ارزیابی و بررسی بالینی یک داروی گیاهی ترکیبی در درمان هرپس لبی عود کننده

دکتر بهزاد ذوالفقاری[۱]، دکتر علیرضا قنادی[۲]،دکتر وحید مشکل گشا[۳]، دکتر رسول منیری فرد[٤]،
دکتر مهدیه دهقان[٥]، دکتر شهلا انشائیه[٦]، دکتر محمدعلی نیلفروش‌زاده[۷]

تاریخ دریافت: ۲ مرداد ۱۳۹۰ تاریخ پذیرش: ۳ شهریور ۱۳۹۰

چکیده

پیش زمینه و هدف: مطالعه حاضر جهت ارزیابی و بررسی بالینی یک داروی گیاهی ترکیبی در درمان هرپس لبی انجام شد.

مواد و روش کار: این مطالعه جهت بررسی عصاره گیاهی با ترکیبی از گیاهان شیرین بیان، ژرانیوم، سماق و بادرنجبویه وقتی که به صورت یک ژل تهیه گردیده و پنج بار در روز بر ضایعه استعمال گردد، انجام شد. مجموع ۷۸ بیمار به صورت بالینی با این بیماری تشخیص داده شدند و در دوره درمان، با این دارو یا پلاسبو پیگیری گردیدند. پارامترهای بالینی مختلفی نظیر شدت و مدت درد، زمان بهبودی کامل و اندازه ضایعه در روزهای اول و پنجم در بیماران ارزیابی گردید.

یافته‌ها: بیماران گروه دریافت کننده دارو از لحاظ بعضی پارامترها مثل طول دوره بهبودی کامل و کاهش اندازه ضایعه بین روزهای اول و پنجم بهتر از گروه دریافت کننده پلاسبو بودند. ولی در خصوصیات دیگر تفاوتی دیده نشد.

بحث و نتیجه گیری: نتایج در مجموع نشان داد که این داروی گیاهی می‌تواند در درمان تبخال لبی عود کننده استفاده شود.

کلید واژه‌ها: هرپس لبی، گیاهان دارویی، بررسی بالینی

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و دوم، شماره چهارم، ص ۳۲۱-۳۱۵، مهر و آبان ۱۳۹۰

آدرس مکاتبه: اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، گروه فارماکوگنوزی، تلفن: ۰۳۱۱۷۹۲۲۶۴۸
Email: zolfaghari@pharm.mui.ac.ir

مقدمه

ویروس هرپس لبی عود کننده، ضایعات پوستی مخاطی دردناکی ایجاد می‌کند که تخمین زده شده است سی درصد مردم جامعه را مبتلا می‌سازد (۱). حدود ۲۳درصد این جمعیت دو بار یا بیشتر عود این بیماری را در سال تجربه می‌کنند. شیوع تبخال لبی عود کننده در جمعیت شهری اصفهان ۳۸/۶درصد تخمین زده شده و ۲۱/۵درصد مبتلایان سه بار یا بیشتر، عود در سال را تجربه کرده‌اند (۲). شیوع این بیماری در استان تهران ۳۵درصد است (۳).

مشکل عفونت حاد و عود کننده با ویروس هرپس سیمپلکس در بسیاری از کشورها همواره در سالیان اخیر مطرح بوده است. در نتیجه مطالعات گسترده در طی دو دهه اخیر، تعداد زیادی از ترکیبات ضد ویروس هرپس سیمپلکس تیپ یک شناخته شده‌اند که از آن جمله می‌توان به پن سیکلوویر، والاسیکلوویر، تری فلوریدین، فامی سیکلوویر و آسیکلوویر اشاره نمود که مورد آخر در درمان عفونت‌های مذکور اثر بیشتری داشته است (۱،۴). بررسی‌های علمی نشان داده‌اند که درمان

[۱] استادیار گروه فارماکوگنوزی دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
[۲] استاد مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
[۳] استادیار گروه ارتودنسی دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز
[٤] دستیار گروه پروتزهای دندانی دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
[٥] دندانپزشک، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
[٦] استاد گروه پوست، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
[۷] دانشیار، مرکز تحقیقات پوست و سالک دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

ادامه‌دار با آسیکلوویر به پیدایش گونه‌های جهش یافته این ویروس که در برابر آسیکلوویر مقاومند، منجر می‌گردد. اغلب این داروها بر سلول‌های غیرآلوده هم اثرات سمی دارند و نیز درمان با آن‌ها هزینه بالایی را می‌طلبد (۵).

مجموع حقایق بالا سبب شده است که تحقیقات برای کشف داروهای جدید به خصوص از سیستم داروهای گیاهی و سنتی که به‌صورت بالقوه دارای سمت و اثرات جانبی کم‌تر و هزینه پایین‌تری هستند، جهت دار شود. گیاهان مختلفی از نقاط مختلف جهان با خاصیت ضد ویروسی شناخته شده‌اند که بعضی در درمان هرپس لبی عود کننده بکار رفته‌اند (۱۰-۶). نشان داده شده که مرهم حاصل از بادرنجبویه یا Melissa officinalis، دوره بهبودی بیماری تبخال لبی عود کننده را کوتاه می‌کند (۱۱). شیرین بیان یا Glycyrrliza glabra اثرات ضدالتهاب، ضد ویروس و ضد درد موضعی از خود نشان داده است (۱۲). سماق یا Rhus coriaria دارای اثرات ضد التهاب، ضد ویروس و قابض است (۱۳،۱۴). مطالعات آزمایشگاهی خواص ضد التهاب و ضد درد و آنتی سپتیک گیاه ژرانیوم یا Pelargonium roseum را نیز نشان داده‌اند (۱۱،۱۵).

به‌منظور بررسی اثر بخشی و ایمنی داروی گیاهی ترکیبی بدست آمده از چهار گیاه سماق، شیرین بیان، ژرانیوم و بادرنجبویه، مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور کنترل‌دار تصادفی شده بر روی افراد مبتلا به تبخال که از جهات دیگر سالم بودند، در سال ۱۳۸۳ در چندین مرکز درمانی در اصفهان به‌صورت هم‌زمان صورت پذیرفت.

مواد و روش کار

۱- *تهیه داروی گیاهی:*

گیاهان بکار گرفته شده در فرمولاسیون شامل سماق[1]، ریشه شیرین‌بیان[2]، برگ بادرنجبویه[3] و اندام هوایی ژرانیوم[4] از منابع استاندارد تهیه گیاهان دارویی در استان اصفهان تهیه شده و در گروه فارماکوگنوزی دانشکده داروسازی اصفهان مورد شناسایی و تایید ماکروسکوپیک، میکروسکوپیک و بررسی‌های فیتوشیمیایی اولیه قرار گرفتند (۱۶،۱۷). بررسی‌های فیتوشیمیایی مذکور مشتمل بر ارزیابی وجود یا عدم وجود ترکیبات طبیعی آلکالوییدها، گلیکوزیدهای قلبی، آنتراکینون‌ها، فلاونوییدها، تانن‌ها و ساپونین‌ها می‌گردید (۱۶). معرف‌ها و حلال‌های به کار رفته در این آزمایشات فیتوشیمیایی، از کارخانه مرک آلمان تهیه شدند.

پس از پودر نمودن گیاهان مذکور، از مخلوط سه گیاه اول عصاره گیاهی به روش پرکولاسیون و با استفاده از حلال آب والکل اتیلیک گرفته شد. پس از انجام عصاره گیری، بخش الکلی موجود در عصاره با استفاده از دستگاه روتاری ساخت شرکت هایدولف آلمان تقلیل یافت و اسانس فرار تهیه شده از گیاه ژرانیوم نیز جهت افزوده شدن به مخلوط مذکور مورد استفاده قرار گرفت (۱۸). از مخلوط حاصل، ژل گیاهی ۲۰درصد تهیه شد و جهت مطالعات کلینیکی مورد استفاده قرار گرفت. به منظور تهیه ژل، از غلظت ۱/۵درصد کربومر ۹۳۴ که یک پلیمر محلول در آب می‌باشد استفاده گردید. پلیمر مذکور پس از اختلاط با آب گرم و توسط هم زننده قوی تشکیل ژل داد و سپس مواد گیاهی به آن افزوده گردید (۱۹). ژل پلاسبو نیز بر همین منوال تهیه شد. همزمان با انجام این تحقیقات، نسبت به تعیین مقدار اسانس گیاهان مذکور نیز اقدام شد (۱۸).

۲- *کارآزمایی بالینی:*

طراحی کارآزمایی بالینی دوسوکور کنترل‌دار تصادفی در سال ۱۳۸۲ به تصویب شورای کارشناسی طرح‌های پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان رسید و ملاحظات اخلاقی مورد توجه قرار گرفت. مطالعه به صورت همزمان در سه مرکز درمانی دانشکده دندانپزشکی اصفهان و درمانگاه دندانپزشکی قائدی و پژوهشکده صدیقه کبری شهر اصفهان شروع شد. بیماران به صورت ارجاعی و یا از طریق تبلیغات وارد مطالعه گردیدند.

افراد سالم ۷۰-۱۸ ساله داوطلب با سابقه تبخال لبی عود کننده که بر مبنای معاینه بالینی اثبات شده باشد، برای شرکت در مطالعه انتخاب گردیدند. بیماران در صورتی که حامله یا شیرده بودند و یا از داروی ضد ویروس دیگری طی دو هفته اخیر استفاده کرده بودند و سابقه ایمنوتراپی در یک سال گذشته و یا تحریک سیستم ایمنی در یک ماه گذشته داشتند و یا به بیماری‌های پوستی مخاطی دیگری مبتلا بودند از مطالعه خارج شدند. همچنین در مواردی که بیماران سابقه آلرژی به محصولات فرآورده گیاهی داشتند و یا در طول مطالعه واکنش‌های آلرژیک نشان می‌دادند از مطالعه خارج می‌گردیدند.

داروی مورد مطالعه (دارو و پلاسبو) پس از تهیه به صورت یک شکل بسته‌بندی شدند و کدگذاری گردیدند به صورتی که هر تیوب دارو یا یک کد مشخص می‌شد. داروها پس از تصادفی شدن در اختیار مراکز درمانی قرار گرفت و به صورت متوالی توسط عوامل درمانی در اختیار بیماران قرار داده شد. به این صورت بیماران و عوامل درمانی از این‌که دارو یا پلاسبو مورد استفاده قرار گرفته است بی‌اطلاع بودند. بیمارانی که ضایعه تبخال در آن‌ها کم‌تر از ۱۲ ساعت گذشته، ایجاد شده بود جهت درمان به مطالعه

[1] Rhus Coriaria L
[2] Glycyrrhiza glabra L
[3] Melissa officinalis L
[4] Pelargonium roseum R.Br

وارد می‌شدند. در تمامی موارد، ضایعه تبخال از نظر بالینی به صورت قطعی توسط پزشک متخصص پوست تشخیص داده می‌شد. از بیمار خواسته می‌شد تا ژل را پنج بار در روز تا زمان بهبودی کامل بر ضایعه استعمال کند. در حین دوره درمان، درمان‌های دیگر موضعی یا سیستمیک مجاز نبود و از بیماران خواسته می‌شد تا از داروهای آنالژزیک استفاده نکنند. بیماران در زمان ورود به مطالعه، پس از گذشت پنج روز از درمان و در روز بهبودی کامل، به‌صورت سرپایی معاینه می‌شدند. در هر ویزیت از بیمار در رابطه با مصرف داروهای دیگر ضدویروس یا ضددرد سوال می‌شد. در حین درمان و در بین جلسات معاینه، بیماران به وسیله تلفن پیگیری گردیده و در ارتباط با هرگونه عارضه جانبی بررسی می‌شدند. اندازه ضایعه بدون احتساب حاشیه قرمز در روزهای اول و پنجم اندازه‌گیری و ثبت می‌گردید. از بیماران خواسته می‌شد تا وجود و شدت درد در ضایعه را به صورت روزانه در فرم‌هایی که در اختیار آن‌ها قرار می‌گرفت، مشخص کنند. ضایعه تبخال در زمانی دردناک تلقی می‌شد که درد خودبخود و نه با لمس (تندرنس) ایجاد شود. درد به صورت فقدان درد، درد خفیف (آگاهی مبهم)، درد متوسط (آگاهی دائمی از وجود درد) و شدید (برهم زننده زندگی روزمره) طبقه‌بندی شد. ضایعه زمانی کاملاً بهبود یافته تلقی می‌شد که کراست از بین رفته باشد و هیچ علامتی دال بر قرمزی و تورم در محل وجود نداشته باشد.

در روز بهبودی کامل از بیماران درخواست می‌شد تا فرم نظر خواهی در ارتباط با رضایت از طعم و بو و نیز رضایت کلی از داروی گیاهی را تکمیل کنند. این نظرخواهی تنها از بیمارانی انجام شدکه دوره کامل درمان با داروی گیاهی را طی کرده بودند. اطلاعات مربوط به اندازه ضایعه و درد از فرم‌های بیماران استخراج گردید و پس از کدگذاری وارد کامپیوتر شد. گروه‌های دارو و پلاسبو با استفاده از آزمون‌های تی و X^2 دو دامنه مقایسه شدند تا مشخص شود گروه‌ها متعادل هستند.

زیر گروه‌های زیر نیز از مطالعه خارج شدند:

بیمارانی که از ایجاد ضایعه تبخال آن‌ها بیش از ۱۲ ساعت گذشته بود، بیمارانی که نتوانستند برای معاینه در روز پنجم پس از شروع درمان برای معاینه مراجعه کنند، بیمارانی که در عرض دو روز اول درمان استفاده از دارو را متوقف کرده بودند و بیمارانی که در حین درمان از داروهای دیگری استفاده نموده بودند.

متغیرهای زیر هم در طی درمان بررسی شدند:

مدت زمان بهبودی کامل ضایعه، مدت زمان وجود درد، شدت درد، تغییرات اندازه ضایعه اولیه بین روزهای اول و پنجم درمان، میزان رضایت بیماران از بو و طعم داروی گیاهی مورد استفاده.

گروه‌ها با استفاده از آزمون‌های تی و کای دو و تست دقیق فیشر از لحاظ آماری مقایسه شدند. مطالعه به گونه‌ای طراحی شده بود که قدرت آن ۰/۸ و خطای نوع اول ۰/۰۵ باشد.

یافته‌ها

بررسی‌های حاصله از مطالعات فیتوشیمیایی مقدماتی گیاهان مذکور، وجود تانن و ترکیبات فلاونوییدی را در تمامی گیاهان مورد نظر نشان داد. اسانس فرار نیز در گیاهان بادرنجبویه، ژرانیوم و شیرین بیان وجود داشت و ترکیبات ساپونینی فقط در گیاه شیرین بیان موجود بود.

درصد اسانس فرار برای گیاهان دارویی دارای اسانس به شرح زیر محاسبه شد(w/w):

بادرنجبویه: ۰/۱درصد، ژرانیوم ۰/۵درصد و شیرین بیان ۰/۰۵درصد.

از مجموع ۷۸ نفر بیماری که برای ورود به مطالعه ثبت گردیدند، ۶۰ نفر دوره درمان با دارو یا پلاسبو را به پایان رساندند. تنها بیمارانی که به طور کامل دوره درمان را طی کرده بودند به منظور مقایسه بین متغیرهای مورد نظر استفاده شدند. اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران در ابتدای مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است. در گروه پلاسبو ۱۹ مرد و ۷ زن با متوسط سنی ۲۸/۷۳ سال حضور داشتند. در حالی که گروه دارو شامل ۱۷ مرد و ۱۷ زن با متوسط سنی ۳۲/۸۵ سال بود. اختلاف دو گروه از لحاظ جنس، متوسط سن و وضعیت تاهل از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. بررسی تاریخچه بالینی بیماران نشان داد که در گروه مصرف کننده دارو، سابقه عود بیشتر از گروه پلاسبو است ($P<0/01$). با این حال از نظر سابقه استعمال دارو جهت درمان ضایعه تفاوتی وجود نداشت. همچنین ۱۸ نفر بیماری که از مطالعه خارج شده بودند از نظر مشخصات پایه اولیه مورد بررسی قرار گرفتند تا مشخص گردد آیا اختلافی بین آن‌ها و ۶۰ نفر بیماری که درمان را به اتمام رسانده بودند، وجود نداشته است. هیچ تفاوت آماری از لحاظ خصوصیات دموگرافیک و بالینی بین این دو دسته بیماران یافت نشد. مقایسه بین مشخصات بالینی گروه‌های درمانی در دوره درمان ضایعه تبخال لبی عود کننده در جدول ۲ نشان داده شده است.

زمان بهبودی کامل ضایعه در گروه مصرف کننده دارو کوتاه‌تر از گروه پلاسبو بود. این تفاوت از نظر آماری معنادار محاسبه شد ($P<0/01$). زمان بهبودی کامل به صورت شمارش روزهای لازم جهت بهبود ضایعه پوستی به صورت پوست اولیه در نظر گرفته شد. بیماران در گروه دارو کاهش بیشتری در اندازه ضایعه به

میلی‌متر مربع در روز پنجم نسبت به روز اول نشان دادند. مقایسه کاهش اندازه ضایعه بین روزهای اول و پنجم به‌وسیله آزمون تی انجام شد و نتایج از لحاظ آماری معنی‌دار گزارش گردید (P<۰/۰۱). اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه از لحاظ مدت زمان وجود درد و شدت درد مشاهده نشد.

همچنین میزان رضایت بیماران از طعم و بوی داروی گیاهی مورد استفاده ارزیابی شد. این نتایج در جدول ۳ ذکر شده است. از لحاظ طعم ۷۵درصد بیماران اظهار رضایت کامل یا نسبی نمودند و ۲۵درصد نظری نداشتند. پاسخ‌های بیماران در اظهار رضایت از بو متنوع بود به گونه‌ای که ۲۱/۷درصد بیماران ناراضی و ۵۵درصد رضایت داشتند. در مجموع ۲۸/۳درصد بیماران کاملاً از داروی گیاهی مورد استفاده راضی بودند و ۶۰درصد به صورت نسبی رضایت داشتند.

قابل ذکر است تنها ۶۰ بیماری که دوره درمان را طی کرده بودند در این بررسی لحاظ شدند. در ۹ مورد (۱۵درصد) بیماران ابراز داشته بودند که در حین درمان عوارض جانبی را تجربه کرده‌اند که در اغلب موارد به صورت گرمی و سوزش گزارش شده بود. شش مورد مربوط به دارو و سه مورد پلاسبو بود. در ۵۱ مورد دیگر عارضه‌ای گزارش نشده بود.

جدول شماره (۱): مشخصات دموگرافیک و بالینی گروه‌های درمانی در ابتدای مطالعه

بیمارانی که دوره درمان را کامل کرده‌اند		پلاسبو	دارو	مجموع
جنس	مرد	۱۹	۱۷	۳۶
	زن	۷	۱۷	۲۴
سن	میانگین	۲۸/۷۳	۳۲/۸۵	
	SD	۸/۷۸	۱۰/۲۹	
	N	۲۶	۳۴	۶۰
وضعیت تاهل	مجرد	۱۶	۱۹	۳۵
	متاهل	۱۰	۱۵	۲۵
سابقه عود و RHL	بیشتر از دوبار در سال	۱۶	۲۹	۴۵
	کم‌تر از دوبار در سال	۱۰	۵	۱۵
سابقه مصرف دارو برای درمان تبخال	بلی	۳	۹	۱۲
	خیر	۲۳	۲۵	۴۸
اندازه ضایعه در روز اول (MLR)		۲۲/۹۰	۲۴/۹۵	
		۲۶	۳۴	

جدول شماره (۲): مقایسه مشخصات بالینی در دو گروه دارو و پلاسبو (در بیمارانی که دوره درمان را کامل کرده‌اند)

بیمارانی که دوره درمان را کامل کرده‌اند	پلاسبو	مقایسه‌ها	دارو
طول مدت دوره درد (روز)	میانگین	۱/۳۵	۱/۴۱
	SD	۰/۴۸۵۲	۰/۴۹۹۶
	N	۲۶	۳۴
شدت درد	خفیف	۱۳ (٪۵۰)	۱۴(٪۴۱/۲)
	متوسط	۱۰ (٪۳۸/۵)	۱۰(٪۲۹/۴)
	شدید	۳(٪۱۱/۵)	۱۰(٪۲۹/۴)
	میانگین	۸/۰۳	۷/۲
(روز) طول زمان بهبودی کامل	SD	۱/۰۷	۰/۷۲
	N	۲۶	۳۴
اختلاف اندازه ضایعه بین روزهای اول و پنجم(mm2)	میانگین	۳/۳۷	۴/۹۸
	SD	۰/۹۴۹۸	۰/۶۱
	N	۲۶	۳۴

جدول شماره (۳): میزان رضایت بیماران از داروی گیاهی

بروز عوارض جانبی	٪۱۵ بلی (۹)		٪۸۵ خیر (۵۱)		
	کاملاً راضی	راضی	بی‌نظر	ناراضی	کاملاً ناراضی
رضایت از طعم	٪۱۶/۷	٪۵۸/۳	٪۲۵		
رضایت از بو	٪۱۸/۳	٪۳۶/۷	٪۲۳/۳	٪۱۱/۷	٪۱۰
رضایت کلی	٪۲۸/۳	٪۶۰	٪۵	٪۶/۷	٪۶/۷

بحث و نتیجه گیری

مطالعه حاضر برای بررسی مصرف عصاره گیاهی ترکیبی بدست آمده از چهار گیاه شیرین بیان، سماق، ژرانیوم و بادرنجبویه در درمان تبخال لبی عود کننده طراحی گردیده بود. بیمارانی که دارو مصرف کرده بودند در پارامترهایی مانند طول زمان بهبودی کامل و کاهش اندازه ضایعه بین روزهای اول و پنجم نسبت به گروه پلاسبو بهتر بودند. بیماران مصرف کننده گروه دارو به‌طور متوسط یک روز زودتر به بهبودی کامل رسیدند و ضایعه کوچک‌تری در روز پنجم درمان نسبت به گروه پلاسبو داشتند (در حد $1/5\ mm^2$). البته اینکه آیا چنین تفاوتی از نظر بالینی قابل توجه است قابل بحث می‌باشد. مسلماً در صورت مصرف سریع‌تر دارو در شروع ایجاد ضایعه، نتایج بهتری به دست می‌آید. همان‌گونه که در برخی مطالعات نیز مشخص شده است که چنانچه هرپس لبی به‌طور صحیح تشخیص داده شود و مقدار مناسب دارو در مراحل اولیه ضایعه مورد استفاده قرار گیرد، نتایج بالینی قابل توجهی مورد انتظار خواهد بود (۲۰).

نتایج این مطالعه نشان داد که بیمارانی که پلاسبو مصرف می‌نمودند به‌طور متوسط درد کم‌تری را تجربه کردند که البته از نظر آماری معنی‌دار نبود. این نکته، با توجه به اثر پلاسبو و این‌که ضایعات در گروه بیمارانی که دارو مصرف می‌کردند از ابتدا بزرگ‌تر از گروه پلاسبو بود، قابل توجیه است. شکست در به دست آوردن نتایج مورد انتظار در مورد پارامترهای مربوط به درد مانند شدت درد و دوره زمانی آن، احتمالاً به علت مقادیر اندک بافت در ضایعه در مراحل اولیه است. در مراحل اولیه که با تخریب سریع بافتی همراه است (تشکیل وزیکول و پیشرفت به سمت اولسر) وجود مقادیر زیاد بافت پوشاننده در تغییر پارامترهای مربوط مهم است. وجود بافت به مقدار کافی از جهت جذب و نگاهداری عوامل درمانی و ضدالتهاب اهمیت دارد.

عدم یکنواختی در اندازه ضایعه اولیه بین گروه‌های درمانی که علی‌رغم تصادفی کردن صورت گرفته است، ممکن است تشخیص در زمینه پارامترهای درمانی را منحرف کرده باشد. به هر جهت این نکته قابل توجه است که علی‌رغم بزرگ‌تر بودن ضایعات در گروه دارو، کاهش اندازه ضایعه بین روزهای اول تا پنجم پس از مصرف دارو یا پلاسبو در گروه دارو چشمگیرتر بوده است.

با وجود این، آنالیز پارامترها با توجه به اختلاف در اندازه ضایعات به‌صورت آماری کنترل شد. در بررسی رضایت بیماران از داروی گیاهی، تنها بیمارانی مورد سوال قرار گرفتند که دوره درمان را به اتمام رسانیده بودند. به این ترتیب، بیمارانی که از مطالعه خارج شده بودند و این احتمال وجود داشت که از دارو ناراضی باشند، در بررسی لحاظ نشدند. علی‌رغم آنکه دارو به صورت یک بسته بندی کاملاً تجاری طراحی نشده بود، میزان رضایت کلی از آن بالا بود. بیشترین نارضایتی بیماران از بوی دارو بود که به سادگی قابل تغییر است، البته بایستی اذعان نمود که در کل با توجه به سابقه مصرف داروهای گیاهی در جامعه ایرانی، مصرف این داروها از استقبال و پذیرش عامه برخوردار است (۲۱). با وجودی که ۱۵درصد بیماران گزارش کرده بودند که عوارض جانبی ناشی از دارو را تجربه کرده‌اند، به‌جز در چندین مورد واقعی احتمال آلرژی که از مطالعه خارج شدند، به نظر می‌رسد علت بقیه موارد، حالت روانی ناشی از نارضایتی از بهبود کند ضایعه و یا دیگر جنبه‌های مصرف دارو باشد.

جمعیت مورد مطالعه در این تحقیق به صورت نسبی قابل اعتماد و دارای شرایط همکاری بودند. چنانچه از ۷۸ نفری که از ابتدا به مطالعه وارد شده بودند، ۱۸ نفر به دلایل مختلف خارج شدند. محققین پیشنهاد می‌کنند در صورت امکان در مطالعات مشابه از جمعیتی از افراد تحصیل کرده و دانشجویان دانشگاه‌ها استفاده گردد و نیز حتی الامکان از پاداش مالی جهت همکاری مطلوب استفاده شود.

انتخاب محدوده زمانی ۱۲ ساعت پس از شروع ضایعه برای شروع درمان نسبت به آنچه در مطالعات دیگر خصوصاً در کشورهای غربی انجام شده بالا است (۲۲). برای کسب بهترین نتایج، دارو بایستی به محض بروز علائم اولیه و یا حتی الامکان در عرض ۲-۱ ساعت پس از آن مصرف شود. پروتکل انجام مطالعه به این صورت و با الگوی مطالعات خارجی طراحی گردید و به‌صورت پیش‌آزمون پایلوت انجام شد ولی متاسفانه به علت عدم همکاری

جمعیت مورد مطالعه از آن صرف نظر گردید. همچنین از مقایسه پارامترهای بیماری فعلی با آنچه که بیماران به صورت تاریخچه قبلی بیان می‌کردند، به علت عدم اعتماد به این اطلاعات گذشته‌نگر خودداری شد.

به صورت ایده آل تشخیص قطعی ضایعه تبخال لبی عود کننده باید با استفاده از روش‌های لابراتوری و کشت ویروس و ایزوله کردن آن انجام شود (۲۳). به هرحال با توجه به هزینه مورد نیاز و عدم دسترسی ساده به لابراتور ویروس شناسی، در مطالعه اخیر از روش معاینه و تشخیص بالینی توسط پزشک متخصص پوست جهت تشخیص قطعی ضایعات استفاده گردید.

از محدودیت‌های قابل اشاره این تحقیق می‌توان به عدم پذیرش دارو و عدم استفاده تعدادی از بیماران از دستور مصرف داروی تهیه شده که قاعدتاً خروج آن‌ها از مطالعه را سبب گردید، نام برد. قطعاً در صورت بررسی اثرات این دارو بر تعداد بیشتری از بیماران، نتایج با اعتبار بالاتری به دست می‌آمد.

تاکنون یک درمان ایمن و موثر برای تبخال لبی عود کننده یافت نشده است. آسیکلوویر و سایر داروهای صناعی این گروه دارای اثرات ثابت شده بر علیه فعالیت ویروس هرپس سیمپلکس بوده و به‌طور گسترده‌ای در درمان این ضایعات مصرف می‌شوند (۱). فقدان خواص ضدالتهاب، ضددرد و آنتی‌هیستامینی این داروهای صناعی، تحقیقات را به سمت یافتن موادی که علاوه بر فعالیت اختصاصی ضدویروسی، دیگر خصوصیات ضایعه را نیز بهبود بخشند سوق داده است (۱۰-۶). گیاه شیرین بیان دارای آثار ضدالتهاب و ضددرد موضعی و خصوصیات ترمیم کننده است. سماق و بادرنجبویه اثرات ضدویروسی و ترمیم کننده دارند و ژرانیوم علاوه بر دارا بودن اثر آنتی سپتیک، ضد درد و ضد التهاب نیز هست (۱۵-۱۱).

استفاده بالینی از یک ترکیب موضعی موثر برای درمان هرپس لبی عود کننده، بسیار آسان‌تر و ایمن‌تر از مصرف دارو به صورت سیستمیک است ولی به هر جهت در مورد بیماران با ضایعات مکرر و شدید، ممکن است مصرف سیستمیک دارو بهتر باشد.

نتایج مطالعه حاضر پیشنهاد می‌کند که گیاهان سماق، بادرنجبویه، شیرین بیان و ژرانیوم می‌توانند به صورت ترکیبی در درمان ضایعه تبخال لبی عود کننده قابل استفاده باشند. نتایج به دست آمده از این مطالعه به مراتب چشمگیرتر از نتایج بررسی بالینی یک فرمولاسیون گیاهی بر ضد تبخال در شهر اوزاکای ژاپن بوده است (۲۴).

تقدیر و تشکر

محققین لازم می‌دانند تشکر خود را از حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و شورای کارشناسی طرح‌های پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به جهت حمایت‌های ارزشمند مادی و علمی ایشان در جهت انجام این طرح تحقیقاتی با شماره F/ ۲۶۵ ابراز دارند.

References:

1. Boon R, Goodman JJ, Martinez J, Marks GL, Gamble M, Welch C. Penciclovir cream for the treatment of sunlight-induced herpes simplex labialis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Ther 2000; 22: 76-90.
2. Moshkelgosha V, Monirifard R. An epidemiological study of recurrent herpes labialis in the population of Isfahan in 2002 (Dissertation). Isfahan: School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences; 2003. (Persian)
3. Sanei A, Maleki Z, Behfar P. An epidemiological study of recurrent herpes labialis in the population of Tehran province in 1995. Nabz 1996; 6: 3-5. (Persian)
4. Hattori M, Nakabayashi T, Lim YA, Miyashiro H, Kurokawa M, Shiraki K, et al. Inhibitory effects of various ayurvedic and Panamanian medicinal plants on the infection of herpes simplex virus-1 in vitro and in vivo. Phytother Res 2006; 9: 270-6.
5. Andrei G, Snoeck R, De Clercq E. Susceptibilities of several drug-resistant herpes simplex virus type 1 strains to alternative antiviral compounds. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 1632-35.
6. Hayashi K, Kamiya M, Hayashi T. Virucidal Effects of the Steam Distillate from Houttuynia cordata and its Components on HSV-1, Influenza Virus, and HIV. Planta Med 1995; 61: 237-41.
7. Matsuo R, Ball MA, Kobayashi M, Herndon D, Pollard RB, Suzuki F. Effects of a traditional Chinese herbal medicine, Kanzo-bushi-to, on the

resistance of thermally injured mice infected with herpes simplex virus type 1. Int J Immunopharmacol 1994; 16: 855- 63.

8. Zheng MS, Lu ZY. Antiviral effect of mangiferin and isomangiferin on herpes simplex virus. Chin Med J 1990; 103: 160-5.
9. Emami SA, Tayarani-Najaran Z, Sabouri Ghannad M, Khajeh Karamadini P, Khajeh Karamadini M. Antiviral activity of obtained extracts from different parts of Cupressus sempervirens against herpes simplex virus type 1. Iranian J Basic Med Sci 2009; 12: 133-9.
10. Behbahani M. Anti-viral activity of the methanolic leaf extract of an Iranian medicinal plant "Hyssopus officinalis" against herpes simplex virus. J Med Plant Res 2009; 3: 1118-25.
11. Edris AE. Pharmaceutical and therapeutic potentials of essential oils and their individual volatile constituents: a review. Phytother Res 2007; 21: 308-23.
12. Nasiriasl M, Hosseinzadeh H. Review of antiviral effects of Glycyrrhiza glabra and its active component, glycyrrhizin. J Med Plants 2007; 6: 1-12.
13. Rayne S, Mazza G. Biological activities of extracts from Sumac (Rhus spp.): a review. Plant Foods Human Nutr 2007; 62: 165-75.
14. Reichling J, Neuner A, Sharaf M, Harkenthal M, Schnitzler P. Antiviral activity of Rhus aromatica (fragrant sumac) extract against two types of herpes simplex viruses in cell culture. Pharmazie 2009; 64: 538-41.
15. Wollmann H, Habicht G, Lau I, Schultz I. Various properties of the volatile oils of Pelargonium roseum Willd. from indigenous cultivation. Pharmazie 1973; 28; 56-8.
16. Mojab F, Kamalinejad M, Ghaderi N, Vahidipour HR. Phytochemical screenings of some species of Iranian plants. Iran J Pharm Res 2003; 2:77-82.
17. Eschrich W. Pulver-atlas der drogen. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag; 1988.
18. Hajhashemi V, Ghannadi, A. Sharif B. Anti-inflamatory and analgesicproperties of the leaf extracts and essential oil of Lavandula angustifolia. Mill J Ethnopharmacol 2003; 89: 67-71.
19. Kumar V, Kumar S. Formulation and evaluation of Mimosa Pudica gel. Int J Pharm Pharmaceut Sci 2011; 3: 55-7.
20. Raborn GW, McGaw WT, Grace M, Percy J. Treatment of herpes labialis with acyclovir: review of three clinical trials. Am J Med 1988; 85: 39-42.
21. Zolfaghari B, Ghannadi A. The principles and therapeutic uses of phytomedicinals - what every physician must know. Res Med Sci 2002; 6: 1-6.
22. Raborn GW, McGaw WT, Grace M, Tyrrell LD, Samuels SM. Oral acyclovir and herpes labialis: a randomized, double blind, placebo-controlled study. J Am Dent Assoc 1987; 115: 38-42.
23. Minson AC. Alphaherpesviruses: Herpes simplex and Varicella zoster virus infection. In: Mahy B, Collier L, Editors. Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 9th Ed. London: Arnold; 1998. P. 325-31.
24. Hijikata Y, Tsukamoto Y. Effect of herbal therapy on herpes labialis and herpes genitalis. Biother 1998; 11: 235-40.