

## بررسی تطبیقی اثر مکمل لوامیزول سلنیوم بر افزایش CD4 در بیماران مبتلا به HIV/ایدز

کمیاب است که کمبود آن طی مراحل متفاوت عفونت HIV مشاهده می شود و غلظت سرم پایین تر آن مرگ و میر بزرگسالان و کودکان را در پی دارد و به افزایش بیماریزایی ویروسی، کاهش سلول کشنده طبیعی و افزایش تکثیر ویروس HIV مربوط شده است. در مایه کوبی آزمایشگاهی، مونوسیت های آلوده با سلنیوم 1-HIV را سرکوب می کند (۳). با وجود تغذیه نرمال، مصرف مکمل سلنیوم 200 μ/day عملکرد ایمنی را بهبود می دهد (۱). یک مطالعه نشان داده است که مصرف سلنیوم با این دوز اثرات جانبی جدی ندارد (۲).

لوامیزول می تواند اثر شیمی درمانی ماکروفاژ و عملکرد لنفوسیت T را افزایش دهد. امروزه با توجه به فعالیت آنتی ویرال و تنظیم ایمنی، لوامیزول در درمان بیماران HIV مورد استفاده قرار می گیرد. دوز توصیه شده در بیماران HIV برابر 50 mg در روز یا 2.5 mg/kg/w است اما مدت زمان مصرف دقیقاً ذکر نمی شود. توصیه می شود که پیش از ورود بیمار به مرحله ایدز مصرف شود (۴).

در یک پژوهش، ۵۰ بیمار آلوده به HIV به مدت شش ماه هر روز 50 mg لوامیزول دریافت کردند که میزان وقوع عفونت فرصت طلب ۵ درصد در مقابل ۳۴ درصد گروه کنترل بود. پیشرفت به ایدز ۱۴ درصد در مقابل ۶۰ درصد گروه کنترل بود (۵).

یک آزمایش تصادفی، روی بیماران آلوده به HIV انجام شد. به این بیماران مدت ۹ ماه 200 μg/day سلنیوم داده شد، ۱۵۰ واحد افزایش در شمار CD4 و کاهش در بار ویروسی دیده شد. نتایج این مطالعه استفاده از سلنیوم به عنوان یک درمان کمکی ساده، ارزان و ایمن در بیماری طیف HIV تایید می کند (۲). هدف مطالعه حاضر ارزیابی لوامیزول و سلنیوم بر شمار VD4 و کاهش مرگ و میر و آلودگی فرصت طلب در بیماران آلوده است.

با توجه به فراوانی سوءتغذیه در بیماران و تاثیر آن بر پیشرفت بیماری ایدز، در این باره برای بهبود این کاستی، چندین بررسی درمان با مکمل (مانند سلنیوم، لوامیزول، زینک)، انجام شده است.

این آزمون بالینی در مرکز مشاوره بیماری های رفتاری بیماران مبتلا به HIV<sup>+</sup> کرمانشاه، ایران ۱۳۸۴-۱۳۸۵ انجام شد. ۱۷۸ نفر از همه بیماران مبتلا به CD4 کمتر از ۳۵۰ cell/mm<sup>۳</sup> که داروی انتی رتروویروس دریافت نکرده بودند در این مطالعه شرکت کردند. آنها به چهار گروه تقسیم شدند: گروه اول ۲۰۰ mic سلنیوم در روز، گروه دوم ۵۰ mg لوامیزول در روز و گروه سوم هر دو دارو را دریافت کردند. گروه چهارم گروه کنترل بود. هر چهار گروه به مدت شش ماه مورد مطالعه قرار گرفتند. CD4 پایه بیماران و دیگر اطلاعات در فرمی ثبت شد. CD4 پس از شش ماه بازبینی شد و مقادیر جمع آوری شده با مقادیر پایه مقایسه شدند. تغییرات CD4 در بین همه گروه ها مقایسه شد.

۱۷۸ بیمار درمان را شروع کردند و ۱۰۸ نفر در ارزیابی تکمیلی شرکت کردند. ۹۲ نفر (۸۵ درصد) مرد و ۱۵ درصد زن بودند. CD4 در گروه کنترل و گروه لوامیزول در این پژوهش کاهش یافت، که معنی دار بود. اما ۱۳ واحد افزایش در گروه سلنیوم - لوامیزول دیده شد. شمار CD4 36 واحد در گروه سلنیوم کاهش یافت. مقایسه تغییر شمار CD4 در بین ۴ گروه مطالعه نشان داد که تنها تغییر CD4 بین گروه سلنیوم - لوامیزول و گروه کنترل معنی دار بود. در خصوص نتایج جمع آوری شده، مکمل سلنیوم - لوامیزول را می توان در کنار درمان های انتی رتروویرال به کار برد.

تشخیص سوءتغذیه و اصول مدیریت تغذیه یک جنبه مهم مراقبت بهداشتی اولیه در بیماران مبتلا به HIV/ایدز است. روی هم رفته، از دست دادن وزن بیش از ۵ درصد میتواند باعث پیشرفت بیماری، اختلال عملکرد و افزایش مرگ و میر شود. با وجود پیشرفت در درمان انتی رتروویرال در بیماران HIV، گونه های متفاوتی از سوءتغذیه درصد چشمگیری در میان این بیماران دارد (۱). درمان با مصرف مکمل در مراحل HIV می تواند مانع اثرات سوءتغذیه بر سیستم ایمنی بیمار شود. سلنیوم یک ماده معدنی ضروری

لوامیزول و سلنیوم اثرات جانبی دارند و مطالعات متفاوت اثر آن‌ها را بر بهبود عملکرد ایمنی با واسطه - سلولی را تایید کرده اند اما هیچ مطالعه ای اثر مصرف همزمان این دو دارو را بررسی نکرده است. از آنجا که این دو دارو هیچ برهمکنش گزارش شده ای نشان نداده اند، آمیختن همزمان آن‌ها می‌تواند طول و کیفیت عمر را افزایش دهد و میزان آلودگی فرصت طلب در بیماران HIV را کاهش دهد و احتمالاً مانع پیشرفت آلودگی به ایدز شود.

## روش‌ها

در این آزمایش بالینی که روی بیماران مبتلا به HIV/ایدز به روش نمونه‌گیری ساده در مرکز مشاوره بیماران رفتاری، کرمانشاه، ۱۳۸۴-۱۳۸۵ انجام شد، ۱۴۰ مورد گنجانده شد. معیارهای گنجانده شدن در این مطالعه عبارت بودند از: بیماران الوده به HIV که بیش از بیست سال داشتند و داروهای انتی رتروویرال مصرف نکرده بودند، و شمار CD4 آنها زیر ۳۵۰ بود. آنها هیچ عفونت فرصت طلب دیگر یا بدخیمی غیر از HIV نداشتند. پساز تایید کمیته اخلاقی و رضایت‌نامه، شرکت کنندگان به شرح زیر به ۴ گروه تقسیم شدند:

- گروه تحت درمان با لوامیزول (۵۰ قرص هر روز، شرکت پورسینا)
  - گروه تحت درمان با سلنیوم (200µg، شرکت قرن ۲۱)
  - گروه تحت درمان با لواریزول - سلنیوم
  - گروه کنترل که هیچ دارویی مصرف نکردند
- همگی به مدت شش ماه مورد ارزیابی قرار گرفتند. داده‌های جمع‌آوری شده در فایل پزشکی مربوطه ثبت شدند و نتایج ماهیانه و پایان درمان هم ثبت شدند. بی‌ضرر بودن داروها پیش از مصرف دارو برای آزمودنی‌ها توضیح داده شد.
- در خصوص ۹۵ بازه اطمینان ۹۵ درصد و آزمون قدرت ۸۰ درصد، ۳۵ شرکت کننده به عنوان اندازه نمونه برای هر گروه در نظر گرفته شد (در کل ۱۴۰ بیمار).

در بررسی، ماهیانه مصرف دقیق دارو، اثرات جانبی دارو، عفونت فرصت طلب گنجانده شد و داده‌ها در فایل بیمار ثبت شدند.

در صورت مشاهده اثرات جانبی، درمان متوقف و پساز تصحیح عوارض درمان دوباره شروع شد.

درمان پساز وقوع عفونت‌های فرصت طلب ادامه یافت. پساز شش ماه، شمار CD4 با CD4 پایه و وقوع عفونت فرصت طلب مقایسه شد و مرگ و میر بیماران ارزیابی شد.

ابزار سیسمکس و فلوئوسیتومتری برای اندازه‌گیری شمار CBC&CD4 در مرکز مشاوره بیماران رفتاری استفاده شد و آزمون کای دو برای مقایسه شمار CD4 در گروه‌های کنترل و درمان استفاده

شد. آزمون ANOVA برای مقایسه شمار CD4 در همه گروه‌های مطالعه شده با توجه به دیگر متغیرها انجام شد. آزمون t جفتی و t به ترتیب برای مقایسه شمار CD4 پیش و پس از درمان و مقایسه تغییرات در گروه‌های مطالعه شده استفاده شدند.

## نتایج

از ۱۷۸ آزمودنی ۱۰۸ مورد مطالعه را کامل کردند که به ترتیب شامل ۳۵، ۳۲، ۲۴ و ۱۷ بیمار در گروه کنترل، گروه درمان شده با لوامیزول - سلنیوم، گروه لوامیزول و گروه سلنیوم بود. ۸۵ درصد (۹۲ نفر) مرد و ۱۵ درصد (۱۶ نفر) زن بودند. میانگین سنی  $37/7 \pm 7/2$  بود که در جدول ۱ نشان داده می‌شود؛ ۸۷ درصد شرکت کننده‌ها IDU بودند. هم چنین درصد وقوع هپاتیت C&B در بین آنها به ترتیب ۸۸ و ۱۲ درصد بود. از این شرکت کننده‌ها، ۹ نفر مبتلا به نفخ و درد اپیگاستریک پساز مصرف سلنیوم بودند که تنها یک نفر درمان را متوقف و از مطالعه حذف شد. مقایسه میانگین شمار CD4 و مقادیر P در گروه‌ها در جدول ۲ نشان داده می‌شود.

در گروه کنترل ظرف ۶ ماه (هر ماه ۷ واحد) شمار CD4 ۴۱ واحد کاهش یافت که از نظر آماری معنی دار است ( $P=0.002$ ). گروه درمان شده با لوامیزول - سلنیوم ۱۳ واحد افزایش در شمار CD4 داشت که از نظر آماری معنی دار نیست ( $P=0.207$ ). میزان کاهش CD4 در گروه درمان شده با لوامیزول ۳۶ واحد (۶ واحد/ماه) و به اندازه گروه کنترل بود که معنی دار بود ( $P=0.046$ ).

متوسط کاهش شمار CD4 در گروه درمان شده با سلنیوم ۹ واحد (۱/۵ واحد / ماه) بود که معنی دار نبود ( $P=0.668$ ). میانگین تغییرات CD4 طی دوره شش ماهه بین گروه‌های مطالعه مقایسه شد که نتایج این مقایسه در جدول ۳ موجود است. طبق این نتایج لوامیزول به علاوه سلنیوم می‌تواند میانگین شمار

کنترل	لوامیزول سلنیوم	سلنیوم	لوامیزول	
۲۸	۲۸	۱۵	۲۱	زن
۷	۴	۲	۳	مرد
۳۶,۱۷	۴۰,۱۹	۳۶,۲۹	۳۸	سن
۲۴۰,۱	۲۱۵,۸	۲۳۲,۱	۲۶۹,۲	CD4

جدول ۱) مقایسه متغیرهای چندگانه در گروه‌های متفاوت با گروه کنترل

گروه ها	تغییر CD4	تغییر CD4 در کنترل	مقدار P
لوامیزول	-۳۵,۸		۰,۹۹۲
سلنیوم	-۸,۳		۰,۴۴
		-۴۱,۳	
لوامیزول سلنیوم	+۱۳,۲		۰,۰۱۶

جدول ۲) مقایسه تغییرات CD4 بین گروه های متفاوت با گروه کنترل

در بیماران آلوده به HIV به مدت شش ماه بار ویروسی را کاهش می دهد و نشان داد که غلظت سرم سلنیوم افزایش می یابد، تاثیرات داروهای ضد ویروسی را بهبود می دهد. هر چند اثر سلنیوم در مشارکت کننده هایی که ART مصرف نمی کردند هم معنی دار بوده است. مطالعه دیگری در لیورپول

رابطه مستقیم بین غلظت سرم سلنیوم و شمار CD4 را نشان داد (۸). برخی مطالعات نشان دادند نبود آنتی اکسیدان (سلنیوم، روی، ویتامین A, B, C, D, E) می تواند باعث پیشرفت سریع HIV شود و مصرف آنتی اکسیدان ها میزان زنده ماندن در بیماران آلوده به HIV را بهبود می دهد (۹، ۱۰) در تانزانیا مطالعه روی زنان باردار آلوده به HIV در یک مطالعه تکمیلی ۵ ساله نشان داد که سطح سرم سلنیوم میتواند ریسک مرگ و میر را افزایش دهد و سطح پلاسما سلنیوم نمی تواند مانع پیشرفت شمار CD4 به زیر 200 cell/mm<sup>3</sup> شود.

برای نشان دادن وضعیت سطح سرم سلنیوم در جامعه کلی ایرانی یک بررسی کلی پیدا نکردیم، اما نورایی و همکاران در مطالعه ای برای ارزیابی نقش سلنیوم در درصد وقوع سرطان مری در ایران نشان داد که در استان های گلستان، کرمان، مازندران سطح سرم سلنیوم متوسط تا بالا بود اما در اردبیل تنها ۲۹ درصد مردم سطح سرم سلنیوم بیش از 90 miclit/lit داشتند (۱۳) اما در مطالعه دیگری کمبود سلنیوم احتمالی در ایجاد بیماری بهجت نشان داده شده است (۱۴) اما مطالعه بیشتری در مورد جامعه آلوده به HIV در ایران پیدا نشد.

در مطالعه ی ما روی گروه درمان شده با سلنیوم، ریزش افراد بیش از دیگر گروه ها بود و در حقیقت ۶۰ درصد شرکت کنندگان به علت مصرف داروی بی برنامه و همکاری ضعیف کنار گذاشته شدند. با توجه به شمار مطالعات کم، نمونه های این گروه در انجام تجزیه و تحلیل آماری برای ارایه اثرات مفید یا مثبت سلنیوم بر CD4 غیر ممکن بود.

چندین مطالعه اثرات لوامیزول و سلنیوم بر بهبود کارکرد ایمنی سلول را تایید کردند اما هیچ مطالعه ای اثر سلنیوم-لوامیزول را نشان نداده است.

مقادیر معنی دار مقایسه شده تغییر CD4 بین گروه درمان شده با سلنیوم - لوامیزول و گروه کنترل نشان داد که شبیه سازی این

CD4 را به نحو قابل توجهی (P= 0.016) افزایش دهد اما سلنیوم و لوامیزول نتوانستند طی دوره مطالعه شمار CD4 را به نحو قابل توجهی بهبود دهند (P=0.44 و 0.992 به ترتیب).

۲۰ شرکت کننده دچار عفونت فرصت طلب شدند که ۱۳ نفر در گروه کنترل، ۴ نفر در گروه درمان شده با لوامیزول - سلنیوم و ۳ نفر در گروه درمان شده با لوامیزول بودند. از این بیماران، ۱۹ نفر دچار توبرکولوز (سل) و ۱ نفر دچار پنومونی پنوموسیستیس کارینی PCP شدند.

همچنین ۵ تا از شرکت کنندگان بررسی شده مردند، که سه تا از آنها در گروه کنترل، ۱ نفر در گروه درمان شده با لوامیزول - سلنیوم و یک نفر در گروه درمان شده با سلنیوم بود.

## بحث

در این پژوهش شمار CD4 در گروه کنترل ۴۱ واحد کاهش یافت، که با توجه به پژوهش های دیگر، این نتیجه قابل پیش بینی بود (۱). یافته های ما در گروه لوامیزول به مانند یافته های گروه کنترل بود، که نشانی از اثر ضعیف لوامیزول بر جلوگیری از بیماری شمار CD4 است. مطالعه بیماران الوده به HIV در آمستردام نشان داده که شمار CD4 شش ماه پس از درمان با لوامیزول کاهش یافته، و بیماران 1.1 kg وزن از دست دادند، که این نتایج همسان نتایج مطالعه ما بود. هم چنین هیچ تغییری در نمود بالینی این بیماران مشاهده نشد (۱۰). اما بیشتر مطالعات تایید کردند که لوامیزول یک درمان کارآمد بیماران مبتلا به HIV است. برای نمونه، در یک بررسی در زامبیا نتیجه گیری گزارش شده که مصرف لوامیزول 150mg/week به مدت شش ماه میتواند پیشرفت بیماری به ایدز را تا ۱/۵ برابر در گروه کنترل کاهش دهد (۱۱).

یک پژوهش در هند هم نشان داد که مصرف لوامیزول در ودکان با سوتغذیه می تواند میانگین شمار CD4 را تا ۲۰ درصد افزایش دهد. همه بررسی های پیشین تاثیر سلنیوم بر افزایش شمار CD4 را تایید کردند. برای نمونه یک مطالعه نشان داد که مصرف سلنیوم 200µg/day

4. Bourinbaier AS, Jirathitikal V. Low-cost anti-HIV compounds: potential application for AIDS therapy in developing countries. *Curr Pharm Des* 2003;9:1419-13.

5. Castro Garzon M, Mubita M, Kachinka L. Levamisole treatment in HIV-infected Zambian children. *Lancet* 1992; 340:1099-100.

6. Prakash MS, Rao VM, Reddy V. Effect of levamisole on the immune status of malnourished children. *J Trop Pediatr* 1998;44:165-6.

7. Ndagije F, Baribwira C, Coulter JB. Micronutrient and TceH subsets: a comparison between HIV-infected and 1U1 infected, severely malnourished Rwandan children. *Ann Trop Paediatr* 2007; 27:269-75.

8. Chan G, Collins J, Horn T. Antioxidants may still have a role in HIV treatment. *GMHC Treat issues* 1997;11:6-12.

9. Tang AM, Graham NM, Saah AJ. Effects of micronutrient intake on survival in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Am J Epidemiol* 1996;143:1244-56.

دو دارو نه تنها مانع کاهش شمار CD4 نشده بلکه آن را افزایش می دهد. اگر می توانستیم نقش این داروها در کاهش بار ویروسی HIV را ارزیابی کنیم نتیجه بهتری به دست می آمد اما این کار در این گروه این بار شدنی نبود.

سلنیوم - لوامیزول را می توان به عنوان در کنار درمان آنتی رتروویرال ART برای جلوگیری از کاهش شمار CD4 به عنوان درمان مکمل ترکیبی استفاده کرد اما به تنهایی توصیه نمی شود.

#### منابع

1. High KP, Morse CG. Nutrition, immunity and infectious disease in: Mandell GL, Bennett JE, Raphael Dolin R. Principles and practice of infectious disease. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2005; pp: 142-45.

2. Hurwitz BE, Klaus JR, Llabre MM, et al. Suppression of human immunodeficiency virus type 1 viral load with selenium supplementation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2007; 167: 148-54.

3. Hori K, Hatfield D, Maldarelli F, Lee BJ, Clouse KA. Selenium supplementation suppresses tumor necrosis factor alpha-induced human immunodeficiency virus type 1 replication in vitro. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997; 13: 1325-32.

### فرم اشتراک ماهنامه **نسخه رایگان** ۱۳۹۶

نام و نام خانوادگی: ..... رشته/تخصص: ..... کد ملی: .....  
نام محل کار: ..... مسئولیت: .....  
نشانی: .....  
کدپستی: ..... تلفن: ..... فاکس: .....  
موبایل: ..... ایمیل: .....

♦ تکمیل تمام موارد فوق الزامی است ♦

اشتراک ۶ ماهه (با پست عادی) ۵۰۰,۰۰۰ ریال

اشتراک ۶ ماهه (با پست سفارشی) ۶۰۰,۰۰۰ ریال

اشتراک یکساله (با پست عادی) ۱۰۰,۰۰۰ ریال

اشتراک یکساله (با پست سفارشی) ۱,۲۰۰,۰۰۰ ریال

مبلغ اشتراک یکساله خارج از کشور با پست سفارشی ۳۶۰ دلار است.

لطفاً برای شروع یا تمدید اشتراک، رسید فیش واریزی را همراه با فرم تکمیل شده فوق به شماره زیر فاکس نمایید.

کارت بانک پاسارگاد به شماره کارت ۵۰۲۲-۲۹۱۰-۴۰۷۲-۹۱۵۲ و شماره حساب ۱-۱۲۰۸۴۲۳۴-۸۰۰۰-۸۰۰۰-۲۰۶ به نام آقای محمود اصلانی

تلفن: ۰۹۱۲۷۳۳۳۴۰۷

نمبر: ۸۹۷۷۶۷۶۹

ایمیل: matashkhis@gmail.com