

تأثیر عصاره الکلی زرشک بر زخم ناشی از لیشمانیا ماژور در موش BALB/c

ابراهیم کاظمی: کارشناس ارشد، گروه انگل شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
دکتر صفر علی طالاری: دانشیار، گروه انگل شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
دکتر حسین هوشیار: استادیار، گروه انگل شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

نویسنده رابط: hooshyar4@yahoo.com

دریافت: ۱۳۸۵/۱۱/۱۷ پذیرش: ۱۳۸۶/۶/۲۵

چکیده

زمینه و هدف: لیشمانیازیس جلدی بیماری آندمیک در بسیاری از کشورها از جمله ایران می باشد. استفاده از ترکیبات آنتی‌موان پنج ظرفیتی برای درمان این بیماری عوارض جانبی برای بیماران به همراه دارد. این مطالعه به منظور تعیین تأثیر عصاره الکلی این گیاه بر روی زخم های تجربی حاصل از لیشمانیا ماژور در موشهای BALB/c طی سال ۱۳۸۵ صورت گرفت.

روش کار: در این مطالعه تجربی از غلظتهای مختلف ۲۰٪، ۴۰٪ و ۸۰٪ عصاره الکلی گیاه بربریس ولگاریس (زرشک) بصورت پماد استفاده شد. ۹۰ سر موش BALB/c که از لحاظ سن و جنس یکسان بودند تحت تلقیح زیرجلدی در پایه دم با ۰/۱ میلی لیتر از پروماستیگوتهای زنده و فعال لیشمانیا ماژور، سوش استاندارد MRHO/IR/75/ER قرار گرفتند و پس از ۳۵-۳۰ روز زخم سالک در آنها کاملاً ظاهر شد، دره گروه شامل گروههای مورد با غلظت های ۲۰٪، ۴۰٪ و ۸۰٪ و شاهد ۲ تقسیم شدند. درمان به شکل موضعی ۳۰ بار در روز به مدت ۳۰ روز انجام گرفت. هر هفته قطر زخم و وزن موشها در همه گروهها اندازه گیری شدند و تعداد انگل در زخم موشها پس از تهیه اسمیر و رنگ آمیزی در زیر میکروسکوپ بررسی شدند. نتایج در فرمهای اطلاعاتی یادداشت و با استفاده از آزمون های T-Test، Fisher Exact Test، واریانس یک طرفه (همراه با آزمون توکی) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: در غلظت ۲۰٪ پس از پایان دوره درمان میانگین قطر زخم کاهش داشت، بطوری که بهبود کامل زخم در این گروه در ۵ سر موش (۲۷/۷٪) مشاهده گردید ($P < 0/001$). همزمان با کاهش قطر زخم، میانگین وزن موشها افزایش داشت ($P < 0/001$)، همچنین بار انگلی به میزان ۸۰٪ کاهش داشت، بطوریکه در ۱۲ سر موش محو کامل جسم لیشمن مشاهده شد ($P < 0/001$). در غلظت ۴۰٪ پس از پایان دوره درمان میانگین قطر زخم کاهش داشت بطوریکه بهبود کامل زخم در ۲ سر موش (۱۱/۱٪) مشاهده گردید ($P < 0/001$). همزمان با کاهش قطر زخم، میانگین وزن موشها افزایش داشت. کاهش بار انگلی به میزان ۶۴/۳٪ مشاهده شد، بطوریکه در ۹ سر موش محو کامل جسم لیشمن مشاهده شد. در گروه های شاهد در مقایسه با گروههای ۲۰٪ و ۴۰٪ میانگین قطر زخم افزایش و میانگین وزن موشها کاهش داشت ($P < 0/001$). همچنین در میانگین تعداد انگل، افزایش انگل (۷۱/۴٪) مشاهده گردید ($P < 0/001$).

نتیجه گیری: با توجه به نتایج مشاهده می شود که غلظت ۲۰٪ عصاره دارای اثر بخشی بیشتری هم در کاهش قطر زخم وهم در کاهش تعداد انگل می باشد، بنا براین می توان استفاده از این گیاه دارویی را در غلظت ۲۰٪ جهت بررسی روی موارد انسانی پیشنهاد نمود.

واژگان کلیدی: لیشمانیوز جلدی، لیشمانیا ماژور، بربریس ولگاریس، موش BALB/c

مقدمه

جمله در ایران انتشار دارد. سازمان جهانی بهداشت تعداد افراد در معرض خطر را ۳۵۰ میلیون نفر و تعداد افراد آلوده به بیماری ۱۲ میلیون نفر برآورد کرده است که هر ساله بیش از

لیشمانیوز جلدی از بیماری های مهم انگلی است که در نقاط گرمسیر و نیمه گرمسیر مختلف جهان از

در گروه تحت درمان با عصاره الکلی ۴۰٪ میانگین قطر زخم در زمانهای مختلف پس از درمان نسبت به قبل از درمان در مقایسه با گروههای ۲۰٪ و گروه شاهد ۱ و ۲ کاهش داشت ($p < 0/001$). میانگین وزن موشها در این گروه نسبت به قبل از درمان در مقایسه با گروههای ۸۰٪ و گروه شاهد ۱ و ۲ افزایش داشت ($p < 0/05$). همچنین کاهش بار انگلی به میزان ۶۴/۳٪ در این گروه مشاهده گردید ($p < 0/05$). بطوریکه در ۹ سر موش محو کامل جسم لیشتن مشاهده گردید (جدول ۱، ۲، ۳).

در گروه تحت درمان با عصاره الکلی ۸۰٪، میانگین قطر زخم در زمانهای مختلف پس از درمان نسبت به قبل از درمان کاهش داشت ولی از لحاظ آماری، دارای اختلاف معنی دار نبود ($p < 0/15$). میانگین وزن موشها در این گروه نسبت به قبل از درمان در مقایسه با گروههای ۲۰٪ و ۴۰٪ کاهش داشت ($p < 0/05$). همچنین کاهش بار انگلی به میزان ۱۶/۷٪ در این گروه مشاهده گردید که از نظر آماری معنی دار نبود.

گروه شاهد ۱ با همه گروههای تحت درمان از نظر میانگین قطر زخم، میانگین وزن و تعداد انگل مورد مقایسه قرار گرفت در صورتی که در مقایسه با گروههای ۲۰٪ و ۴۰٪ میانگین قطر زخم افزایش و میانگین وزن موشها کاهش داشت ($p < 0/001$). همچنین در میانگین تعداد انگل، افزایش انگل (۷۱/۴٪) مشاهده گردید ($p < 0/001$). گروه شاهد ۲ نیز با همه گروههای تحت درمان مورد مقایسه قرار گرفت، در صورتی که در مقایسه با گروههای ۲۰٪ و ۴۰٪ میانگین قطر زخم افزایش و میانگین وزن موشها کاهش داشت ($p < 0/001$). همچنین در میانگین تعداد انگل، افزایش انگل مشاهده شد ($P < 0/001$).

با توجه به نتایج، میانگین تعداد انگل در زخم، به ترتیب، در گروه تحت درمان با غلظت ۲۰٪، گروه تحت درمان با غلظت ۴۰٪ و در نهایت در گروه تحت درمان با غلظت ۸۰٪ کمتر شده بود، بیشترین کاهش بار انگلی در غلظت ۲۰٪، با ۱۲ مورد منفی، در گروه درمانی ۴۰٪، ۹ مورد منفی مشاهده گردید، در حالیکه در گروه درمانی ۸۰٪،

گروه شاهد دوم (که هیچ ماده ای را دریافت نکردند) تقسیم شدند. به منظور تعیین اثر بخشی عصاره گیاه زرشک بر روی زخم موشهای تحت بررسی، از روش اندازه گیری قطر زخم با کولیس ورنیه استفاده گردید، همزمان با اندازه گیری قطر زخم، وزن موشها نیز با ترازوی دیجیتال تعیین گردید.

برای درمان پس از مهار موش ها، ماده دارویی روی زخم مالیده شد و سپس حیوان به قفس خودش باز گردانده شد. عمل درمان ۳ نوبت در روز (صبح، ظهر، شب) و به مدت ۳۰ روز در همه گروههای مورد انجام گردید. گروه شاهد اول، دارونما دریافت کردند این کار نیز ۳ بار در روز همزمان با گروههای مورد انجام گردید. گروه شاهد دوم هیچ ماده ای دریافت نکردند. اندازه گیری قطر زخم با کولیس ورنیه و برای اندازه گیری بار انگلی از روش تهیه گسترش از زخم ها رنگ آمیزی گیمسا و شمارش انگل استفاده گردید. برای جمع آوری اطلاعات با تهیه فرمهای اطلاعاتی، مشخصات هر کدام از موشها یادداشت گردید و تجزیه و تحلیل اطلاعات با استفاده از آزمون های T. Test، Fisher Exact، ANOVA، Test، آزمون توکی، آنالیز واریانس، و برنامه نرم افزاری SPSS صورت گرفت.

نتایج

در گروه تحت درمان با عصاره الکلی ۲۰٪ میانگین قطر زخم در زمانهای مختلف پس از درمان نسبت به قبل از درمان در مقایسه با بقیه گروهها کاهش داشت ($p < 0/001$) (جدول ۱). میانگین وزن موشها در این گروه نسبت به قبل از درمان در مقایسه با بقیه گروهها افزایش داشت ($p < 0/001$) (جدول ۲). همچنین کاهش بار انگلی به میزان ۸۰٪ در این گروه مشاهده گردید که در مقایسه با گروه شاهد ۱ و ۲ بیشترین کاهش بار انگلی را نشان می داد ($p < 0/001$)، بطوریکه در ۱۲ سر موش محو کامل جسم لیشتن مشاهده شد (جدول ۳).

همچنین در این گروه کاهش بار انگلی به میزان ۸۰٪ مشاهده گردید که نسبت به گروههای ۴۰٪ و ۸۰٪ و شاهد ۱ و ۲ از نظر آماری دارای اختلاف معنی دار می باشد ($p < ۰/۰۰۱$) که با یافته های EL-ONJ و همکاران در سال ۱۹۸۴، خانم فیضی و همکاران در سال ۱۳۸۵ مطابقت دارد.

در مطالعات مختلف اثر عصاره الکلی گیاه زرشک بر عامل لیثمانیا تروپیکا و لیثمانیا ماژور به روش *in vitro*, *in vivo* مورد مطالعه قرار گرفته است، مشخص شده که غلظت ۱۰ میکروگرم بر میلی لیتر بربرین باعث حذف انگلها در طول دوره ۴-۳ روزه بعد از القای دارو به صورت موضعی در موش C3H می شود (El-On et al. 1984). همچنین طی مطالعه ای که در انستیتوی تحقیقات بهداشتی واشنگتون اثر عصاره زرشک بر لیثمانیا دونوانی در سگهای اهلی و هامستر طلایی مورد بررسی قرار گرفته است که در هامستر طلایی تزریق داخل پریوتانی باعث کاهش قطر زخم به بیش از ۵۰٪ (et al. Klayman 1990) و کاهش ۹۰٪ تعداد انگل در کبد و طحال در مقایسه با گروه کنترل نشان داده شده است ($p < ۰/۰۰۱$). همچنین در سگها تزریق داخل زخمی بربرین ۴ بار در هفته بطور قابل توجهی مؤثر نشان داده شده است (et al. 1997 Timothy).

در مطالعه طباطبایی، از ترکیب سه گیاه *Peganum harmala* (هزاراسفند)، *Alcanna tinctoria* (خرزهره) و *Euphorbia mysinites* (فرفیون) در درمان لیثمانیوز جلدی در موشهای BALB/c استفاده شده که در کاهش قطر زخم و کاهش بار انگلی مؤثر بوده است (طباطبایی ۱۳۸۲). در مطالعه دیگر بصورت *in vivo* و *in vitro* بر روی الکلئیدهای اختصاصی گیاه وینکا ماژور (پروانش) صورت گرفت دیده شد که آلكالوئیدهای اختصاصی این گیاه به صورت تزریقی در موشهای BALB/c باعث کاهش قطر زخم به میزان ۶۰٪ شده که از نظر آماری معنی دار هم بود (آسمار و همکاران ۱۳۸۱). در مطالعه تجربی دیگر که خانم فیضی و همکارانش انجام

تنها ۲ مورد منفی مشاهده گردید و در گروههای شاهد ۱ و ۲ افزایش تعداد انگل در زخم مشاهده شد. (جدول ۳). در رابطه با قطر زخم، به ترتیب در گروه تحت درمان با غلظت ۲۰٪ و گروه تحت درمان با غلظت ۴۰٪، نسبت به گروه تحت درمان با غلظت ۸۰٪، کاهش قطر زخم بیشتری مشاهده گردید. در گروههای شاهد ۱ و ۲ افزایش قطر زخم مشاهده گردید، بطوریکه میزان افزایش یا کاهش قطر زخم در گروهها نسبت به قبل از درمان از نظر آماری معنی دار می باشد ($P < ۰/۰۰۱$)، (جدول ۱). در رابطه با وزن موشها، به ترتیب در گروه تحت درمان با غلظت ۲۰٪ و گروه تحت درمان با غلظت ۴۰٪، افزایش وزن مشاهده گردید، ولی در گروه تحت درمان با غلظت ۸۰٪ و گروههای شاهد، کاهش وزن مشاهده شد، این افزایش یا کاهش وزن در گروهها بعد از درمان نسبت به قبل از درمان از نظر آماری معنی دار است ($p < ۰/۰۰۱$) (جدول ۲).

در رابطه با مرگ و میر، در گروه درمانی ۲۰٪، ۱۶/۶٪ (کمترین) و در گروه ۸۰٪، ۵۵/۵٪ (بیشترین) مرگ و این میزان در گروه شاهد ۱ و ۲ به ترتیب ۳۸/۸٪ و ۳۳/۳٪ می باشد، با توجه به درصد بالای مرگ در گروه ۸۰٪ (۵۵/۵٪) به نظر می رسد که این امر ناشی از عوارض جانبی غلظت بالای عصاره بوده باشد.

با توجه به نتایج بیشترین تعداد بهبود زخم در گروه درمانی با غلظت ۲۰٪ بود (۵ سر موش ۲۷/۷٪) در گروه درمانی ۴۰٪ در ۲ سر موش (۱/۱٪) و در غلظت ۸۰٪ هیچ مورد از بهبودی ب دست نیامد (جدول ۴).

بحث

در این مطالعه از عصاره گیاه *Berberis vulgaris* (زرشک) به صورت پماد موضعی در غلظت های مختلف در درمان لیثمانیا ماژور بر روی زخم حاصل از آن در موش BALB/c استفاده گردید، نتایج نشان داد که در گروه درمان با غلظت ۲۰٪، قطر زخم کاهش داشت، به صورتی که ۵ سر موش بهبود کامل یافتند (۲۷/۷٪)،

JOSEPH EL-ON و همکاران در سال ۱۹۸۴، خانم فیضی و همکاران در سال ۱۳۸۴ مطابقت دارد.

نتیجه گیری

با مقایسه نتایج مشاهده می شود که غلظت ۲۰٪ عصاره الکلی گیاه زرشک دارای اثر بخشی بیشتری در مقایسه با بقیه غلظتها در این مطالعه می باشد. با توجه به نتایج حاصله از این پژوهش امید است بتوان با استفاده از آن در درمان بیماری سالک گامهای موثری برداشت.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از آقای دکتر مهدی محبعلی استاد دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران، آقای عباس درودگر و آقای مهندس موسوی کارشناسان دانشگاه علوم پزشکی کاشان، دکتر اسمائیل حریریان عضو هیات علمی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران، دکتر اکبری مسئول بخش عصاره گیری شرکت داروسازی بارچ اسانس، که در اجرای این طرح ما را یاری نمودند تشکر می گردد.

دادند، اثر عصاره الکلی گیاه هیدراهلکس بر زخم لیثمانیا ماژور در موش BALB/c بصورت پماد مورد بررسی قرار گرفت، بررسی هادر دو غلظت ۲۰٪ و ۷۰٪ عصاره مذکور نشان داد که در غلظت ۲۰٪ کاهش بار انگلی به میزان ۷۳/۳٪ و کاهش قطر زخم به میزان ۱۸/۸٪ بدست آمد و در غلظت ۷۰٪ کاهش قطر زخم به میزان ۱۵/۴٪ و کاهش بار انگلی به میزان ۷۱/۴٪ مشاهده گردید (فیضی ۱۳۸۴).

در یک مطالعه مشابه با استفاده از عصاره الکلی ۲/۵ تا ۷ درصد ریشه برگ و ساقه زرشک منطقه بیرجند نشان داده شده که با افزایش غلظت عصاره میزان کاهش قطر زخم ها افزایش می یابد (Fata et al. 2006) در نتایج بدست آمده از مطالعه حاضر نیز مشاهده شد که در غلظت ۴۰٪ در ۲ سرموش بهبودی کامل به دست آمد (۱۱/۱٪) و همچنین کاهش بار انگلی به میزان ۶۴/۳٪ مشاهده شد که از لحاظ آماری دارای اختلاف معنی دار می باشد ($p < 0/001$). در غلظت ۸۰٪ نیز کاهش قطر زخم مشاهده شد ولی هیچ بهبود مشاهده نشد و کاهش بار انگلی به میزان ۱۶/۷٪ مشاهده شد که از لحاظ آماری معنی دار نبود ($p > 0/05$) این نتیجه با یافته های

جدول ۱ - تغییرات قطر زخم ناشی از آلودگی به لیثمانیا ما ژور در موش های BALB/c در گروههای مورد مطالعه

P value	گروههای درمانی	
	قبل از درمان X ± SD	بعد از درمان X ± SD
p<0/001	۱/۱۴ ± ۰/۲۴	عصاره ۲۰٪
p<0/001	۱/۱۸ ± ۰/۱۵	عصاره ۴۰٪
p<0/015	۱/۱۷ ± ۰/۱۶	عصاره ۸۰٪
p<0/001	۱/۱۶ ± ۰/۲۳	شاهد ۱
p<0/001	۰/۸۸ ± ۰/۲۸	شاهد ۲

جدول ۲ - تغییرات وزن موشهای ناشی از آلودگی به لیسمانیا ماژور در موش های BALB/c در گروههای مورد مطالعه

P value	وزن موشها		گروههای درمانی
	بعد از درمان	قبل از درمان	
	X ± SD	X ± SD	(گرم)
p<۰/۰۰۱	۲۴/۹۵±۲/۲۳	۲۳/۶۷±۲/۶۰	عصاره ۲۰٪
p<۰/۰۰۵	۲۴/۴۶±۲/۶۶	۲۳/۹۵±۳/۱۶	عصاره ۴۰٪
p<۰/۰۰۵	۲۳/۸۵±۲/۵۹	۲۵/۹۱±۲/۰۵	عصاره ۸۰٪
p<۰/۰۰۱	۲۴/۶۶±۱/۹۵	۲۷/۲۸±۱/۳۹	شاهد ۱
p<۰/۰۰۱	۲۴/۸۷±۲/۵۲	۲۷/۲۳±۲/۶۱	شاهد ۲

جدول ۳ - توزیع فراوانی وجود انگل در زخم پس از درمان در گروههای مورد و شاهد

P value	وجود انگل					گروههای غلظت عصاره
	۰ (منفی)	+۳ (۱۰۰-۱۰۰۰)	+۲ (۱۰-۱۰۰)	+۱ (۱-۱۰)	۰ (منفی)	
p<۰/۰۰۱	۱۵	۰	۱(۶/۶)	۲(۱۳/۴)	۱۲(۸۰)	۲۰٪ (درصد) تعداد
p<۰/۰۰۵	۱۴	۱(۷/۱)	۱(۷/۱)	۳(۲۱/۵)	۹ (۶۴/۳)	۴۰٪ (درصد) تعداد
p<۰/۰۱۸	۱۲	۳(۲۵)	۴(۳۳/۳)	۳ (۲۵)	۲(۱۶/۷)	۸۰٪ (درصد) تعداد
p<۰/۰۰۱	۱۴	۸(۶۷/۱)	۴(۲۸/۶)	۲(۱۴/۳)	۰	شاهد ۱ (درصد) تعداد
p<۰/۰۰۱	۱۶	۹(۵۶/۳)	۵ (۳۱/۲)	۲(۱۲/۵)	۰	شاهد ۲ (درصد) تعداد
p<۰/۰۰۱	۷۱ (۱۰۰)	۱۹(۲۶/۸)	۱۴(۱۹/۷)	۱۵ (۲۱/۱)	۲۳(۳۲/۴)	جمع (درصد) تعداد

۱+ = ۱-۱۰ عدد جسم لیسمن در هر میدان میکروسکوپی مشاهده می شود.

۲+ = ۱۰-۱۰۰ عدد جسم لیسمن در هر میدان میکروسکوپی مشاهده می شود.

۳+ = ۱۰۰-۱۰۰۰ عدد جسم لیسمن در هر میدان میکروسکوپی مشاهده می شود.

۰ = هیچ جسم لیسمن در بررسی میکروسکوپی مشاهده نشد .

جدول ۴ - توزیع فراوانی بهبودی کامل و عدم بهبودی در گروه‌های مورد مطالعه پس از دوره درمان

عدم بهبودی**		بهبودی کامل*		وضعیت پس از درمان	گروه‌های درمانی
درصد	تعداد	درصد	تعداد		
۷۲/۳	۱۳	۲۷/۷	۵		غلظت ۲۰٪
۸۸/۹	۱۶	۱۱/۱	۲		غلظت ۴۰٪
۱۰۰	۱۸	-	-		غلظت ۸۰٪
۱۰۰	۱۸	-	-		شاهد ۱
۱۰۰	۱۸	-	-		شاهد ۲

* بهبود یافتن کامل موشها

** بهبود نیافتن زخمها حتی با وجود کاهش قطر زخم

منابع

معطر، ف. و شمس اردکانی، م. ر.، ۱۳۷۸. راهنمای گیاه درمانی فرهنگستان علوم پزشکی جمهوری اسلامی ایران، چاپ چهارم، تهران انتشارات فرهنگستان علوم، صفحه ۶۶ - ۶۵.

Chen, M., Christensen, S.B., Theander, T.G. and Kharazmi, A., 1994. Antileishmanial activity of licochalcone A in mice infected with *Leishmania major* and in hamsters infected with *Leishmania donovani*. *Antimicrob Agents Chemother.* **38**(6), pp.1339-44.

El-On, J., Jacobs, G.P., Witztum, E., Greenblatt, C.L., 1984. Development of topical treatment for cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major* in experimental animals. *Antimicrob Agents Chemother.* **26**(5), pp. 745-51.

Fata, A., Rakhshandeh, H., Berenji F., and Jalalifard, A., 2006. Treatment of cutaneous Leishmaniasis in murine model by alcoholic extract of *Berberis vulgaris* *Iranian Journal of Parasitology* **1**(1), pp. 39-42

Fournet, A., Barrios, A.A., Munoz, V., Hocquemiller, R., Cave, A. and Bruneton, J., 1993. 2-substituted quinoline alkaloids as potential

آسمار، م.، فرهمند، م.، عقیقی، ز.، قائمی، ن. و آیت الهی، ع.، ۱۳۸۱. بررسی اثر الکوئیدهای اختصاصی گیاه وینکا ماژور (پروانش) بر لیشمانیا ماژور در شرایط *in vivo* و *in vitro*.

صائبی، ا.، ۱۳۶۷. بیماریهای انگلی در ایران، چاپ چهارم، تهران، انتشارات روزبهانی، صفحه ۱۲۷-۱۲۶.

طباطبایی، ف.، ۱۳۸۲. مطالعه تأثیر ترکیب گیاهی

Euphorbia، *Peganum harnala*، *Alkanna*

Mysinites tinctoria بر بهبود زخم و گسترش

بیماری لیشمانیوز در موشهای BALB/c آلوده

به *L. major*. پایان نامه جهت اخذ مدرک کارشناسی

ارشد رشته انگل شناسی، دانشگاه تربیت مدرس.

فیضی، ف.، ۱۳۸۴. بررسی اثر عصاره الکلی گیاه

هیدراهلکس بر روی زخم لیشمانیا ماژور در موش

BALB/c. پایان نامه جهت اخذ مدرک کارشناسی

ارشد رشته انگل شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه

علوم پزشکی کاشان، مجله دانشکده بهداشت و انستیتو

تحقیقات بهداشتی تهران، سال ۱، شماره ۲، صفحه

۵۹-۶۶.

- Vennerstrom, J.L., Lovelace, J.K., Waits, V.B., Hanson, W.L., and Klayman, D.L., 1990. Berberine derivatives as antileishmanial drugs. *Antimicrob Agents Chemother* **34**(5), pp. 918-211.
- Timothy, C., Birdsall, N.D., Gregory, S. and Kelly, N.D., 1997. Berberine : Therapeutic potential of an alkaloid found in several medicinal plants. *Alt Med Rev.* **2**(2), pp. 94 -103.
- antileishmanial drugs. *Antimicrob Agents Chemother.* **37**(4), pp. 859-63.
- Khan, M.A., Maruno, M., Khaskhely, N.M., Ramzi, S.T., Hosokawa, A., Uezato, H., Landires, E.A., Hashiguchi, Y. and Nonaka, S., 2002. Inhibition of intracellular proliferation of Leishmania parasites in vitro and suppression of skin lesion development in BALB/c mice by a novel lipid A analog (ONO-4007). *Am J Trop Med Hyg.* **67**(2), pp. 184-90.