در بهبود علائم بیماری بروسلوز می‌شود. هدف این مطالعه، مقایسه استفاده از جینسنگ در ترکیب با ریفامپین و داکسی‌سیکلین به‌جای جنتامایسین در درمان بروسلوز حاد است.

**مواد و روش‌ها:** این کارآزمایی بالینی از فروردین‌ماه ۱۳۹۳ تا شهریورماه ۱۳۹۴ در بیمارستان ولی‌عصر و کلینیک امام رضای شهر اراک اجرا شد. نمونه‌ها شامل بیماران مبتلا به بروسلوز حاد بودند که تحت درمان استاندارد داکسی‌سیکلین و ریفامپین قرار داشتند. از همه آزمودنی‌ها رضایت‌نامه آگاهانه دریافت شد. نمونه‌ها به‌روش تصادفی ساده در یکی از دو گروه درمان کمکی جنتامایسین و جینسنگ قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** در مجموع، ۶۱ بیمار مطالعه را به پایان رساندند. خصوصیات پایه بیماران دو گروه تفاوت چشمگیری نداشت. بیشترین یافته‌های بالینی در بین بیماران شامل تب در ۵۵ نفر (۹۰/۲٪)، تعریق در ۴۷ نفر (۷۷/۱٪)، ضعف و بی‌حالی در ۴۵ نفر (۷۳/۸٪) و آرتروز در ۴۳ نفر (۷۰/۵٪) بود. عملکرد جینسنگ و جنتامایسین در بهبود تب ( $p\text{-value} = ۰/۸۸۳$ ) کاهش تعریق ( $p\text{-value} = ۰/۷۰۱$ )، بهبود ضعف و بی‌حالی ( $p\text{-value} = ۰/۸۲۵$ )، بهبود علائم مفصلی ( $p\text{-value} = ۰/۸۹۰$ ) و کاهش CRP ( $p\text{-value} = ۰/۹۸۰$ ) در طی درمان تقریباً یکسان بود و میزان عود طی نه ماه در دو گروه تفاوت چشمگیری نداشت ( $p\text{-value} = ۰/۶۹۳$ ).

**بحث و نتیجه‌گیری:** استفاده از جینسنگ به‌عنوان درمان کمکی باعث بهبود علائم بالینی بیماران شد و پذیرش ادامه درمان را بهتر کرد. به‌علاوه در مقایسه با جنتامایسین فاقد عوارض جانبی جدی بود.

**کلیدواژه‌ها:** تب مالت؛ بهبود علائم؛ کارآزمایی بالینی؛ جنتامایسین؛ جینسنگ.

\*نویسنده مسئول: E.mail: dr.farazi@arakmu.ac.ir

## مقدمه

بروسلوز شایع‌ترین عفونت مشترک بین انسان و دام در سطح جهان است (۱). بیماری بروسلوز در انسان به دنبال مصرف شیر خام و فرآورده‌های آن و گوشت نیم‌پز ایجاد می‌شود. سایر راه‌های انتقال بیماری شامل ورود باکتری از راه پوست، تنفس و ذرات آلوده در هوا است. به‌علاوه، افرادی مانند دام‌پزشکان و کارگران کشتارگاه‌ها که در تماس با حیوانات هستند و کارکنان آزمایشگاه‌های پزشکی ممکن است از طریق تماس مستقیم و همچنین قرار گرفتن در معرض قطرات آلوده معلق در هوا به این بیماری مبتلا شوند (۲). این بیماری در تمام جهان، به‌خصوص در کشورهای اطراف مدیترانه (اروپای جنوبی و شمال و شرق آفریقا)، خاورمیانه، هندوستان و آسیای مرکزی مشاهده می‌شود. این بیماری در ایران، از سالیان پیش، به‌صورت بومی وجود داشت و بروز آن در استان مرکزی حدود ۹۸ تا ۱۳۰ نفر در بین هر صد هزار نفر جمعیت (آلودگی شدید) است (۳). بروسلوز در انسان به‌صورت حاد، تحت حاد، مزمن و فرم لوکالیزه ظاهر می‌شود. دوره کمون این بیماری از ۱ تا ۶ هفته و یا چند ماه (۱ تا ۱۴ ماه) متغیر است (۱). علائم نوع حاد آن تب، لرز، سردرد، درد عضلانی و مفاصل، ضعف، خستگی، تهوع، تعریق شبانه و از دست دادن اشتهاست. بروسلوز یک بیماری چندسیستمی است و درگیری دستگاه‌های گوارش، قلب و عروق، خون‌ساز، عصبی، اسکلتی، ریوی، پوستی و چشمی در آن گزارش شده است (۴). فراوانی بروسلوز انسانی و حیوانی در ۲۰ سال اخیر در کشورهای مدیترانه، خاورمیانه، غرب آسیا و آفریقا بیشتر شده است (۵). برگشت علائم بیماری بعد از درمان ممکن است با عود بیماری همراه باشد. عود بیماری بعد از ۳ تا ۶ ماه درمان مداوم اتفاق می‌افتد که معمولاً با مقاومت آنتی‌بیوتیکی همراه نیست. از رژیم‌های مختلفی در درمان تب مالت استفاده می‌شود. یکی از رژیم‌های درمانی متداول که در استان مرکزی زیاد از آن استفاده می‌شود ترکیب داکسی‌سیکلین و ریفامپین است (۶). بر اساس بعضی مطالعات و نظر استادان صاحب‌ایده در مورد

بروسلوز، تجویز ۵ تا ۷ روز جنتامایسین همراه دو داروی یادشده در ابتدای درمان گرچه در نتیجه نهایی درمان تأثیری ندارد ولی سبب تسریع در بهبود علائم طی دو هفته اول درمان می‌شود و البته احتمال واکنش جاریش-هرکسهایمر (jarisch-herxheimer) را که ندرتاً اتفاق می‌افتد بالا می‌برد. بسیاری از متخصصان از این روش درمانی استفاده می‌کنند. با توجه به اینکه درمان بروسلوز، سرپایی است و تزریق جنتامایسین تا حدی مشکل است و عوارضی در پی دارد اگر بتوان دارویی را جایگزین کرد که این اثر بهبوددهندگی را در مقایسه با جنتامایسین داشته باشد و از عوارض کمتر و استفاده راحت‌تری برخوردار باشد می‌توان از آن استفاده کرد. از این جهت، یافتن درمان‌های کمکی با عوارض قابل‌قبول و پاسخ بالینی مناسب در درمان بیماران مبتلا به بروسلوز، منطقی به نظر می‌رسد. گیاه جینسنگ که از خانواده آرالیاسه (Araliaceae) و از جنس پاناکس (Panax) - حاوی نوعی گلیکوزید استروئیدی به نام جینسنوزاید (Ginsenosides) - است از دیرباز در طب چینی استفاده زیادی داشت و به‌خصوص در درمان عوارض محرومیت در معتادان مصرف می‌شد. مطالعات علمی (۷) نشان می‌دهد این گیاه دارای خواص دارویی مختلف است که از جمله آن‌ها بهبود عملکرد مغزی، کارایی برطرف کردن درد، کارایی جلوگیری از سرطان و فعال کردن ایمنی علیه تومورها، افزایش عملکرد ایمنی، آثار ضدخستگی، ضداسترس، آنتی‌اکسیدان و ضدپیری را می‌توان نام برد. بدیهی است بعضی از این خواص مثل اثر ایمونومدولاتوری یا اثر آنتی‌اکسیدان با مصرف طولانی‌مدت حاصل می‌شود ولی بعضی آثار آن مثل ضد درد یا ضدخستگی و ضداسترس از طریق مهار کانال کلسیم در نرون‌های حسی از یک‌سو و مهار ماده پی (substance-p) و سیتوکین‌های پروانفلاماتوری (proinflammatory cytokine) از سوی دیگر به دست می‌آید. بعضی از این آثار، از جینسنوزاید آرپی-یک (Ginsenoside Rb1) نمایان می‌شود که جزئی از جینسنگ است و بروز آثار آن در بدن

بیماران واجد شرایط در یکی از دو گروه زیر قرار گرفتند: گروه الف یا جنتامایسین ۳۵ نفر بود که بیماران آن به مدت ۸ هفته روزانه تحت درمان با ۲۰۰ میلی گرم داکسی‌سیکلین به علاوه ۶۰۰ میلی گرم ریفامپین و ۱ هفته تحت درمان با ۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم جنتامایسین قرار گرفتند. داکسی‌سیکلین ساخت شرکت داروسازی رازک، ریفامپین ساخت شرکت الحاوی و جنتامایسین ساخت شرکت کاسپین بود.

گروه ب یا جینسنگ نیز ۳۵ نفر بود که بیماران آن به مدت ۸ هفته روزانه تحت درمان با ۲۰۰ میلی گرم داکسی‌سیکلین به علاوه ۶۰۰ میلی گرم ریفامپین و به مدت ۱ هفته تحت درمان با ۵۰۰ میلی گرم جینسنگ (ساخت شرکت گل دارو) قرار گرفتند.

بیماران در روزهای صفر، ۳، ۷ و ۱۴ از نظر پاسخ بالینی و تا ۹ ماه بعد از شروع درمان از نظر عود بیماری با چک لیست اطلاعات بالینی ارزیابی و بررسی شدند. CRP بیماران به صورت کمی در روزهای صفر، ۳، ۷ و ۱۴ اندازه‌گیری و در دو گروه با هم مقایسه شد. داده‌ها با شاخص‌های آمار توصیفی، خلاصه و طبقه‌بندی شد و سپس با نرم‌افزار SPSS و آنالیزهای معمول مطالعات توصیفی اعم از میانگین و انحراف معیار و درصد فراوانی و فراوانی مطلق بررسی شد. در تحلیل داده‌ها از آزمون‌های تی‌تست و کای‌اسکوئر و آنووا استفاده شد و مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک تصویب شد و مجریان و پژوهشگران در همه مراحل طرح به مفاد معاهده هلسینکی پایبند بودند.

### یافته‌ها

در مجموع ۷۰ بیمار با تشخیص بروسولوز حاد وارد مطالعه شدند که به روش تصادفی در دو گروه «درمان استاندارد به اضافه جینسنگ» و «درمان استاندارد به اضافه جنتامایسین» قرار گرفتند. در طی مطالعه ۴ بیمار از گروه جینسنگ (۳ بیمار به دلیل عدم مراجعه و پیگیری و ۱ بیمار به دلیل ایجاد ضایعه فوکال در مهره‌ها) و ۵ بیمار از گروه

در کوتاه‌مدت اتفاق می‌افتد (۸). اگرچه تاکنون مطالعه‌ای در خصوص استفاده از جینسنگ در تب مالت انجام نشده ولی در پژوهشی با عنوان «مقایسه اثر سیر و ریفامپین در درمان و عود تب مالت» نشان داده شد استفاده از داروی گیاهی سیر می‌تواند جایگزین استفاده از ریفامپین در رژیم درمانی تب مالت شود (۹). هدف از این کارآزمایی بالینی ارزیابی کارایی جینسنگ در بهبود علائم بیماران مبتلا به بروسولوز حاد و مقایسه آن با جنتامایسین است.

### مواد و روش‌ها

این کارآزمایی بالینی از فروردین ۱۳۹۳ تا شهریور ۱۳۹۴ در بیمارستان دانشگاهی ولی عصر و کلینیک تخصصی امام رضای شهر اراک انجام شد. جامعه پژوهش شامل کلیه بیماران مبتلا به بروسولوز حاد مراجعه‌کننده به دو مرکز یادشده بود که به روش در دسترس و بر اساس برآورد آماری با سطح اطمینان ۹۵٪، میزان خطای نوع اول ۵٪ و خطای نوع دوم ۱۲٪ و میزان شکست درمان ۱۲/۵٪ انتخاب شدند (۴). تعداد نمونه در هر گروه، ۳۰ بیمار مبتلا به بروسولوز در دسترس حاد بود که با احتساب ۱۵٪ از دست رفتن موارد پیگیری، ۳۵ نفر در هر گروه در نظر گرفته شد. مدت‌زمان این مطالعه ۱۸ ماه و تعداد بیماران دو گروه ۷۰ نفر بود. انتخاب و تصادفی‌سازی افراد برحسب جنس و به روش تصادفی ساده با استفاده از جدول اعداد تصادفی انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل سن بالای ۱۵ سال بیمار، تیتراژ یا کومبس‌رایت حداقل ۱/۱۶۰ و دو مرکاپتوتانول (2ME) حداقل ۱/۴۰ و اعلام رضایت آگاهانه جهت شرکت در پژوهش بود. معیارهای خروج شامل هرگونه منع مصرف جنتامایسین، ریفامپین یا داکسی‌سیکلین، داشتن سابقه ابتلا و درمان تب مالت در ۲ سال گذشته، ابتلا به تب مالت مزمن، باردار بودن برای خانم‌ها، داشتن نقص ایمنی ذاتی یا اکتسابی و سابقه حساسیت به جینسنگ، ابتلا به فرم‌های کانونی تب مالت مثل اندوکاردیت، اسپوندیلیت و غیره و ابتلای هم‌زمان به بیماری‌های پیشرفته و یا مزمن قلبی، ریوی، کبدی و کلیوی بود.

و سیگنال‌دهی داخلی در سلول‌های آلوده شده با بروسلاآبورتوس RAW ۲۶۴/۷ منتشر شده است. این مطالعه حاکی از این است که RGSF-A باعث کاهش قابل‌ملاحظه اتصال، ورود و رشد داخل سلولی بروسلاآبورتوس در سلول‌های تیمار شده با RGSF-A می‌شود. به‌علاوه، ارزیابی پروتئین‌های سیگنال‌دهی فاگوسیتوز با آنالیز وسترن‌بلات، کاهش واضح سطوح ERK و فسفوریلاسیون p38 آلفا را در سلول‌های تیمار شده با RGSF-A آلوده به B. Abortus مقایسه با کنترل نشان داد. این نتایج قویاً نشان داد مهار برداشت B. Abortus می‌تواند با واسطه سرکوب فعال‌سازی پروتئین‌های سیگنال‌دهی ERK، MAPK،  $\frac{1}{2}$  و سطوح p38 رخ دهد. از سوی دیگر، مهار رونویسی داخل سلولی ناشی از افزایش اتصال فاگولیزوزوم در ماکروفاژهای میزبان رخ می‌دهد. این مطالعه بر اثر فاگوسیتی و تنظیم داخل سلولی RGSF-A و استفاده بالقوه از آن به‌عنوان درمان جایگزین برای کنترل عفونت B. Abortus تأکید کرد.

در مطالعه پارک و همکاران (۱۱) که با عنوان «رژیم واجد جینسنگ قرمز موش‌ها را از عفونت کشنده توسط ویروس بسیار پاتوژنیک H5N1 محافظت می‌کند» عنوان شد ویروس بسیار پاتوژنیک آنفلوانزای H5N1 در بسیاری از کشورها آندمیک بوده و برای پاندمی در انسان‌ها پتانسیل بالایی دارد. در این مطالعه موش‌ها قبل از اینکه با ویروس آلوده شوند، با جینسنگ قرمز تغذیه شدند. موش‌هایی که به مدت ۶۰ روز با جینسنگ تغذیه شده بودند تا ۴۵٪ در مقابل عفونت کشنده آنفلوانزا H5N1 محافظت شده بودند. سابتوکاین‌های ضدویروسی اینترفرون آلفا و گاما به‌طور چشمگیری در ریه‌های موش‌های تغذیه‌شده با جینسنگ قرمز در مقایسه با سایر موش‌ها افزایش یافته بود. این داده‌ها حاکی از این است که این رژیم غذایی در انسان‌ها هم می‌تواند به غلبه بر عفونت آنفلوانزا H5N1 کمک کند.

جنتامایسین (۳ بیمار به‌دلیل عدم مراجعه و پیگیری، ۱ بیمار به‌دلیل ایجاد ضایعه فوکال اسپوندیلو دیسکیت و ۱ بیمار به علت عدم تحمل داکسی‌سیکلین) از مطالعه حذف شدند و در نهایت ۶۱ بیمار شامل ۳۱ بیمار در گروه جینسنگ و ۳۰ بیمار در گروه جنتامایسین در مطالعه شرکت کردند (نمودار شماره ۱). ۴۴/۶٪ بیماران دامپرور، ۲۰/۷٪ آنان کشاورز و ۱۳٪ آنان زن خانه‌دار بودند (نمودار شماره ۲). تظاهرات بالینی در ۵۵ بیمار (۹۰/۲٪) به‌شکل تب، در ۴۷ بیمار (۷۷/۱٪) به‌صورت تعریق، در ۴۵ بیمار (۷۳/۸٪) به‌شکل ضعف و بی‌حالی، در ۴۳ بیمار (۷۰/۵٪) به‌صورت آرتрит و آرتراژی بود. لنفادنوپاتی در ۱۴ بیمار (۲۳٪)، اسپلنومگالی در ۱۱ بیمار (۱۸٪)، هپاتومگالی در ۷ بیمار (۱۱/۵٪) و ارکیت در ۵ بیمار (۸/۲٪) مشاهده شد. از نظر شاخص‌های آزمایشگاهی افزایش غلظت CRP در ۵۰ بیمار (۸۲٪)، ترومبوسیتوز و ترومبوسیتوپنی در ۲۴ بیمار (۳۹/۳٪)، افزایش ESR در ۲۱ بیمار (۳۴/۴٪)، لکوپنی و لکوسیتوز در ۱۸ بیمار (۲۹/۵٪) و آنمی در ۱۵ بیمار (۲۴/۶٪) مشاهده شد.

خصوصیات پایه بیماران دو گروه، در مجموع، بررسی شد. از لحاظ توزیع سنی، جنسی، محل سکونت و تماس با دام بین دو گروه تفاوتی وجود نداشت. نتایج مقایسه دو گروه جینسنگ و جنتامایسین از نظر تسریع در بهبود علائم عملکرد جینسنگ و جنتامایسین شامل بهبود تب ( $p=0/883$ )، کاهش تعریق ( $p=0/701$ )، بهبود ضعف و بی‌حالی ( $p=0/825$ )، بهبود علائم مفصلی ( $p=0/890$ ) و کاهش CRP ( $p=0/980$ ) بود. مقایسه اطلاعات دموگرافیک و سیر بهبود علائم بالینی در بیماران دو گروه با آزمون مجذور کای در جدول شماره ۱ و ۲ نشان داده شده است. میزان تجمعی عود بیماری در پایان ماه نهم پیگیری در بین دو گروه تفاوت معنی‌دار نداشت ( $p=0/693$ ) (نمودار شماره ۳).

## بحث

مطالعه آرایان و همکاران (۱۰) با عنوان «اثر Fraction A ساپونین جینسنگ قرمز (RGSF-A) روی فاگوسیتوز

در مطالعه حاضر از حیث خصوصیات پایه تفاوت معنی داری بین بیماران دو گروه وجود نداشت؛ در نتیجه، امکان مقایسه آماری آثار درمانی دو گروه دارویی وجود دارد. بیشترین یافته‌های بالینی در بین بیماران شامل ۹۰/۲٪ تب، ۷۷/۲٪ تعریق، ۷۳/۹٪ ضعف و بی حالی و ۷۰/۷۹٪ آرتريت و آرتراژی بود. شایع‌ترین یافته آزمایشگاهی هم CRP مثبت در ۸۸/۵٪ از افراد بود. ترتیب یافته‌های بالینی به دست آمده در این مطالعه، مشابه مطالعات منتشر شده قبلی است (۱۴-۱۲). این موضوع هم نشان می‌دهد که در مطالعه حاضر تغییر چندانی در الگوی بیماری نسبت به مطالعات پیشین مشاهده نشده و هم اینکه مقایسه یافته‌های این مطالعه با مطالعات قبلی می‌تواند از روایی و پایایی بالاتری برخوردار باشد. بررسی اثر جینسنگ در درمان بروسوز قبلاً در هیچ مطالعه‌ای بررسی نشده بود لذا مطالعه‌ی حاضر در این زمینه، جدید است و به همین دلیل، امکان مقایسه یافته‌های این مطالعه وجود ندارد؛ اما می‌توان کارایی جینسنگ را به صورت درون مطالعه‌ای سنجید و گزارش کرد. اساس بررسی تأثیر درمانی در مطالعه حاضر، میزان و سیر بهبود علائم بیماران بود. اولین پارامتر مورد بررسی زمان قطع تب بود. میزان تب دو گروه در ابتدای مطالعه تفاوت چشمگیری نداشت. این عدم تفاوت در روزهای سوم، هفتم و چهاردهم هم وجود داشت. این مسئله در افزایش تحمل بیماران و کاهش عوارض جانبی مرتبط با تب مؤثر بود. مطالعات دیگری هم این یافته را تأیید کرده‌اند. به طور مثال آریزا و همکاران (۱۵) چنین اثری را در رژیم جنتامایسین ذکر کرده‌اند اما زمان تأثیر دارو در کاهش تب را به طور چشمگیر از روز هفتم اعلام کرده‌اند. سولرا و همکاران (۱۶) هم این تأثیر را ذکر کرده‌اند. البته مقایسه آنان استاندارد نبود و گروه مقابل آنان، استریتومایسین بود.

مختلفی را به دست می‌دهد. مطالعاتی هستند که ترکیب ریفامپیسین و داکسی‌سیکلین را در این پارامتر از جنتامایسین قوی‌تر دانسته‌اند و برعکس، مطالعات دیگر جنتامایسین را در این زمینه مؤثرتر دانسته‌اند (۱۷). در بعضی مطالعات تفاوت چشمگیری بین گروه‌های مختلف آنتی‌بیوتیکی از نظر کاهش تعریق وجود نداشت (۱۸، ۱۹). متغیر بعدی مطالعه حاضر بهبود آرتريت و آرتراژی بود. بررسی دو گروه نشان داد میزان وجود آرتريت و آرتراژی در روزهای سوم، هفتم و چهاردهم تفاوت چشمگیری نداشت. به نظر می‌رسد تأثیر جینسنگ در کاهش آرتريت و آرتراژی ناشی از اثر ضدالتهابی جینسنگ و مواد مؤثر آن باشد که با بازگرداندن تعادل  $Th_{17}/T_{reg}$  و اثر آن روی ترشح اینترلوکین‌هایی از قبیل  $IL_1$  و  $IL_{10}$  مرتبط است (۲۰، ۲۱).

متغیر بعدی که بررسی شد بهبود علائم ضعف و بی حالی بود. تفاوت این علائم در دو گروه در روزهای سوم، هفتم و چهاردهم چشمگیر نبود. افزایش CRP شایع‌ترین یافته آزمایشگاهی در این مطالعه بود که در مطالعات دیگر هم به عنوان شایع‌ترین یافته آزمایشگاهی دیده شده بود (۲۲، ۲۳ و ۲۴). روند کاهشی CRP در روزهای سوم، هفتم و چهاردهم در دو گروه تفاوت معناداری نداشت. به نظر می‌رسد اگر بتوان CRP را به عنوان نشانگر فعالیت بیماری در نظر گرفت میزان عود آن را هم تحلیل کرد. میزان عود در پایان ماه‌های ۵، ۶، ۷ و ۹ بین دو گروه تفاوت نداشت. طی این مطالعه فقط یک مورد عارضه دارویی ناشی از داکسی‌سیکلین گزارش شد که منجر به حذف فرد از مطالعه شد. مصرف جینسنگ در هیچ‌یک از بیماران عارضه‌ای نداشت.

### نتیجه‌گیری

تجویز رژیم جینسنگ از حیث نتایج درمانی (میزان موفقیت و شکست درمان) تفاوتی با رژیم درمانی جنتامایسین نداشت و می‌تواند میزان آرتراژی و آرتريت و ضعف و بی حالی را سریع‌تر کاهش دهد. از لحاظ میزان عود نیز تفاوتی با گروه جنتامایسین نداشت. لذا استفاده از این رژیم می‌تواند به رفع

شاخص بعدی مورد بررسی میزان تعریق بیماران بود. زمان کاهش میزان تعریق در طی دوره درمان، در روزهای سوم، هفتم و چهاردهم در دو گروه جنتامایسین و جینسنگ مشابه بود. بررسی این مسئله در مطالعات پیشین نتایج

مشابه بود. بررسی این مسئله در مطالعات پیشین نتایج

علائم بیماران در طی دوره درمان کمک کند و پذیرش بیماران را برای ادامه درمان بالاتر ببرد و همچنین از ایجاد عوارض جانبی جنتامایسین جلوگیری کند. محدودیت‌های این مطالعه کم بودن حجم نمونه‌ها و عدم پیگیری بیش از ۹ ماه از شروع درمان بیماران بود. لذا پیشنهاد می‌شود مطالعه‌ای با حجم نمونه بزرگ‌تر و زمان پیگیری طولانی‌تر طراحی شود تا نتایج آن قابل اطمینان‌تر باشد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله از پایان‌نامه دانشجویی دوره دکترای عمومی پزشکی در دانشگاه علوم پزشکی اراک استخراج شد و با شماره IRCT201412219855N8 در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران ثبت شد. بدین‌وسیله از معاونت تحقیقات و فناوری آن دانشگاه و کلیه بیماران شرکت‌کننده در طرح تشکر و قدردانی می‌شود.

جدول شماره (۱) مقایسه اطلاعات دموگرافیک بیماران در دو گروه

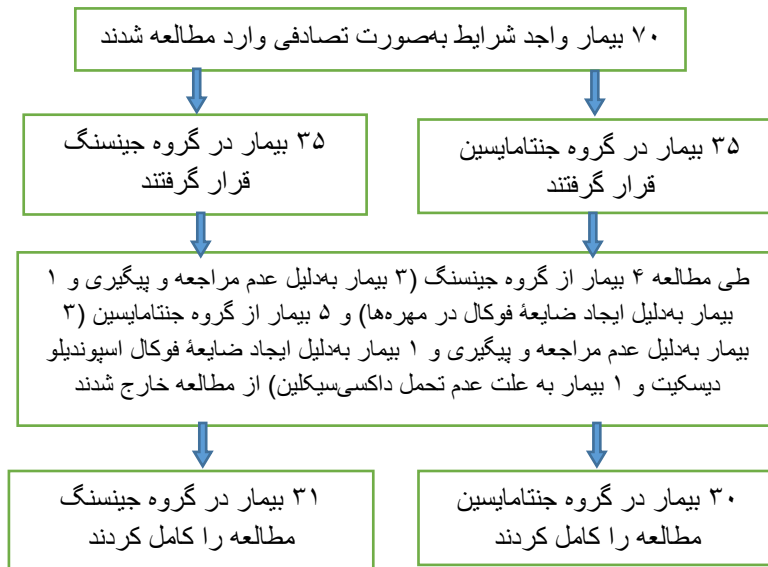
متغیر	گروه جینسنگ (۳۱)	گروه جنتامایسین (۳۰)	*P-value
سن (میانگین+انحراف معیار)	۳۷/۱+۱۵/۷	۳۸/۸+۱۵/۳	۰/۶۷۰
جنس (% مذکر)	۲۲(۷۱)	۲۰(۶۶/۷)	۰/۷۱۷
مؤنث	۹(۲۹)	۱۰(۳۳/۳)	
محل زندگی شهر	۹(۲۹)	۱۰(۳۳/۳)	۰/۷۱۷
روستا	۲۲(۷۱)	۲۰(۶۶/۷)	
تماس با دام دارد	۱۴(۴۵/۲)	۱۲(۴۱/۹)	۰/۷۹۵
ندارد	۱۷(۵۴/۸)	۱۸(۵۸/۱)	

\* آزمون کای اسکوئر

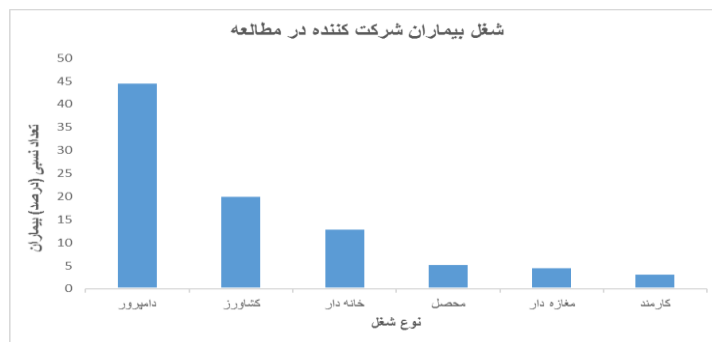
جدول شماره (۲) مقایسه سیر بهبود علائم بالینی در بیماران دو گروه

متغیر	گروه جینسنگ (۳۱)	گروه جنتامایسین (۳۰)	P-value*
تب روز صفر	۲۸(۹۰/۳)	۲۸(۹۳/۳)	۰/۸۸۳
سوم	۱۷(۵۴/۸)	۱۳(۴۳/۳)	
هفتم	۵(۱۶/۱)	۳(۱۰)	
چهاردهم	۱(۳/۲)	۱(۳/۳)	
تعریق روز صفر	۲۳(۷۴/۲)	۲۴(۸۰)	۰/۷۰۱
سوم	۱۶(۵۱/۶)	۱۳(۴۳/۳)	
هفتم	۹(۲۹)	۶(۲۰)	
چهاردهم	۳(۹/۷)	۱(۳/۳)	
آرتریت و آرتراالژی روز صفر	۲۳(۷۴/۲)	۲۰(۶۶/۷)	۰/۸۲۵
سوم	۱۴(۴۵/۲)	۱۵(۵۰)	
هفتم	۵(۱۶/۱)	۷(۲۳/۳)	
چهاردهم	۱(۳/۲)	۲(۶/۷)	
علائم constitutional روز صفر	۲۴(۷۷/۴)	۲۱(۷۰)	۰/۸۹۰
سوم	۱۱(۳۵/۵)	۱۱(۳۶/۷)	
هفتم	۴(۱۲/۹)	۵(۱۶/۷)	
چهاردهم	۱(۳/۲)	۲(۶/۷)	
میانگین CRP روز صفر	۴۸/۵±۲۵/۱	۴۶/۸±۲۶/۲	۰/۹۸۰
سوم	۳۹/۹±۲۱/۶	۳۷/۴±۲۱/۲	
هفتم	۲۱/۳±۱۱/۴	۲۲/۷±۱۲/۲	
چهاردهم	۱۲/۷±۶/۵	۱۳/۶±۷/۲	
میزان تجمع عود تا پایان ماه نهم	۳(۹/۷)	۲(۶/۷)	۰/۶۷۲

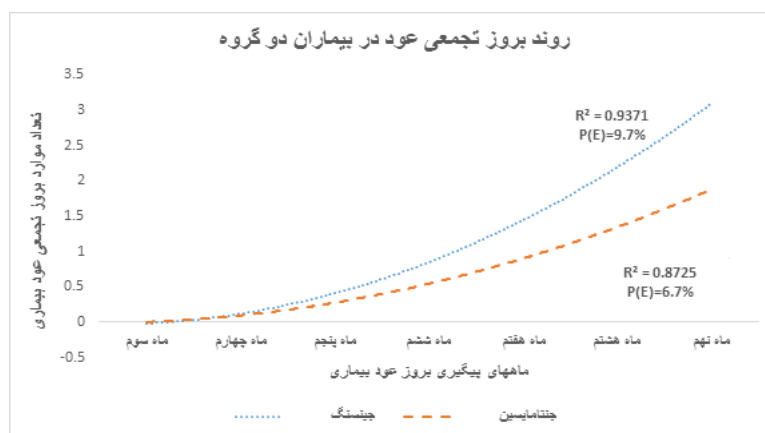
\*آزمون آنووا



نمودار شماره (۱) نمودار روند شرکت بیماران در مطالعه



نمودار شماره (۲) فراوانی شغل بیماران شرکت کننده در مطالعه



\*R-squared value & Event Probability

نمودار شماره (۳) روند بروز تجمعی عود بیماری در دو گروه



**References:**

1. Bosilkovski M, Dimzova M, Grozdanovski K. Natural history of brucellosis in an endemic region in different time periods. *Acta Clinica Croatica*. 2009; 48(1):41-6.
2. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Principles and practice of infectious diseases. Elsevier Health Sciences; 2014.
3. Farazi A, Zarrinfar N, Mirzajani P. Effectiveness of Garlic Tablet Compared with Rifampin in the Treatment of Brucellosis. *Middle-East Journal of Scientific Research*. 2014; 21 (11): 1958-63.
4. Farazi A, Zarrinfar N, Didgar F, Jabbariasl M, Mizajani P. Risk factors for failure of treatment and relapse of brucellosis. *Arak Medical University Journal*. 2014; 17(85): 47-53.[Persian]
5. Ozden M, Demirdag K, Kalkan A, Ozdemir H, Yuce P. A case of brucella spondylodiscitis with extended, multiple-level involvement. *Southern medical journal*. 2005; 98(2):229-31.
6. Sofian M, Velayati A, Aghakhani A, Mcfarland W, Farazi A, Banifazl M, et al. Comparison of two durations of triple-drug therapy in patients with uncomplicated brucellosis: A randomized controlled trial. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2014; 46(8):573-7.
7. Choi KT. Botanical characteristics, pharmacological effects and medicinal components of Korean *Panax ginseng* CA Meyer. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2008; 29(9):1109-18.
8. Zhang G, Liu A, Zhou Y, San X, Jin T, Jin Y. *Panax ginseng* ginsenoside-Rg2 protects memory impairment via anti-apoptosis in a rat model with vascular dementia. *Journal of ethnopharmacology*. 2008; 115(3):441-8.
9. Farazi A, Zarrinfar N, Sarmadian H, Jabbariasl M, Mirzajani P. Comparison of Garlic and Rifampin Consumption in Treatment and Recurrence of Brucellosis. *Complementary Medicine Journal of faculty of Nursing & Midwifery*. 2014;4(1):745-56. [Persian]
10. Arayan LT, Simborio HL, Reyes AW, Hop HT, Min W, Lee HJ, Rhee MH, Chang HH, Kim S. The effects of red ginseng saponin fraction-A (RGSF-A) on phagocytosis and intracellular signaling in *Brucella abortus* infected RAW 264.7 cells. *FEMS microbiology letters*. 2015; 362(11):70.
11. Park EH, Yum J, Ku KB, Kim HM, Kang YM, Kim JC, Kim JA, Kang YK, Seo SH. Red Ginseng-containing diet helps to protect mice and ferrets from the lethal infection by highly pathogenic H5N1 influenza virus. *Journal of ginseng research*. 2014; 38(1):40-6.
12. Colmenero JD, Reguera J, Martos F, Sanchez-De-Mora D, Delgado M, Causse M, Martín-Farfán A, Juarez C. Complications associated with *Brucella*

- melitensis infection: a study of 530 cases. *Medicine*. 1996; 75(4):195-211.
13. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Medical progress: brucellosis. *The New England Journal of Medicine*. 2005; 352(22):2325-36.
  14. Alian S, Davoudi Badabi A, Alaei A, Ahangarkani F, Javdani Yekta S. Comparison of Clinical, Laboratory and Radiological Features in Patients with Spondylodiscitis Caused by Tuberculosis and Brucellosis. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2015; 25(124):213-7. [Persian]
  15. Ariza J, Gudiol F, Pallares R, Rufi G, Fernandez-Viladrich P. Comparative trial of rifampin-doxycycline versus tetracycline-streptomycin in the therapy of human brucellosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1985; 28(4):548-51.
  16. Solera J, Martinez-Alfaro E, Espinosa A. Recognition and optimum treatment of brucellosis. *Drugs*. 1997; 53(2):245-56.
  17. Alavi SM, Alavi L. Treatment of brucellosis: a systematic review of studies in recent twenty years. *Caspian journal of internal medicine*. 2013;4(2):636.
  18. Barquero-Calvo E, Chaves-Olarte E, Weiss DS, Guzmán-Verri C, Chacón-Díaz C, Rucavado A, Moriyón I, Moreno E. *Brucella abortus* uses a stealthy strategy to avoid activation of the innate immune system during the onset of infection. *PloS one*. 2007;2(7):631.
  19. Gorvel JP, Moreno E. *Brucella* intracellular life: from invasion to intracellular replication. *Veterinary microbiology*. 2002; 90(1-4):281-97.
  20. Lee SY, Jeong JJ, Eun SH, Kim DH. Anti-inflammatory effects of ginsenoside Rg1 and its metabolites ginsenoside Rh1 and 20 (S)-protopanaxatriol in mice with TNBS-induced colitis. *European journal of pharmacology*. 2015; 762:333-43.
  21. Zamani A, Kooraki S, Mohazab RA, Zamani N, Matloob R, Hayatbakhsh MR, Raeeskarami SR. Epidemiological and clinical features of *Brucella* arthritis in 24 children. *Annals of Saudi medicine*. 2011; 31(3):270.
  22. Mantur BG, Amarnath SK, Shinde RS. Review of clinical and laboratory features of human brucellosis. *Indian journal of medical microbiology*. 2007;25(3):188.
  23. Farazi AA, Sofian M, Ghazisaeedi M. Laboratory features of patients with Brucellosis and its association with titer of Wright agglutination test. *Ṭibb-i junūb*. 2014 Jan 1;17(5):860-6. [Persian]
  24. Bosilkovski M, Krteva L, Dimzova M, Vidinic I, Sopova Z, Spasovska K. Human brucellosis in Macedonia—10 years of clinical experience in endemic region. *Croatian medical journal*. 2010;51(4):327-36.

## Comparing Ginseng and Gentamicin as Components of Regimen for Alleviating Clinical Symptoms of Brucellosis and its Recurrence Rate

Farazi A A<sup>\*1</sup>, Sofian M<sup>2</sup>, Sarmadian H<sup>1</sup>, Madinebonab M<sup>2</sup>

1. Associate Professor in Infectious Diseases, Infectious Diseases Research Center, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.
2. Professor in Infectious Diseases, Infectious Diseases Research Center, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.
2. PhD Candidate in General Medicine, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

Received: 15 January, 2018 :Accepted: 02 July, 2018

### Abstract

**Introduction:** One of the common regimens in treating human brucellosis is a combination of rifampicin and doxycycline. Based on several studies, administration of gentamicin in addition to these two agents for 5 to 7 days leads to clinical improvement. This study aimed to use Ginseng instead of gentamicin in combination with rifampin and doxycycline in treatment of acute brucellosis.

**methods:** In this clinical trial, conducted from April 2014 to August 2015, patients with acute brucellosis referred to Vali-e-Asr Hospital and Imam Reza Clinic in the city of Arak and undergoing treatment with standard doxycycline and rifampin were randomly assigned to one of the two adjuvant treatment groups of gentamicin and ginseng after obtaining informed consents. All the patients were evaluated for clinical response at days 0, 3, 7 and 14 and were followed for recurrence till 9 months after the treatment initiation.

**Results:** 61 patients completed the study. There was no significant difference between the groups in terms of demographic characteristics of the patients. The most prevalent symptoms were fever (in 55 patients = 90.2%), sweating (in 47 patients = 77.1%), constitutional symptoms (in 45 patients = 73.8%) and arthritis and arthralgia (in 43 patients = 70.5%). The functions of the ginseng and gentamicin groups in reducing fever (P-value=0.883), sweating (P-value=0.701), constitutional symptoms (P-value=0.825), arthritis and arthralgia (P-value=0.890) and CRP (P-value=0.980) were almost the same during the treatment and there was no significant difference between the groups in terms of relapse rate in the following nine months (P-value=0.693).

**Conclusion:** Ginseng may alleviate clinical symptoms of patients and increase patients' compliance with the treatment. Additionally, it has no serious side effects compared to gentamicin.

**Keywords:** Brucellosis, Clinical trial, Clinical improvement, Gentamicin, Ginseng.

\*Corresponding author: E.mail: dr.farazi@arakmu.ac.ir