

مقایسه ژل ملیسان با کرم آسیکلوویر 5% در بهبود ضایعات هرپس عود کننده لبی

حکیمه احدیان¹(DDS,MS)، محمد حسن اخوان کرباسی¹(DDS,MS)، سحر قانع^{2*}(DDS)

۱- گروه بیماری های دهان و دندان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
۲- گروه رادیولوژی دهان-فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

دریافت: 93/9/1، اصلاح: 93/11/15، پذیرش: 94/2/16

خلاصه

سابقه و هدف: هرپس عودکننده لبی شکل شایعی از عفونت ویروس هرپس سیمپلکس عودکننده دهان است که درمخاط یا پوست لب نمایان می شود و تحت عنوان تبخال نامیده می شود. هدف از این مطالعه مقایسه ژل ملیسان با کرم آسیکلوویر 5% در بهبود ضایعات هرپس عودکننده لبی می باشد.

مواد و روشها: این مطالعه، کارآزمایی بالینی دوسوکور بر روی 60 بیمار (14 مرد و 46 زن با متوسط سنی 23/8 سال، حداقل سن 20 و حداکثر 32) با سابقه هرپس عود کننده لبی سه بار در سال انجام شد. بطور تصادفی یکی از داروها که قبلاً کدگذاری شده بود، تحویل بیماران شد. به بیمار توضیح داده شد دارو را به صورت موضعی، سه بار در روز، طبق دستور کارخانه بر روی ضایعه استفاده کند. هر فرد در روزهای یک، دو، چهار و هفت پس از تجویز دارو، از نظر تغییرات درد، اندازه ضایعه، وجود التهاب و زمان بهبودی ضایعه معاینه شد. (IRCT:13870819144281)

یافته ها: آسیکلوویر و ملیسان در کاهش اندازه ضایعه و التهاب و عوارض دارویی تفاوت معنی داری نداشتند. ملیسان در روز دوم و چهارم به طور معنی داری با کاهش درد بیمار همراه بود ($p=0/0001$ روز دوم، $p=0/02$ روز چهارم). تفاوت آماری معنی داری در بهبودی روز دوم ($p=0/001$) دیده شد.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که ملیسان نسبت به آسیکلوویر در کاهش درد و بهبودی موثرتر و در کاهش اندازه و التهاب ضایعه تفاوت چندانی ندارد. تجویز هیچکدام با عوارض جانبی همراه نبود.

واژه های کلیدی: هرپس عود کننده لبی، کرم آسیکلوویر، ژل ملیسان.

مقدمه

هرپس عودکننده لبی شکل شایعی از عفونت ویروس هرپس سیمپلکس عودکننده دهان است که در مخاط یا پوست لب نمایان می شود و تحت عنوان تبخال نامیده می شود. میزان عود این وضعیت 40-20 است که با تب، قاعدگی، نورشدید خورشید و شاید استرس روانی همراه است. ضایعات یک مرحله پیش درآمد به صورت سوزش یا سوزن شدن محل ابتلا دارند و سپس با تورم و تشکیل دستجاتی از وزیکول های کوچک ادامه می یابد و نهایتاً به زخم تبدیل می شود. گاهی ضایعات قطر چند سانتیمتری دارند و منجر به ناراحتی و بدشکلی می گردند (1-3). عفونت هرپسی عودکننده در افراد سالم، به طور علامتی درمان می گردد و در مواردی که بیماران ضایعات مکرر، دردناک و یا بدشکل کننده را تجربه می نمایند، نیازمند مراقبت حرفه ای است (3-1). داروهای ضد ویروسی موضعی متعددی نظیر آسیکلوویر (8-4)، پن سیکلوویر (9)، ان - دوکونازول و ... برای درمان تبخال پیشنهاد شده اند که مدت زمان وجود ضایعات هرپس عودکننده لبی را کاهش داده و علیرغم این عموماً مزیت کاربرد این داروها برای کاهش زمان ترمیم، محدود به نظر می رسد (9-4). اکثر داروهای ضد ویروس، بر روی هرپس سیمپلکس اثر کم دارند یا همراه با عوارض بالا هستند (10). اخیراً

فرآورده های گیاهی مختلفی جهت درمان هرپس عودکننده لبی در تحقیقات مورد استفاده قرار گرفته است (16-11) که نتایج قابل توجهی داشته اند. در حال حاضر داروهای در دسترس در بازار دارویی ایران برای درمان موضعی هرپس عودکننده لبی، کرم آسیکلوویر 5% (Zovirax) می باشد که بیشترین تاثیر درمانی آن در شرایطی است که در مراحل اولیه ضایعات قبل از بروز طول ها استفاده شود. همچنین ژل گیاهی ملیسان حاوی 1% عصاره خشک گیاه *Melissa officinalis* و اسید تانیک است که توسط شرکت گل دارو به بازار دارویی عرضه می گردد (17). ژل ملیسان حاوی عصاره گیاه بادرنجبویه که یکی از پر مصرف ترین گیاهان دارویی است، می باشد. اجزای ملیسان شامل عصاره خشک شده برگ بادرنجبویه (1%) در پایه ژل، استاندارد شده براساس 0/23% اسیدتانیک است. بادرنجبویه دارای فلاونوئیدهای کورسیتین، رامنوسیتین، گلیکوزیدهای اپی ژنین، کامفرول، کورستین، ولوتیولین، اسید فتولیک و تاننها عمدتاً اسید رزماریک (تا 4%) و اسیدهای کافیک و کلروژنیک با پیوندها گلیکوزیدی، تری ترین ها، روغن فرار دیسترونال، ژرانیال، ترال و سس کوبی ترین ها (بتا کاریوفیلین) می باشد (17). روغن موجود در ملیسان قبل از نفوذ به

این مقاله خاص پایان نامه سحر قانع دانشجوی دکتری دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد می باشد.

* مسئول مقاله: سحر قانع

ضایعه را بپوشاند. در اولین روز شروع تجویز دارو، شدت درد پرمینای VAS اندازه گیری شده و بیمار در روزهای دوم، چهارم و هفتم جهت بررسی تغییرات زخم و علائم مربوطه معاینه گردید. در زمان های مذکور، تغییرات شدت درد بر مینای VAS ثبت و مقایسه آن با روز اول انجام گرفت. VAS در برگرفته خط 10 سانتیمتری است که نقطه صفر آن نشانه عدم وجود درد و 10 به مفهوم حداکثر دردی است که فرد تجربه کرده است. در فرم ارزیابی هر فرد، این خط به صورت آماده در اختیار بیمار قرار گرفت تا شدت درد را مشخص کند. تعیین تغییرات اندازه ضایعه با اندازه گیری دو قطر اصلی ضایعه و با کاغذ میلیمتری شفاف برحسب میلیمتر مربع محاسبه شد.

در هر نوبت معاینه، وجود التهاب بر اساس بودن یا نبودن قرمزی اطراف ضایعه مشخص شده و همچنین زمان بهبودی نیز بر اساس تعداد روزهای لازم جهت بهبود ضایعه تعیین و در پرسشنامه ثبت گردید. منظور از بهبودی، مرحله تشکیل دلمه بر روی ضایعه و حذف اریتم اطراف بود. هر دو گروه مورد مطالعه، بر اساس وجود یا نبودن زخم، در روز ورود به مطالعه، خود به دو زیر گروه تقسیم شدند. 15 نمونه در هر گروه و جمعاً 60 نمونه انتخاب شد و در 4 گروه دریافت کننده آسیکلوویر بدون وجود زخم در ضایعه، دریافت کننده آسیکلوویر با وجود زخم در ضایعه، دریافت کننده ملیسان بدون وجود زخم در ضایعه و دریافت کننده ملیسان با وجود زخم در ضایعه، مورد بررسی قرار گرفت.

بررسی متغیرهای مورد مطالعه در افراد تحت درمان توسط متخصص بیماری های دهان صورت گرفت. تغییرات اندازه ضایعه و میزان درد توسط آنالیز Man-Whitney و همچنین اریتم، وجود حس غیر معمول و زمان بهبودی توسط آنالیز Chi-square تجزیه و تحلیل شد و $p < 0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

میانگین سنی بیماران $23/8 \pm 2/6$ و حداقل سن 20 و حداکثر 32 بود. میانگین سنی در دو گروه آسیکلوویر $23/7 \pm 2/64$ و در دو گروه ملیسان $24 \pm 2/9$ بود. (گروه آسیکلوویر بدون زخم: $23/2 \pm 2/34$) (گروه آسیکلوویر با زخم: $24/13 \pm 2/92$) (گروه ملیسان بدون زخم: $24/33 \pm 2/96$) (گروه ملیسان با زخم: $23/6 \pm 2/87$). مقایسه اختلاف تغییرات اندازه ضایعه در گروه مصرف کننده آسیکلوویر بدون زخم، آسیکلوویر با زخم، ملیسان بدون زخم و ملیسان با زخم، نمایانگر تفاوت آماری قابل ملاحظه و معنی داری نبود (جدول 1).

داخل سلول میزبان بر ویروس اثر می کند و از این رو توانایی اثر مستقیم بر ویروس هرپس را داراست. همچنین با توجه به خاصیت لیوفیل روغن موجود در ملیسان، این ماده قابلیت درمان موضعی هرپس را نیز دارا می باشد (17). روشهای درمانی گسترده ای برای هرپس عودکننده استفاده می شود (18) ولی گسترش درمان شیمیایی ویروس ها همراه با محدودیت است، از جمله این که ویروس ها به صورت داخل سلولی همانند سازی می کنند، بنابراین این ترکیبات باید بین فعالیت ویروسی و میزبان افتراق قابل شوند (19 و 10). همچنین در سال های اخیر تعداد رو به افزایشی از ویروسها نسبت به آسیکلوویر مقاوم شده اند (20). در صورت برتری ژل ملیسان، می توان به عنوان جایگزین در درمان این ضایعات استفاده نمود. هدف از این مطالعه مقایسه ژل ملیسان با کرم آسیکلوویر 5% در بهبود ضایعات هرپس عودکننده لبی می باشد.

مواد و روش ها

در این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی (Randomized blind clinical trial double) پس از کسب مجوز از کمیته اخلاق با کد 4556 و شماره ثبت کارآزمایی بالینی 13870819144281، 60 نفر از دانشجویان دانشکده دندانپزشکی بالینی یزد و ساکنان خوابگاه (14 بیمار مرد و 46 بیمار زن با متوسط سنی 23/8، با حداقل سن 20 و حداکثر 32 سال) که سابقه سه بار عود در سال هرپس عودکننده را داشتند، شناسایی شدند و به آنها اطلاع داده شد که در صورت بروز تغییراتی دال بر عود ضایعه (احساس سوزن سوزن شدن محل ابتلا و یا قرمزی) جهت وارد شدن به مطالعه، به کلینیک بیماری های دهان دانشکده دندانپزشکی شهید صدوقی یزد مراجعه کنند. افراد در صورت داشتن سابقه هرپس عود کننده لبی و نداشتن هم زمان بیماری سیستمیک، سابقه آلرژی، زخم های عود کننده آفتوز مخاط دهان و عدم مصرف هم زمان هر نوع دارو، بعد از اخذ رضایت نامه آگاهانه وارد مطالعه شدند.

اطلاعات زمینه ای هر فرد در پرسشنامه وارد و ویژگی های ضایعه نظیر اندازه ضایعه، وجود قرمزی در اطراف ضایعه، وجود زخم و میزان درد بیمار در اولین جلسه ثبت شد. در ادامه بیمار به منشی بخش ارجاع داده شد تا یکی از داروها را که قبلاً توسط داروساز، جهت انجام مطالعه دوسوکور در ظروف هم شکل و اندازه تهیه و به صورت A و B کدگذاری شده بود، تحویل گیرد (مطابق جدول تصادفی). به بیمار توضیح داده شد دارو را به صورت موضعی، سه بار در روز طبق دستور کارخانه بر روی ضایعه استفاده کند، به صورتی که لایه نازکی سطح

جدول 1. مقایسه تغییرات اندازه ضایعه بر حسب روز در دو گروه بر حسب وجود زخم

روزها	روز اول	روز دوم	روز چهارم	روز هفتم	گروه ها
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	
بازخم	13/101±12/93	10/69±17/87	7/79±11/53	4/54±2/93	آسیکلوویر
بی زخم	10/44±16/67	13/55±16/80	7/98±9/47	3/15±2/33	
با زخم	36/02±33/33	19/83±19/27	11/40±10/33	4/88±2/87	مليسان
بی زخم	79/44±52/27	71/86±40/07	49/49±24/40	26/43±11/67	
	0/24	0/95	0/62	0/85	p-value
	0/116	0/795	0/322	0/741	

بهبودی در گروه آسیکلوویر بدون زخم، آسیکلوویر با زخم، ملیسان بدون زخم و ملیسان با زخم، بر خلاف روزهای چهارم و هفتم، در روز دوم نمایانگر تفاوت آماری قابل ملاحظه ای بود ($p=0/005$ روز دوم) (جدول 4). مقایسه اختلاف احساس غیر معمول حین مصرف دارو، در گروه آسیکلوویر بدون زخم، آسیکلوویر با زخم، ملیسان بدون زخم و ملیسان با زخم، نمایانگر تفاوت آماری قابل ملاحظه ای نبود (جدول 5).

مقایسه اختلاف تغییرات میزان درد، در دو گروه آسیکلوویر بدون زخم، آسیکلوویر با زخم، ملیسان بدون زخم، ملیسان با زخم در روزهای دوم و چهارم نمایانگر تفاوت آماری قابل ملاحظه و معنی داری بود ($p=0/002$ روز دوم، $p=0/02$ روز چهارم) (جدول 2). مقایسه اختلاف میزان التهاب در گروه آسیکلوویر بدون زخم، آسیکلوویر با زخم، ملیسان بدون زخم و ملیسان با زخم، در روزهای 1 و 2 و 4 نمایانگر تفاوت آماری معنی داری نبود (جدول 3). مقایسه اختلاف وقوع

جدول 2. مقایسه تغییرات میانگین میزان درد بر حسب روز در دو گروه بر حسب وجود زخم

روز هفتم Mean±SD		روز چهارم Mean±SD		روز دوم Mean±SD		روز اول Mean±SD		میزان درد گروه ها	
0/60±0/19	0/11±0/05	1/36±0/79	1/61±0/93	2/11±1/62	2/40±1/91	2/27±1/70	2/70±1/98	بازخم	آسیکلوویر
	0/81±0/33		1/10±0/65		1/81±1/33		1/81±1/41	بی خم	
0	0	0/402±0/1	0	0/83±0/37	0/28±0/1	1/25±0/86	0/87±0/6	با زخم	ملیسان
	0		0/56±0/2		1/1±0/65		1/52±1/13	بی زخم	
0/116	0/48	0/03	0/02	0/0001	0/002	0/176	0/42	p-value	

جدول 3. فراوانی وجود التهاب در دو گروه بر حسب وجود زخم

التهاب		گروه ها		آسیکلوویر تعداد(درصد)	ملیسان تعداد(درصد)	p-value
روز اول	با زخم	با اریتم	13(7/86)	12(80)	0/37	0/371
		بدون اریتم	(3/13)2	3(20)		
	بی زخم	با اریتم	11(3/73)	9(60)		
		بدون اریتم	4(7/26)	6(40)		
	کلی	24(80)	21(70)			
روز دوم	با زخم	با اریتم	10(7/66)	6(40)	0/50	0/436
		بدون اریتم	5(3/33)	9(60)		
	بی زخم	با اریتم	8(3/53)	9(60)		
		بدون اریتم	7(7/46)	6(40)		
	کلی	18(60)	(50)15			
روز چهارم	با زخم	با اریتم	3(20)	0(0)	0/08	0/024
		بدون اریتم	12(80)	15(100)		
	بی زخم	با اریتم	3(20)	0(0)		
		بدون اریتم	12(80)	15(100)		
	کلی	6(20)	0(0)			

جدول 4. مقایسه وقوع بهبودی بر حسب روز در دو گروه بر حسب وجود زخم

گروه ها	بهبودی		وقوع		روز دوم				روز چهارم				روز هفتم			
					با زخم		بی زخم		کل		با زخم		بی زخم		کل	
	بهبودی +	بهبودی -	با زخم	بی زخم	کل	بهبودی +	بهبودی -	با زخم	بی زخم	کل	بهبودی +	بهبودی -	با زخم	بی زخم	کل	
آسیکلوویر	10(66/7)	5(33/3)	8(53/3)	6(46/7)	18(60)	11(73/3)	4(26/7)	1(6/7)	14(93/3)	25(83/3)	7(46/7)	5(33/3)	4(26/7)	9(60)	14(46/7)	
ملیسان	14(93/3)	1(6/7)	15(100)	0(0)	29(96/7)	13(86/7)	2(13/3)	1(6/7)	14(93/3)	27(90)	7(46/7)	9(60)	6(40)	16(53/3)	16(53/3)	
p-value	0/005		0/001		0/326		0/448		0/721		0/606					

جدول 5. مقایسه وجود حس غیر معمول در دو گروه مورد مطالعه بر حسب وجود زخم

گروه ها	حس غیر معمول				روز دوم				روز چهارم				روز هفتم			
	با زخم		بی زخم		با زخم		بی زخم		با زخم		بی زخم		با زخم		بی زخم	
	حس +	حس -	حس +	حس -	حس +	حس -	حس +	حس -	حس +	حس -	حس +	حس -	حس +	حس -	حس +	حس -
آسیکلوویر	8(53/3)	7(46/7)	3(20)	12(80)	5(33/3)	10(66/7)	0(0)	15(100)	5(16/7)	4(13/3)	2(13/3)	13(86/7)	0(0)	15(100)	3(0)	15(100)
ملیسان	2(13/3)	13(86/7)	4(26/7)	11(73/3)	6(20)	2(13/3)	13(86/7)	2(13/3)	13(86/7)	4(13/3)	2(13/3)	13(86/7)	2(13/3)	15(100)	0(0)	2(6/7)
p-value	0/078				0/152				0/083				0/102			
کل	0/150				0/718				0/150				0/150			

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه ملیسان نسبت به آسیکلوویر در کاهش درد و بهبودی موثرتر بود؛ ولی در کاهش اندازه ضایعه و کاهش اریتم تفاوت چندانی نداشت. کاهش اندازه ضایعه در گروهی که در مرحله بدون زخم از آسیکلوویر استفاده نموده اند به نحو مشخصی مشاهده شد، اگرچه به لحاظ آماری این تفاوت در مقایسه با ملیسان و گروه با زخم معنی دار نیست و همسو با مطالعه Spruance و همکاران (21) و Gilbert و همکاران (22) می باشد.

در توجیه این پدیده، عواملی نظیر تعداد کم افراد در هر یک از زیر گروه های مورد مطالعه را می توان نام برد، همچنین در هر دو مطالعه کرم آسیکلوویر در مرحله پیش در آمد استفاده شده بود. مقایسه تغییرات میزان درد در بیماران در دو گروه مورد مطالعه در روز دوم و چهارم تفاوت آماری معنی داری را نشان داد. بر این اساس می توان نتیجه گرفت ژل ملیسان نسبت به آسیکلوویر در کاهش علامت درد در روزهایی که بیمار بیشترین ناراحتی را دارد، موثرتر بوده است. علت این امر را شاید بتوان به اثر ضد میکروبی اسید رزمارنیک موجود در آن نسبت داد. نتایج حاصل مشابه نتایج مطالعه Koytchev و همکاران (11) و Saller و همکاران (23) و بود.

در مطالعه Spruance و همکاران (21) و Marrel و همکاران (24)، استفاده از کرم آسیکلوویر سبب کاهش درد بیمار شد. در هر دو مطالعه ذکر شده تنها از کرم آسیکلوویر و در مرحله پیش درآمد استفاده شده بود. در مطالعه Saller و همکاران (23) تاثیر آسیکلوویر نسبت به کرم گیاهی Sage در

ویزیت اول در کاهش اریتم بیشتر بود که بر خلاف یافته تحقیق حاضر می باشد. این موضوع را شاید بتوان به تفاوت ماهیت کرم گیاهی Sage با ملیسان نسبت داد. هیچ نوع عارضه دارویی محتمل در دو گروه مشاهده نشد. ملیسان نسبت به آسیکلوویر در بهبودی روز دوم، موثرتر است و شاید بتوان نقش ملیسان در کاهش درد و اریتم در روز دوم و چهارم را در این زمینه موثر دانست که به پلی فنول موجود در آن وابسته باشد (23).

در روز چهارم بهبودی گروه آسیکلوویر بدون زخم نسبت به آسیکلوویر با زخم بیشتر می باشد که با در نظر گرفتن مکانیسم اثر آسیکلوویر کاملاً توجیه می گردد. مطالعه Koytchev و همکاران (11) در این مورد با مطالعه ما همسو است. با توجه به مطالعه حاضر ملیسان نسبت به آسیکلوویر در کاهش درد و بهبودی موثرتر بود ولی در کاهش اندازه و کاهش اریتم ضایعه تفاوت چندانی نداشت. تجویز هیچ کدام با عوارض جانبی همراه نبود. با توجه به نتایج پیشنهاد می شود تحقیقات گسترده تری با حجم نمونه بیشتر جهت مقایسه بهتر تاثیر دو دارو صورت گیرد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از آقای دکتر وحیدی که در تهیه دارو همکاری داشتند، همچنین آقای دکتر حسین فلاح زاده (مشاور آمار) تقدیر و تشکر می گردد.

Comparison of the Effectiveness of Mellisan Gel and Acyclovir 5% Cream in the Improvement of Recurrent Herpes Labialis

H. Ahadian (DDS,MS)¹, MS. Akhavan Karbasi (DDS,MS)², S. Ghanea (DDS)*³

1.Department of Oral Medicine, Faculty of Dentistry, ShahidSadoughi Yazd University of Medical Sciences, Yazd, I.R.Iran

2.Department of Oral & Maxillofacial Radiology, Faculty of Dentistry, ShahidSadoughi Yazd University of Medical Sciences, Yazd, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 17(7); Jul 2015; PP: 15-21

Received: Nov 22th 2014, Revised: Feb 4th 2015, Accepted: May 6th 2015.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Recurrent herpes labialis is a common infection of the mouth area, caused by herpes simplex virus. This infection appears in the mucus or lip skin and is commonly known as oral herpes. The purpose of this study was to compare the effectiveness of Mellisan gel and acyclovir 5% cream in the improvement of recurrent herpes labialis.

METHODS: This double-blind clinical trial was conducted on 60 patients (14 men and 46 women), with the average age of 23.8 years (minimum of 20 and maximum of 32 years) and a prior history of recurrent herpes labialis three times a year. The previously-coded medicines were randomly distributed among patients. The subjects were asked to apply the cream or gel locally on the infected region three times a day, according to the manufacturer's instructions. All patients were examined within one, two, four and seven days after using the cream or gel to determine the changes in pain intensity, size of the ulcer, inflammation and recovery time. IRCT: 13870819144281.

FINDINGS: Mellisan gel and acyclovir cream were not significantly different in reducing the size of the ulcer, inflammation or the associated side-effects. Mellisan gel was accompanied by a significant reduction in pain intensity in patients on the second and fourth days of the examination ($p=0.0001$ and $p=0.02$, respectively). Moreover, on the second day, there was a significant difference in recovery ($p=0.001$).

CONCLUSION: The results of this study suggested that Mellisan gel is more effective than acyclovir cream in terms of pain reduction and recovery, whereas no significant difference was observed regarding the size of the ulcer or inflammation. Also, the administration of Mellisan gel and acyclovir cream was associated with no side-effects.

KEY WORDS: *Recurrent Herpes Labialis, Acyclovir Cream, Mellisan Gel.*

Please cite this article as follows:

Ahadian H, Akhavan Karbasi MS, Ghanea S. Comparison of the Effectiveness of Mellisan Gel and Acyclovir 5% Cream in the Improvement of Recurrent Herpes Labialis. J Babol Univ Med Sci. 2015;17(7):15-21.

*Corresponding Author: S. Ghanea (DDS)

Address: Department of Oral & Maxillofacial Radiology, Faculty of Dentistry, ShahidSadoughi Yazd University of Medical Sciences, Yazd, End of Daheh Fajr Bulverde, I.R.Iran

Tel: +98 353 6255881

Email: s_ghanea82@yahoo.com

References

- 3.Greenberg MS, Glick M. Burket's oral medicine: diagnosis and treatment. USA:Philadelphia;2003.p.658.
- 4.Woo SB, Challacombe SJ. Management of recurrent oral herpes simplex infections. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007;10(Suppl 12):e1-18.
- 5.Brady RC, Bernstein DI. Treatment of herpes simplex virus infections. Antiviral Res. 2004;61(2):73-81.
- 6.Biagioni PA, Lamey PJ. Acyclovir cream prevents clinical and thermographic progression of recrudescing herpes labialis beyond the prodromal stage. Acta Derm Venereol. 1998;78(1):46-7.
- 7.Malekalaai M, Fatholahi A. Katzung Basic and clinical pharmacology. 1st ed. Tehran: Naslefarda; 2005.p.1007.
- 8.Wölbling R, Leonhardt K. Local therapy of herpes simplex with dried extract from *Melissa officinalis*. Phytomedicine. 1994;1(1):25-31.
- 9.Bourne KZ, Bourne N, Reising SF, Stanberry LR. Plant products as topical microbicide candidates: assessment of in vitro and in vivo activity against herpes simplex virus type 2. Antiviral Res. 1999;42(3):219-26.
- 10.Schultz V, Hansel R, Tyler VE. Rational phytotherapy: a physician's guide to herbal medicine. Psychology Press, 2001.
- 11.Tagashira M, Ohtake Y. A new antioxidative 1, 3-benzodioxole from *Melissa officinalis*. Planta med. 1998;64(6):555-8.
- 12.Mohammadi-Kamalabadi M, Karimi A, Rafieian M, Amjad L. Phytochemical study and anti viral effect evaluation of methanolic extract with fractions of aerial parts of *euphorbia spinidens*. J Babol Univ Med Sci. 2014;16(5):25-34. [In Persian]
- 13.Koytchev R, Alken R, Dundarov S. Balm mint extract (Lo-701) for topical treatment of recurring herpes labialis. Phytomedicine. 1999;6(4):225-30.
- 14.Schnitzler P, Nolkemper S, Stintzing F, Reichling J. Comparative in vitro study on the anti-herpetic effect of phytochemically characterized aqueous and ethanolic extracts of *Salvia officinalis* grown at two different locations. Phytomedicine. 2008;15(1-2):62-70.
- 15.Alves A, Vidal L, Kuster R, Lage C, Leitão A. Genotoxic and mutagenic effects of *Melissa officinalis* (Erva Cidreira) extracts. Open ToxicolJ. 2009; 3:58-69.
- 16.Nakashima H, Murakami T, Yamamoto N, Sakagami H, Tanuma SI, Hatano T, et al. Inhibition of human immunodeficiency viral replication by tannins and related compounds. Antiviral Res. 1992;18(1):91-103.
- 17.Schnitzler P, Schuhmacher A, Astani A, Reichling J. *Melissa officinalis* oil affects infectivity of enveloped herpesviruses. Phytomedicine. 2008;15(9):734-40.
- 18.Mencherini T, Picerno P, Scesa C, Aquino R. Triterpene, antioxidant, and antimicrobial compounds from *Melissa officinalis*. J Nat Prod. 2007;70(12):1889-94.
- 19.Lipipun V, Kurokawa M, Suttisri R, Taweechotipatr P, Pramyothin P, Hattori M, et al. Efficacy of Thai medicinal plant extracts against herpes simplex virus type 1 infection in vitro and in vivo. Antiviral Res. 2003;60(3):175-80.
- 20.Pipelzadeh MH, Amin M, Shirvani Khozani A, Radmanesh M. Shallom in the active antimicrobial constituent of persian shallot in treatment of oral herpes: a double-blind randomized clinical trial. Jundishapur J Nat Pharm Prod. 2014 Aug 1;9(3):e17372.
- 21.Spruance SL, Nett R, Marbury T, Wolff R, Johnson J, Spaulding T. Acyclovir cream for treatment of herpes simplex labialis: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter clinical trials. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46(7):2238-43.
- 22.Gilbert S, Corey L, Cunningham A, Malkin JE, Stanberry L, Whitley R, et al. An update on short-course intermittent and prevention therapies for herpes labialis. Herpes. 2007;14(Suppl 1):13A-8A.

- 23.Saller R, Buechi S, Meyrat R, Schmidhauser C. Combined herbal preparation for topical treatment of Herpes labialis. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2001; 8(6):373-82.
- 24.Morrel EM, Spruance SL, Goldberg DI. Topical iontophoretic administration of acyclovir for the episodic treatment of herpes labialis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinic-initiated trial. *Clin Infect Dis*. 2006;43(4):460-7.