



تأثیر ژل موضعی سیر در درمان آلوپسی آرناتا!

!!

مجید سعیدی (Ph.D.)**

جعفر اکبری (Ph.D.)**

زهره حاج حیدری (M.D.)⁺

مهلا معبودی (BS.T.)****

علیرضا خلیلیان (Ph.D.)****

مژگان جمشیدی (M.D.)***

چکیده

سابقه و هدف: آلوپسی آرناتا (Alopecia areata) یک بیماری شایع و بدون علامت است که با شروع ناگهانی ریزش مو در یک ناحیه کاملاً مشخص و معمولاً گرد تشخیص داده می‌شود. علت دقیق بیماری مشخص نیست ولی نقش عواملی چون سیستم ایمنی، وراثت و استرس مطرح شده است. تاکنون درمان‌های مختلفی برای این بیماری ارائه شده است، ولی هنوز درمان قطعی شناخته نشده است. هدف از این مطالعه مقایسه اثر درمانی ژل ۵ درصد سیر با دارونما در درمان آلوپسی آرناتا بوده است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی از تابستان ۱۳۸۳ تا تابستان ۱۳۸۴ در درمانگاه‌های پوست و مطب خصوصی پزشک متخصص پوست شهر ساری، بر روی ۴۰ بیمار مبتلا به آلوپسی آرناتا انجام شد. بیماران واجد شرایط براساس سن، وجود استرس، و سابقه حساسیت ارثی (Atopy) همانندسازی و به صورت تصادفی به ۲ گروه مورد و شاهد تقسیم شدند و طی یک دوره ۳ ماهه همزمان با کورتیکواستروئید، تحت درمان با ژل سیر ۵ درصد و دارونما (۲ بار در روز) قرار گرفتند. جهت آنالیز آماری نتایج از روش مجذور کای استفاده شد.

یافته‌ها: از ۴۰ بیمار مورد مطالعه، ۲۰ نفر ژل سیر (مورد) و ۲۰ نفر دارونما (شاهد) دریافت کردند. ۵۵ درصد مراجعین مرد و ۴۵ درصد زن بودند. میانگین سنی بیماران 24 ± 15 سال بود. شایع‌ترین مکان درگیری، پوست سر بوده است (۷۲/۵ درصد) و بیشتر بیماران یک ناحیه بدون مو داشتند (۷۰ درصد). در ۲۲/۵ درصد بیماران سابقه خانوادگی، ۲۵ درصد آنها سابقه حساسیت ارثی و ۳۵ درصد سابقه استرس دیده شد. در بررسی دو گروه مورد و شاهد در ماه‌های اول و دوم درمان با توجه به امتیاز به دست آمده، تفاوت معنی‌داری دیده نشد که نشان دهنده عدم پاسخ به درمان در گروه مورد می‌باشد، ولی در ادامه درمان در ماه سوم تفاوت معنی‌دار بود ($P=0/001$). در طول مدت بررسی در هیچ‌یک از بیماران، عود یا عارضه‌ای دیده نشد.

استنتاج: ژل ۵ درصد سیر می‌تواند باعث تحریک رشد مو در بیماران مبتلا به آلوپسی آرناتا گردد. این درمان، موثر و مقرون به صرفه است و خصوصاً برای شکل‌های محدود بیماری توصیه می‌شود.

واژه‌های کلیدی: آلوپسی آرناتا، سیر، مو

* متخصص پوست، استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

** متخصص فارماستوتیکس، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

*** پزشک عمومی واحد توسعه تحقیقات بالینی مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره) ساری

**** دانشجوی پزشکی

// :

// :

// :

مقدمه

بیماران جهت درمان آلوپسی آرئاتا مورد استفاده قرار می گرفته است (۱۷).

در مطالعه انجام شده در این خصوص نیز سیردارویی موثر در درمان آلوپسی آرئاتا بوده است (۱۷). با توجه به اندک بودن مطالعات انجام شده در این زمینه و از آن جایی که مطالعه قبلی کارآزمایی بالینی نبود، تصمیم گرفته شد با انجام مطالعه به شکل کارآزمایی بالینی، قدمی در جهت ارتقای کیفیت علمی این دارو برداشته شود. از این رو در این مطالعه بررسی اثر ژل حاوی عصاره سیر در درمان آلوپسی آرئاتا مورد ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

روش پژوهش به روش کارآزمایی بالینی و از تابستان ۱۳۸۳ تا تابستان ۱۳۸۴ بر روی بیماران مبتلا به آلوپسی آرئاتا مراجعه کننده به درمانگاه‌های پوست شهرساری و مطب خصوصی پزشک متخصص پوست انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل سن بالای ۵ سال، تعداد ضایعات حداکثر ۳ عدد، وسعت ضایعات در مجموع کمتر از ۱۰ سانتیمتر، عدم مصرف داروهای قبلی جهت درمان، دوره بیماری کمتر از یک ماه بود. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: مصرف داروهای قبلی جهت درمان، بیماران باردار و شیرده، درگیری ابرو و مژه، درگیری منتشر با وسعت ضایعه بیش از ۱۰ سانتی متر، الگوی افیازیس (درگیری حاشیه پوست سر) و کسانی که سابقه حساسیت به سیر داشتند. بیماران پس از توضیح طرح و کسب موافقت، وارد مطالعه شدند. تعداد نمونه براساس مطالعات قبلی ۴۰ نفر بود (۱۸) که در دو گروه ۲۰ نفره با ژل سیر به همراه استروئید موضعی (گروه مورد) یا دارونما و استروئید (گروه کنترل) قرار گرفتند. دو گروه از نظر سن، میزان استرس و سابقه

آلوپسی آرئاتا (Alopecia areata) نوعی ریزش موی کامل و ناگهانی در یک منطقه مشخص و معمولاً گرد است. این بیماری در مردان و زنان و در هر سن و نژادی دیده می شود و نزدیک به ۲ درصد مراجعه کنندگان به درمانگاه‌های پوست را تشکیل می دهد (۱). عوامل موثر در ایجاد بیماری شامل ژنتیک، حساسیت ارثی (Atopy)، واکنش‌های خود ایمنی و شرایط پراسترس هستند. رشد مجدد موها در این بیماری طی ۳-۱ ماه بعد رخ می دهد ولی ممکن است با ریزش مو در نقطه دیگری همراه باشد (۲). در درمان بیماری از داروها و روش‌های مختلفی استفاده شده که مهم ترین آنها عبارتند از استروئیدهای موضعی و سیستمیک، مواد تحریک کننده موضعی مثل آنترالین، مینوکسیدیل موضعی، سیکلوسپورین (۴،۳)، ایمنی درمانی موضعی (۵)، برودت درمانی (۶) و لیزر درمانی (۷). تعدد داروها حاکی از آن است که هنوز درمان قاطعی برای بیماری وجود ندارد.

در سال‌های اخیر مطالعات فراوانی بر روی خواص شفافبخش سیر در درمان بیماری‌های مختلف انجام پذیرفته است و با تحقیقات انجام شده اثرات ضد سرطان (۸)، ضد انعقادی (۹)، ضد موتازن (۱۰)، ضد ویروس (۱۱)، ضد مالاریا (۱۲)، ضد قارچ (۱۳)، آنتی اکسیدان (۱۴) از خود نشان داده است و در یکی از مطالعات اخیر در درمان سالک نیز مورد استفاده قرار گرفته است (۱۵). سیر گیاهی است علفی که عنصر و ترکیب اصلی فعال در آن، عنصر «آلین» است. آلین عنصر شیمیایی بی بو از تیره اسید آمینه سیستمین است. وقتی که هسته سیر کوبیده می شود، آلین موجود در آن به ترکیب و ماده دیگری به نام «آلیسین» تبدیل می شود. آلیسین ماده فعالی است که ویژگی داشتن بو و بسیاری از خواص درمانی سیر مربوط به آن می باشد. «آجون» نیز ماده فعال دیگری در سیر است (۱۶). لازم به ذکر است که سیر و پیاز به شکل سنتی و تجربی توسط



روش کار:

بعد از معاینه بیماران و تعیین سطح استرس، پرسشنامه شماره یک تکمیل گردید. به کلیه بیماران توصیه شد دارو را دو بار در روز بر روی ضایعات بمالند. بیماران همزمان با مصرف ژل سیر ۵ درصد و یا دارونما با کورتیکواستروئید موضعی (بنامتازون در ایزوپروپیل الکل) یک بار در روز نیز تحت درمان قرار گرفتند. طول مدت درمان ۳ ماه بود.

برای اثر بخشی بیش تر توصیه شد ۱ ساعت اول ژل زیر پانسمان استعمال گردد. پی گیری و معاینه بیماران در پایان هر ماه صورت می گرفت. برای هر بازدید، پرسشنامه ای جداگانه تکمیل و کدگذاری می شد که در آن متغیرهایی از قبیل محل ضایعه، وسعت و تعداد ضایعات و تعداد موی موجود در هر سانتی متر مربع توسط پزشک متخصص که از داروی مصرفی بیمار اطلاعی نداشت، ثبت می شد. در ضمن جهت عدم آگاهی پزشک به بیماران توصیه می شد هنگام مراجعه از استعمال دارو خودداری نمایند. در هر جلسه پی گیری عوارض احتمالی نیز ثبت گردید. جهت بررسی پاسخ به درمان از شابلون هایی که از قبل به ابعاد ۱۰ سانتی متر مربع طراحی شده بود استفاده شد که بر روی ضایعه قرار داده و حداقل ۳ مربع به روش تصادفی انتخاب شده و قطر ضایعه و تعداد موهای موجود با عدسی، شمرده و میانگین گرفته و عدد به دست آمده، ثبت شد.

متغیرهایی که جهت پاسخ به درمان مورد استفاده قرار گرفتند شامل وسعت ضایعه بر حسب سانتی متر مربع (۲/۵-۰: ۴ امتیاز، ۵-۲/۶: ۳ امتیاز، ۵/۱-۷/۵: ۲ امتیاز، ۱۰-۷/۶: ۱ امتیاز)، تعداد مو (بدون مو: ۱ امتیاز، ۱۵-۱: ۲ امتیاز، ۳۰-۱۶: ۳ امتیاز، ۴۵-۳۱: ۴ امتیاز)، تعداد موی ضخیم (۱۰-۱: ۱ امتیاز، ۲۰-۱۱: ۲ امتیاز، ۳۰-۲۱: ۳ امتیاز، ۳۰ به بالا: ۴ امتیاز) بود که نمرات به دست آمده با هم جمع شده و در

حساسیت ارثی (Atopy) مشابه سازی شدند. استرس به وسیله پرسشنامه هولمزراهه در دو گروه سنجیده و بیماران بر اساس امتیاز کسب شده به امتیاز بالای ۲۰۰ (با استرس) و امتیاز زیر ۲۰۰ (بدون استرس) تقسیم شدند.

طرز تهیه ژل سیر و دارونما:

مواد مورد نیاز شامل متیل پارابن و پروپیل پارابن و گلیسرین (شرکت مرک آلمان) و هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC) و گیاه سیر بوده است. ژل ۵ درصد حاوی عصاره سیر (روش senapati) و ژل دارونما که تنها حاوی پایه ژل و فاقد هر گونه افزودنی بود با استفاده از پلیمر کاربویول ۹۳۴ تهیه گردید (۱۹).

تهیه فرمولاسیون:

پلیمر HPMC در آب محافظت شده (حاوی ۰/۱۸ درصد متیل پارابن و ۰/۰۲ درصد پروپیل پارابن) و گلیسرین پراکنده به مدت ۲۴ ساعت خیسانده شد. سپس عصاره به پراکندگی پلیمر اضافه و توسط یک همزن دو پره ای با دور ۵۰۰ بار در دقیقه و به مدت ۱۰ دقیقه به هم زده شد تا یکنواختی حاصل گردد. فرمولاسیون های تهیه شده جهت بررسی پایداری فیزیکی در طی مدت دو هفته در سه دمای ۴ و ۲۵ و ۴۰ درجه سانتیگراد نگهداری شد. فرمولاسیون نهایی جهت کارآزمایی بالینی براساس آزمون فارماکوپه ایالات متحده (USP XXIV) از نظر میکروبی کنترل گردید. حبه های سیر پس از پاک کردن به خوبی خرد گردید و عصاره آن با صاف شدن جدا شد. سپس عصاره تازه به فرمولاسیون اضافه شد. هر دو ژل سفید رنگ و در لوله های هم شکل و هم اندازه قرار داشتند و فقط با کد مشخص شدند. ژل های فوق در دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران ساخته و کدگذاری شد که تا پایان مطالعه مخفی باقی مانده بود.

جدول شماره ۱: توزیع نمونه‌ها در دو گروه شاهد و مورد بر حسب مشخصات فردی و متغیرهای مشابه‌سازی شده- ساری ۸۴-۱۳۸۳

متغیر	گروه	گروه شاهد	گروه مورد	p.value
سن (X ± SD)	۲۵/۲۵ ± ۱۶/۴	۲۵/۲۵ ± ۱۶/۴	۲۳/۰۵ ± ۱۴	۰/۳۵
جنس				
زن	۱۰ (%۵۰)	۱۰ (%۵۰)	۸ (%۴۰)	۰/۵۲
مرد	۱۰ (%۵۰)	۱۰ (%۵۰)	۱۲ (%۶۰)	
سابقه فامیلی				
دارد	۶ (%۳۰)	۶ (%۳۰)	۳ (%۱۵)	۰/۲۵
ندارد	۱۴ (%۷۰)	۱۴ (%۷۰)	۱۷ (%۸۵)	
استرس				
دارد	۷ (%۳۵)	۷ (%۳۵)	۷ (%۳۵)	۰/۹۹
ندارد	۱۳ (%۶۵)	۱۳ (%۶۵)	۱۳ (%۶۵)	
سابقه آتوپی				
دارد	۶ (%۳۰)	۶ (%۳۰)	۴ (%۲۰)	۰/۴۶
ندارد	۱۴ (%۷۰)	۱۴ (%۷۰)	۱۶ (%۸۰)	

جدول شماره ۲: توزیع نمونه‌ها در دو گروه شاهد و مورد بر حسب محل ضایعه- ساری ۸۴-۱۳۸۳

متغیر	گروه	گروه شاهد	گروه مورد	p.value
محل ضایعه				
سر	۱۵ (%۷۵)	۱۴ (%۷۰)	۰/۴۸	
صورت	۵ (%۲۵)	۶ (%۳۰)		

جدول شماره ۳: توزیع نمونه‌ها در دو گروه شاهد و مورد بر حسب تعداد ضایعه- ساری ۸۴-۱۳۸۳

متغیر		گروه	گروه شاهد	گروه مورد	p.value
تعداد ضایعه					
۱ لکه		۱۵ (%۷۵)	۱۳ (%۶۵)	۰/۷۸	
۲ لکه		۳ (%۱۵)	۴ (%۲۰)		
۳ لکه		۲ (%۱۰)	۳ (%۱۵)		

در ماه سوم پس از درمان در گروه مورد، هیچیک از بیماران پاسخ ضعیف نداشتند و ۱ مورد (۵ درصد) پاسخ متوسط و ۱۹ بیمار (۹۵ درصد) پاسخ خوب

صورتی که نمره به دست آمده در گروه ۴-۰ بود پاسخ به درمان ضعیف، ۸-۵ بود پاسخ به درمان متوسط، ۱۲-۹ بود پاسخ به درمان خوب در نظر گرفته شد. سپس تجزیه و تحلیل آماری به وسیله آمار توصیفی و کای دو انجام شد.

یافته‌ها

در گروه مورد، میانگین سنی $23/05 \pm 14$ سال و طیف سنی بین ۵-۵۶ سال بود و در گروه شاهد میانگین سنی $25/25 \pm 16/4$ سال و طیف سنی بین ۵-۵۶ سال بود. در گروه مورد ۵۰ درصد از بیماران زن بودند. و در گروه شاهد ۴۰ درصد از بیماران زن بودند.

جدول شماره ۱ توزیع نمونه‌ها در دو گروه شاهد و مورد بر حسب مشخصات فردی و متغیرهای مشابه‌سازی شده را نشان می‌دهد. محل ضایعات و تعداد ضایعات در دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی داری نداشت (جدول شماره ۲ و ۳). از نظر سن و جنس و سابقه فامیلی مثبت و استرس و حساسیت ارثی با پاسخ به درمان، در دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی داری وجود نداشت. بین محل ضایعات و تعداد ضایعات با پاسخ به درمان، تفاوت معنی دار مشاهده نگردید.

در بررسی دو گروه مورد و شاهد در شروع درمان، تفاوت معنی داری در امتیاز بیماران وجود نداشت. در ماه اول پس از درمان در گروه مورد ۱ بیمار (۵ درصد) پاسخ ضعیف و ۱۹ مورد (۹۵ درصد) پاسخ متوسط دیده شد و در هیچیک، پاسخ خوب دیده نشد که بین دو گروه، تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود.

در ماه دوم پس از درمان در گروه مورد، هیچیک از بیماران پاسخ ضعیف نداشتند و ۸ مورد (۴۰ درصد) پاسخ متوسط و ۱۲ بیمار (۶۰ درصد) پاسخ خوب داشتند که بین دو گروه تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ($P=0/001$).



داشتند که بین دو گروه، تفاوت آماری معنی داری وجود داشته است ($P=0/001$). (پاسخ به درمان در گروه مورد بهتر از گروه شاهد بوده است).

جدول شماره ۴ میانگین سائز لکه‌ها، تعداد موهای ضخیم و کل موها را در دو گروه مورد و شاهد پس از درمان نشان می‌دهد.

جدول شماره ۴: میانگین سائز لکه، تعداد موهای ضخیم و کل موها در دو گروه مورد و شاهد - ساری ۸۴-۱۳۸۳

پایه	ماه اول	ماه دوم	ماه سوم
سائز لکه**			
ژل سیر (۵٪)	۴/۵ [۳-۸]	۴/۲ [۲-۸]	۳/۵ [۵-۸] *
دارونما	۴/۷ [۳-۱۰]	۴/۷ [۲/۵-۱۰]	۴/۳ [۲-۱۰]
موهای ضخیم			
ژل سیر (۵٪)	۲ [۰-۱۰]	۱۰ [۰-۲۰]	۲۳ [۱۴-۳۵] *
دارونما	۹ [۰-۴۰]	۱۱ [۰-۴۰]	۱۷ [۰-۵۰]
کل موها			
ژل سیر (۵٪)	۵ [۰-۱۵]	۱۲ [۰-۲۶]	۲۰ [۵-۳۵] *
دارونما	۷ [۰-۲۲]	۱۰ [۰-۲۰]	۱۶ [۰-۳۲]

* $P < 0.05$

** Cm²

بحث

با توجه به این که اکثر داروهای موضعی مورد استفاده در درمان آلوپسی آرناتا، معمولاً بهترین اثر بخشی را دو تا سه ماه بعد نشان می‌دهند، در این مطالعه نیز داروی سیر بعد از سه ماه بهترین اثر بخشی را داشت. در مطالعه ای که در مشهد انجام پذیرفته بود، بیشترین پاسخ درمانی دو ماه بعد از مصرف سیر دیده شد (۱۷). ولی در مطالعه ذکر شده روش کار به این ترتیب بود که از نرمال سالین به عنوان دارونما استفاده شده بود و بیمار و پزشک هیچکدام بی اطلاع نبودند. در حالی که در این مطالعه دارونما دقیقاً مشابه ژل سیر بود. طی مطالعاتی که در گذشته انجام شده، شیوع آلوپسی آرناتا در هر دو جنس تقریباً برابر بوده است، ولی در این مطالعه بیشترین، مراجعین را آقایان تشکیل می‌دادند (۱۷،۲) که

احتمالاً به دلیل همکاری بهتر آقایان در پی گیری و نگرانی بیش تر خانم‌ها در مورد بیماری‌شان و استفاده از روش‌های درمانی دیگر می‌باشد. بیشترین تعداد مراجعین واجد شرایط در این مطالعه، گروه سنی بالای ۱۵ سال بوده است که با مطالعه قبلی هماهنگ بود (۱۷،۲). پوست سر شایع‌ترین محل درگیری در مراجعین (۷۲/۵ درصد) بوده و اکثر بیماران یک ضایعه داشتند. بین محل ضایعه و تعداد آن با نوع درمان ارتباط معنی داری به دست نیامد که مشابه مطالعه قبلی بود. شیوع سابقه خانوادگی در بیماری آلوپسی آرناتا، ۲۷-۴ درصد گزارش شده است که الگوی اتوزومال غالب با نفوذ متغیر دارد و در این تحقیق نیز شیوع آن ۲۲/۵ درصد تخمین زده شد (۲).

در هیچ یک از بیماران در طی ۳ ماه پی گیری، عود (در همان محل یا محل دیگری) دیده نشد. این در حالی است که در مطالعه قبلی در تعداد محدودی از بیماران که بیش از یک ضایعه داشتند، عود گزارش شد (۱۷).

در ضمن در طی ۳ ماه پی گیری عارضه‌ای دیده نشد ولی در بررسی قبلی پیگمانتاسیون محل ضایعه در تعدادی از بیماران گزارش شد (۱۷) که شاید به دلیل استفاده از سیر به شکل خام و خالص بوده است. از آنجایی که مو نقش مهمی در ظاهر یک فرد و پندار وی از تصویر خویش دارد، ریزش مو از نظر روانی دردناک است و آزادی اجتماعی را محدود می‌سازد، اکثر بیماران در پی درمان می‌باشند. از این رو تاکنون درمان‌های موضعی و سیستمیک فراوانی برای آلوپسی آرناتا ارائه شده است که هیچ یک بدون عارضه نمی‌باشد. با توجه به این که در تعدادی از بیماران، بهبود خود به خود ملاحظه می‌شود سعی بر آن است که در درمان از داروهای ساده‌تر و کم عارضه‌تر استفاده شود. در مطالعات قبلی بر روی موش، عصاره سیر قادر به تحریک سیستم ایمنی سلولی و افزایش حساسیت

نمود و از آن جایی که با مصرف ژل ۵ درصد هیچ گونه عارضه‌ای در بیماران گزارش نگردید، پیشنهاد می‌گردد در مطالعات بعدی غلظت‌های بالاتری از دارو استفاده گردد.

سپاسگزاری

این مطالعه طرح مصوب دانشگاه علوم پزشکی مازندران بوده که بدین وسیله از زحمات کلیه دست اندرکاران مربوطه تشکر می‌شود. از همکاری صمیمانه سرکار خانم خانی نیز تقدیر می‌شود.

تاخیری بود (۲۰). در این مطالعه، جهت رعایت شئون اخلاقی از حداقل ممکن عصاره سیر یعنی ۵ درصد استفاده گردید که فقط به عنوان یک محرک برای فولیکول مو در رشد مجدد یا تسریع کننده رشد مجدد مو می باشد و هنوز مکانیسم اثر واقعی آن کاملاً برای ما واضح نمی باشد که آیا تنها یک محرک است یا از طریق تاثیر بر سیستم ایمنی منجر به رشد مو می گردد. ولی آنچه مشخص است این است که می توان از سیر به عنوان دارویی ساده و کم عارضه و در دسترس برای درمان آلوپسی آرئاتا بویژه شکل های محدود استفاده

فهرست منابع

1. Elise A, Olsen. Hair. In: Freed berg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al. Fit 2 patrick's Dermatology in general medicine. 6th ed. USA. MC Graw-Hill; 2004; P: 641-643.
2. Dawber RPR, Berker D, Wonjnarowska F. Disorders of hair. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA. *Rook Text book of dermatology* 6th ed. Oxfrd: Black well science. 1998; P: 2919-2922.
3. Habif TP, Quitadamo MJ, Campbell JL. Et al. *Treatment of skin disease*. Philadelphia: MOSBY, 2003; 26-7.
4. Kar BR, Handa S, Dogra B. Placebo-Controlled oral pulse prednisolone therapy in Alopecia Areata. *Department of Dermatology*. India (chandigarh). 2005; 287-90.
5. Dallogio F, Nasca MR, Musumeci M L, et al. Topical immunomodulator therapy with SADBE is effective treatment for sever Alopecia Areata. *Department of Dermatology*. ITALY (catania). 2005 Feb; 4-10.
6. Lei Y, Nie Y, Zhang JM, et al. Effect of superficial hypothermic cryotherapy with liquid nitrogen on Alopecia Areata. *Department of Dermatology*. China. 1991 Dec; 1851-2.
7. Ranlin C, Gundogun C, Greve B, Gebert S. Excimer laser therapy of alopecia areata-side-by-side evaluation of a representative area. *Article in German*. 2005 Jul; 524-6.
8. Dorant E. Garlic and it's significance for prevention of cancer in humans. A critical review. *Br J Cancer* 1999; 67: 424-29.
9. Apitzcator R. Effect of Ajoene. The major antiplatelet compound from garlic on platelet thrombous formation. *Thromb Res* 1992; 68: 145-55.



10. Yamasaki T, Teel R.W, Lou BH. Effect of allicin produced by garlic on mutagenesis. *Cancer Letters* 2001; 59: 87-94.
11. Guo NL. Demonstration of the anti-viral activity of garlic extract against CMV in vitro. *Clin Med Engl*. 2003; 106: 93-96.
12. Chowdhury AKA, Ahsan M, Islam SKN. Efficacy of aqueous extract of garlic & allicin in experimental shigellosis in rabbits. *Indian J. Med Res*. 2001; 93: 33-36.
13. Moore G, Atkins RD. The fungicidal and fungistatic effect of an aqueous garlic extract on medically important yeast-like fungi. *Mycology* 1998; 69:341-45.
14. دکتر حسین خدمت. راهنمای بیماران در بیماری‌های شایع، گیاهان دارویی، رژیم غذایی، هومیوپاتی و مکمل‌ها. تهران: موسسه فرهنگی انتشاراتی تیمورزاده. چاپ اول. ۱۳۷۹. ۲۴۹-۲۵۰.
15. عبدالرضا غلامی، علی خامسی پور، علی مونسی. بررسی اثر کرم حاوی ۵ درصد سیر در درمان سالک. یک مطالعه تصادفی و دوسوکور. *فصلنامه بیماری‌های پوست*. ۱۳۷۹.
16. مجید حاتمی. راز تندرستی با گیاهان دارویی. انتشارات شهید حسین فهمیده ۱۳۷۹: ۱۴۷-۱۵۲.
17. جواد نقدیانی. بررسی اثر سیر به صورت موضعی در درمان آلوپسی آرئاتا. *مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد*. بهار و تابستان ۱۳۷۷- سال چهل و یکم- شماره ۵۹ و ۶۰. صفحه ۱۱۷-۱۱۲.
18. Bernardo O, Tang L, Lui H, et al. Topical nitrogen mustard in the treatment of alopecia areata: a bilateral comparison study. *J Am Acad Dermatol* 2003; 291-4.
19. Senapati SK. Garlic extract on tissue lead level in parts. *Jethnopharmacology*. 2001; 76: 220-232.
20. طوبی غضنفری، محمدحسین زهیر. بررسی تاثیر عصاره سیر بر ایمنی سلولی تغییرات هیستولوژیک مراکز تجمع لنفوسیت‌های T در طحال و غدد لنفاوی. *دانشور*، ۱۳۷۵: ۴۹-۵۷.