

Comparison of Melissa with Acyclovir on Recurrent Labial Herpes (A systematic review)

Zahra Golestannejad¹ 

Faezeh Khozeimeh¹ 

Navid Mojtahedi² 

Fatemeh Abbasi¹ 

Zahra Seyedmoalemi³ 

1. Assistant Professor, Department of Oral and Maxillofacial Medicine, Dental Research Center, Dental Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
2. Student, School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
3. **Corresponding Author:** Associate Professor, Department of Oral Public Health, Dental Research Center, Dental Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran. **Email:** smoallemi@mui.ac.ir

Abstract

Introduction: Given the indefinite effect of antinucleoside drugs on the improvement of Recurrent Herpes Labialis, plant medicines such as Melissa officinalis have been proposed as a treatment of choice for these lesions. Clinical studies have reported different and conflicting results for the effect of Melissa on herpes. Hence, using a systematic approach, this study aimed to evaluate the clinical studies on the effect of Melissa on recurrent herpes labialis compared to acyclovir or placebo.

Description: The English and Persian controlled clinical trials on the effect of Melissa on recurrent herpes labialis compared to acyclovir or placebo were investigated. Persian databases, including SID, Civilica, Medical Library, and Iranian Medical Sciences Theses and English databases content ProQuest, PubMed Google Scholar, were searched from 1990 to 2018 using a pre-designed strategy. Quality assessment of studies performed using the CONSORT-2010 checklist. The exclusion criteria of this study resemble details of both Persian and English searches/ articles, and eliminating one of them, in-vitro studies, and studies lacking an acceptable score by the CONSORT checklist. Out of 955 reviewed and evaluated articles from the 2010 consort checklist, 3 articles scored above 7.2 Articles were in English and 1 Article was in Persian. The search results were evaluated by the quality assessment of the recruited studies' results. Compared to acyclovir and placebo, Melissa was more effective in reducing the lesion pain and size but had no significant effect on decreasing inflammation and erythema. The administration of the drugs did not provide any side effects.

Conclusion: Melissa was more effective than Acyclovir and placebo in reducing the lesion pain and size but did not significantly decrease inflammation and erythema.

Key words: Clinical trial, Herpes labialis, Melissa, Systematic review.

Received: 16.01.2021

Revised: 14.04.2021

Accepted: 18.05.2021

How to cite: Golestannejad Z, Khozeimeh F, Mojtahedi N, Abbasi F, Seyedmoalemi Z. Comparison of Melissa with Acyclovir on Recurrent Labial Herpes (A systematic review). J Isfahan Dent Sch 2021; 17(2): 216-224.

مقایسه‌ی ملیسا آفیسینالیس با آسیکلوویر (دارونما) بر هرپس لیالیس (مرور نظام‌مند)

زهرا گلستان نژاد^۱  ID
 فائزه خزیمه^۱  ID
 نوید مجتهدی^۲  ID
 فاطمه عباسی^۱  ID
 زهرا سیدمعلمی^۳  ID

۱. استادیار، گروه بیماری‌های دهان، فک و صورت، مرکز تحقیقات دندان پزشکی، پژوهشکده‌ی علوم دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
 ۲. دانشجو، دانشکده‌ی دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
 ۳. نویسنده مسؤول: دانشیار، گروه سلامت دهانی جامعه، مرکز تحقیقات دندان پزشکی، پژوهشکده‌ی علوم دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

Email: smoallemi@mui.ac.ir

چکیده

مقدمه: با توجه به عدم اثر قطعی داروهای آنتی‌نوکلئوزیدی بر بهبود ضایعات هرپس راجعه‌ی لیبال، داروهای گیاهی از جمله ملیسا به عنوان یکی از درمان‌های مطرح برای بهبود این ضایعات می‌باشد. نتایج متفاوت و متناقضی از مطالعات کلینیکی اثربخشی ملیسا بر تبخال منتج گردیده، به همین دلیل این مطالعه با رویکردی نظام‌مند، بررسی مطالعات کلینیکی تأثیر گیاه ملیسا در مقایسه با آسیکلوویر یا دارونما در بهبود هرپس راجعه‌ی لیبال را هدف قرار داده است.

شرح مقاله: مقالات کارآزمایی بالینی کنترل شده به زبان‌های فارسی و انگلیسی که تأثیر ملیسا در مقایسه با آسیکلوویر و یا دارونما را بر بهبود ضایعات هرپس راجعه لیبال بررسی کرده بودند، مورد مطالعه قرار گرفت. پایگاه‌های اطلاعاتی فارسی شامل پایگاه جهاد دانشگاهی SID، پایگاه سیوبلیکا، کتابخانه پزشکی و پایان‌نامه‌های علوم پزشکی ایران و پایگاه‌های انگلیسی شامل PubMed، Google Scholar، Proquest، در بازه‌ی زمانی از سال ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۸ با استفاده از استراتژی از پیش طراحی شده جستجو شدند. ارزیابی کیفیت مطالعات با چک‌لیست Consort 2010 انجام شد. معیارهای خروج از مطالعه شامل مشترک بودن مقاله در هر دو جستجوی فارسی و انگلیسی و حذف یکی از آن‌ها، مطالعات in vitro و مطالعات فاقد نمره‌ی مطلوب با چک‌لیست Consort بود. از ۹۵۵ مقاله، در نهایت ۳ مقاله با در یافت نمره‌ی بالای ۷ از چک‌لیست Consort 2010 وارد مطالعه شده و مورد ارزیابی قرار گرفتند. ۲ مقاله به صورت انگلیسی و ۱ مقاله به زبان فارسی بود. با توجه به مطالعه‌ی حاضر ملیسا نسبت به آسیکلوویر و دارونما در کاهش درد و اندازه زخم و بهبودی مؤثرتر بود ولی در کاهش التهاب و اریتم ضایعه تفاوت چندانی نداشت. تجویز هیچ کدام با عوارض جانبی همراه نبود.

نتیجه‌گیری: ملیسا نسبت به آسیکلوویر و دارونما در کاهش درد و اندازه‌ی زخم و بهبودی مؤثرتر بوده ولی در کاهش التهاب و اریتم ضایعه تفاوت چندانی نداشته است.

کلید واژه‌ها: کار آزمایی بالینی تصادفی، هرپس راجعه‌ی لیبال، ملیسا (Melissa Officinalis)، مرور نظام‌مند.

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۲/۲۸

تاریخ اصلاح: ۱۴۰۰/۱/۲۵

تاریخ ارسال: ۱۳۹۹/۱۰/۲۷

استناد به مقاله: گلستان نژاد زهرا، خزیمه فائزه، مجتهدی نوید، عباسی فاطمه، سیدمعلمی زهرا. مقایسه‌ی ملیسا آفیسینالیس با آسیکلوویر (دارونما) بر هرپس لیالیس (مرور نظام‌مند). مجله دانشکده دندان پزشکی اصفهان. ۱۴۰۰: ۱۷(۲): ۲۲۴-۲۲۶.

مقدمه

هرپس راجعه‌ی لبیال، شکل شایعی از عفونت ویروس هرپس سیمپلکس عودکننده‌ی دهان است که در مخاط یا پوست لب نمایان شده و تحت عنوان تبخال نامیده می‌شود (۱).

تاکنون درمان‌های متعددی برای درمان هرپس راجعه‌ی لبیال پیشنهاد شده است. از میان داروهای مذکور، آسیکلوویر شایع‌ترین داروی تجویز شده می‌باشد (۲، ۳). آنالوگ‌های نوکلئوزیدی DNA پلیمرز ویروس هرپس را مهار نموده، به عنوان پایان‌دهنده‌ی رشته‌های DNA عمل کرده و مانع طولانی شدن DNA می‌گردند (۴). با وجود مهار رپلیکاسیون ویروس توسط داروهای آنتی نوکلئوزید، عموماً مزیت کاربرد این داروها برای اکثر ضایعات هرپس راجعه‌ی لبیال بر کاهش زمان ترمیم و بهبود علائم کلینیکی این ضایعات محدود به نظر می‌رسد (۵).

با توجه به عدم اثر قطعی داروهای آنتی نوکلئوزیدی بر بهبود ضایعات هرپس راجعه‌ی لبیال، داروهای گیاهی از درمان‌های مطرح برای بهبود این ضایعات می‌باشند. ملیسا، از جمله داروهای گیاهی مطرح در درمان ضایعات تبخال است. ملیسا آفیسینالیس، با دارا بودن ترکیبات پلی فنولیک شامل اسید فولیک، تانین‌ها و فلاونوئیدها دارای خاصیت ضد التهاب می‌باشد. عصاره‌ی این گیاه علاوه بر خاصیت ضد التهابی، دارای خاصیت ضد ویروسی نیز هست. به طوری که با دناتوره کردن پوشش سطحی ویروس پتانسیل آنتی ویرال داشته و با پوشش گیرنده‌های سطحی ویروس که برای اتصال و انتشار آن مورد نیاز است، پتانسیل مهار انتشار ویروس را دارد (۶، ۷).

ملیسا، اولین بار در سال ۱۹۹۴ در مطالعه‌ی Wölbling و Leonhardt (۸) برای درمان تبخال مورد استفاده قرار گرفت. در این مطالعه، اثر درمانی ژل ملیسا با دارونما مورد مقایسه قرار گرفت و نتایج نشان داد، ژل ملیسا باعث کاهش علائم و ارتقاء زمان بهبودی ضایعات هرپس راجعه‌ی لبی در مقایسه با دارونما می‌گردد.

Moradi و همکاران (۹) در بررسی سیستماتیک خود نشان دادند، از بین ۲۳ گیاه ایرانی مورد بررسی، ملیسا، بالاترین اثر ضد ویروسی را علیه ویروس هرپس در محیط آزمایشگاهی (in vitro) دارد، همچنین عصاره‌ی گیاه ملیسا به صورت مستقیم، باعث مهار اتصال ذرات آزاد دو گونه از ویروس HSV1 (مقاوم به آسیکلوویر و حساس به آسیکلوویر) به سلول میزبان می‌شود.

Allahverdi و همکاران (۱۰) در سال ۲۰۰۴ در ترکیه، اثر عصاره‌ی ملیسا را بر روی رپلیکاسیون ویروس هرپس سیمپلکس تایپ (HSV-2) در داخل نمونه سلول‌های (HEP-2 (Human Epithelial Type2)) با منشأ انسانی بررسی کردند. طبق نتایج این مطالعه، عصاره‌ی ملیسا دارای ترکیبات با خواص ضد ویروسی بوده و باعث مهار رپلیکاسیون HSV-2 می‌گردد.

در مطالعه‌ی Schnitzler و همکاران (۱۱) در سال ۲۰۰۸، اثر ضد ویروسی ملیسا بر روی ویروس هرپس سیمپلکس نوع ۱ و نوع ۲ در سلول‌های میمون مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که عصاره‌ی گیاه ملیسا ویروس را در مرحله‌ی قبل از اتصال به سلول و نه پس از نفوذ به داخل سلول مهار می‌کند و بنابراین می‌تواند به عنوان درمان موضعی ناشی از ویروس هرپس مناسب باشد.

شرح مقاله

مقالات کارآزمایی بالینی کنترل شده نگارش شده به زبان‌های فارسی و انگلیسی که تأثیر ملیسا در مقایسه با آسیکلوویر و یا دارونما را بر بهبود ضایعات هرپس راجعه‌ی لبیال (پیامد اولیه یا ثانویه: میزان علائم کلینیکی، اندازه‌ی زخم، بهبود التهاب) نشان داده بود به عنوان معیار ورود به مطالعه انتخاب شد و معیارهای خروج از مطالعه شامل: مشترک بودن مقاله در هر دو جستجوی فارسی و انگلیسی و حذف یکی از آن‌ها، مطالعات in vitro و مطالعاتی که از لحاظ چک‌لیست consort فاقد نمره‌ی مطلوب بود.

روش جستجو برای شناسایی مطالعات و انتخاب مطالعه:

به منظور دستیابی به مقالات مورد نیاز در این مطالعه، پایگاه‌های اطلاعاتی فارسی شامل پایگاه جهاد دانشگاهی SID، پایگاه سیویلیکا، کتابخانه‌ی پزشکی و پایان‌نامه‌های علوم پزشکی ایران و پایگاه‌های انگلیسی شامل: (PubMed، ProQuest، Medline، Google Scholar) مورد جستجو قرار گرفتند. نمودار ۱ شامل کلید واژه‌ها و تاریخ جستجو می‌باشد.

جستجو با استفاده از استراتژی از پیش طراحی شده با استفاده از مطالعاتی که از سال ۱۹۹۰ تا سال ۲۰۱۸ صورت گرفته است انجام شد.

مطالعات بر طبق عنوان و چکیده انتخاب شدند و اگر برخی از معیارها نمی‌توانست از طریق چکیده ارزیابی شود، متن کامل مقاله بررسی می‌شد.

استراتژی جستجو

الف- استراتژی جستجو در منابع فارسی:

جستجو در عنوان، چکیده و کلید واژه‌های مقالات انجام گرفت.

ب- استراتژی جستجو در منابع انگلیسی:

ابتدا در قسمت Limit در پایگاه Google Scholar کلید واژه‌ی *Melissa officinalis* و در قسمت جستجوی اولیه به همراه AND و *Lemon Balm* و *Herpes Simplex* گنجانده شد. سپس همین کلید واژه‌ها در پایگاه PubMed، Proquest، Medline، Google Scholar مورد جستجو قرار گرفت. به همین صورت کلید واژه‌های فارسی هرپس سیمپلکس و ملیسا در پایگاه‌های فارسی شامل پایگاه اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی (SID)، پژوهشگاه اطلاعات و مدارک علمی ایران (IranDoc)، بانک اطلاعات مقالات علوم پزشکی ایران (Iranmedex)، بانک اطلاعات مقالات بهداشت روان کشور (Iranpsych) و بانک اطلاعات نشریات کشور (Magiran) که به صورت کلی و با توجه به

ابتدایی بودن این پایگاه‌ها در خصوص جستجو تا این زمان، نتایج حاصل از جستجوی اولیه در این پایگاه‌ها به صورت بررسی تک به تک تمامی عنوان‌ها و خلاصه مقالات به یک مقاله منتج شد. که نسخه‌ی انگلیسی مشترک در جستجوی پایگاه‌های انگلیسی از آن موجود بود.

پس از جستجوی اولیه در پایگاه‌های PubMed و Google Scholar، ProQuest، Medline و Clinical trials مقالات را به صورت اضافه کردن کلمه‌ی محدودتر شد.

سپس جستجو در مقالات را بر اساس جستجوی کلیدواژه‌ای و موضوعی ادامه داده شد. لازم به ذکر است که در مرحله‌ی اول غربال‌گری، عناوین و در مرحله‌ی دوم، چکیده مقالات بررسی شد.

ارزیابی کیفیت مطالعات با چک‌لیست CONSORT 2010 انجام گردید. این چک‌لیست کیفیت انواع مطالعات کارآزمایی بالینی را بررسی می‌کند. قسمت روش اجرای این چک‌لیست شامل ۲۵ زیرمجموعه می‌باشد. در صورت اشاره کردن به هر یک از موارد چک‌لیست توسط نویسندگان، امتیاز ۱ و در صورت اشاره نکردن، امتیاز صفر در نظر گرفته شد. بنابراین بهترین امتیازی که هر طرح می‌تواند به دست آورد، امتیاز ۲۵ و بدترین امتیاز، صفر بود. به منظور میزان رعایت هر یک از موارد موجود، چک‌لیست توسط مجری طرح و تمام موارد چک‌لیست به صورت مجزا در هر یک از طرح‌ها مورد بررسی قرار گرفت. بر اساس معیارهای ورود و خروج ما میانگین نمره‌ی ۷ را برای ورود به مطالعه بر اساس چک‌لیست consort قرار دادیم. البته بدیهی است که با توجه به نوع مطالعه، معیارهای ارزیابی هر مطالعه نیز متفاوت بود.

در کل معیارهای ورود مقالات به این مطالعه شامل: کلیدواژه‌های ملیسا، آسیکلوویر، کارآزمایی بالینی و هرپس سیمپلکس می‌باشد و معیارهای خروج از مطالعه شامل: مشترک بودن مقاله در هر دو جستجوی فارسی و انگلیسی و حذف یکی از آن‌ها، مطالعات *in vitro* و مطالعاتی که از لحاظ چک‌لیست consort فاقد نمره‌ی مطلوب بود.

فرضیه، نوع مداخله حذف شدند و ۳ مقاله‌ی باقی مانده مورد ارزیابی قرار گرفتند. که یکی از مقالات با نتیجه‌ی جستجو در پایگاه PubMed مشترک بود.

نتیجه‌ی جستجو در پایگاه اطلاعات ProQuest، ۱۰۲ مقاله بود که هیچ مقاله‌ای وارد مطالعه‌ی ما نشد.

امتیازاتی که ابتدا توسط نویسنده‌ی مطالعه و سپس توسط ۲ نفر از اعضای هیأت علمی به مقالات انتخابی بر اساس چک‌لیست Consort 2010 داده شد در جدول (۱) آورده شده است.

از ۹ مقاله‌ای که حداقل نمره‌ی نقد را به دست آوردند، در نهایت ۳ مقاله با دریافت نمره‌ی بالای ۷ از چک‌لیست Consort 2010 وارد مطالعه شده و مورد ارزیابی قرار گرفتند.

در بین این ۳ مقاله، ۲ مقاله به صورت انگلیسی و ۱ مقاله به زبان فارسی بود. در ۲ مقاله Wölbling و Leonhardt (۸) و Koytchev و همکاران (۶) به مقایسه‌ی اثر ملیسا و دارونما بر روی ضایعات هرپس لبیال راجعه پرداختند و در یک مقاله Ahadian و همکاران (۱۲) به مقایسه‌ی اثر ملیسا با داروی آسیکلوویر بر روی ضایعات هرپس راجعه لبیال پرداخته شد.

مقایسه‌ی آسیکلوویر و ملیسا در بهبود علایم کلینیکی (درد)، اندازه‌ی زخم و التهاب ناشی از هرپس راجعه‌ی لبیال:

Ahadian و همکاران (۱۲) در مقایسه‌ی اثر آسیکلوویر و ملیسا بر ضایعات هرپس راجعه لبیال نشان دادند، مقایسه‌ی اختلاف تغییرات میزان علایم کلینیکی (درد)، در دو گروه آسیکلوویر و ملیسا در روز دوم، نمایانگر تفاوت آماری قابل ملاحظه و معنی‌داری بود ($p \text{ value} = ۰/۰۲$). مقایسه‌ی اختلاف میزان التهاب در گروه آسیکلوویر و ملیسا، در روزهای ۱، ۲ و ۴ نمایانگر تفاوت آماری معنی‌داری نبود ($p \text{ value} = ۰/۳۷$). مقایسه‌ی اختلاف وقوع بهبودی در گروه و ملیسا، بر خلاف روزهای ۴ و ۷ و در روز ۲، نمایانگر تفاوت آماری قابل ملاحظه‌ای بود ($p \text{ value} = ۰/۰۲$).

ارزیابی کیفیت مقالات نیز توسط دو نفر از اعضای هیأت علمی گروه به طور جداگانه بررسی و در صورت عدم توافق به نفر سوم ارجاع شد.

در نهایت نتایج حاصل از جستجوی نظام‌مند توسط ارزیابی کیفی نتایج حاصل از مطالعات مورد بررسی قرار گرفت.

استخراج داده‌ها:

کلید واژه‌های مورد بررسی بر اساس PICO به شرح زیر انتخاب گردید:

P = Problem بیماری و مشکل	Search "Herpes labialis"[Mesh]
محدود کردن مقالات	Search "Clinical trial"[Mesh](Limit)
I = Intervention مداخله درمانی	Search "Melissa"[Mesh]
C = Comparisson مقایسه	Search "Acyclovir"[Mesh]
C = Comparisson مقایسه	Search "Placebos"[Mesh]
O = Outcome پیامد بهبودی	Search (Pain OR ulcer OR Healing OR Inflammation)

و در نهایت پروتکل نهایی جستجو در پایگاه PubMed که همین پروتکل در پایگاه‌های دیگر نیز مورد جستجو قرار گرفت (نمودار ۱).

(Melissa OR Acyclovir OR Placebos) AND (Herpes labialis) AND (Pain OR ulcer OR Wound healing OR Inflammation)

نتیجه‌ی جستجو در پایگاه اطلاعات PubMed، ۷۹۹ مقاله بود که ۸ تا از آن‌ها مرتبط با عنوان مذکور مطابقت داشت، از بین این ۸ مقاله، ۷ مقاله به دلیل عدم تطابق با معیارهای ورود و خروج تعریف شده در این مطالعه و نوع مداخله حذف شدند و ۱ مقاله‌ی باقی مانده مورد ارزیابی نقادانه قرار گرفت.

نتیجه‌ی جستجو در پایگاه اطلاعات Google Scholar، ۹۴ مقاله بود که ۲۱ مقاله از آن‌ها با عنوان مطالعه‌ی ما مطابقت داشته بود و از بین این ۲۱ مقاله، ۱۸ مقاله به دلیل متفاوت بودن

مقایسه‌ی ملیسا و دارونما در بهبود زخم و درد و التهاب ناشی از هرپس راجعه‌ی لبیال:

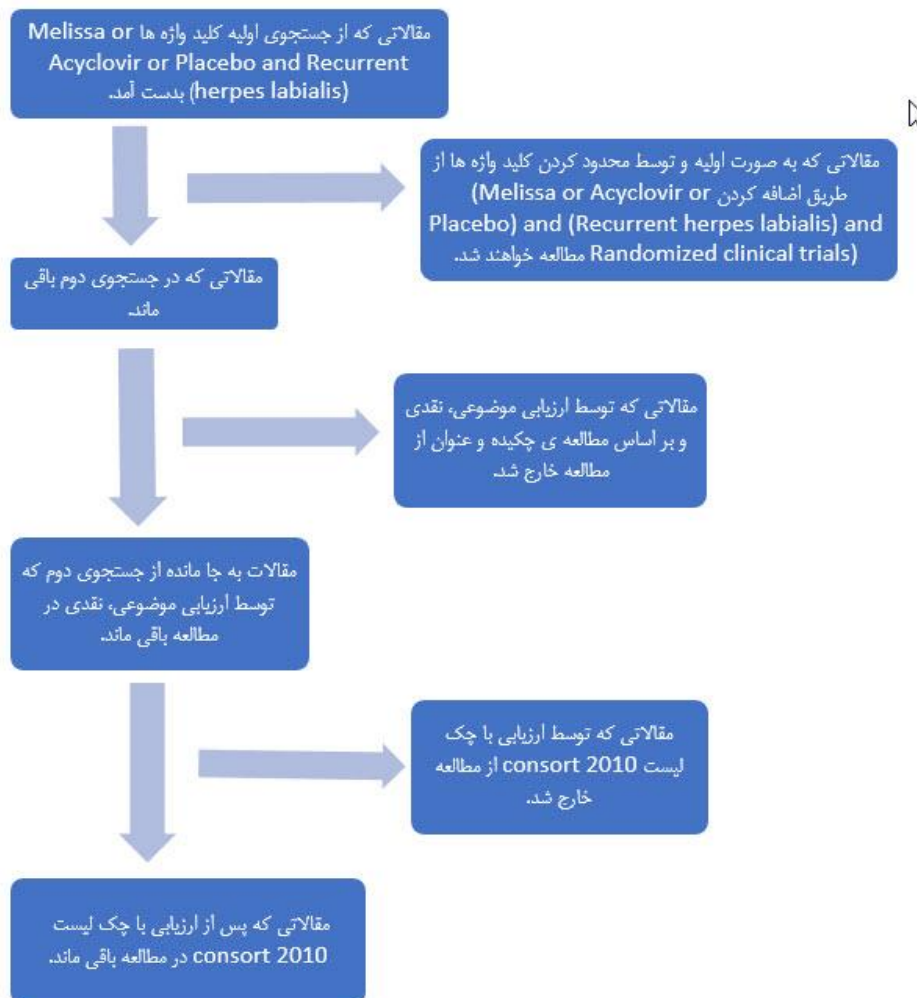
Leonhardt و Wölbling (۸) در مطالعه‌ای بر روی ۱۱۶ بیمار که به صورت سرپایی معاینه شده بودند، نشان دادند که ملیسا بر خلاف دارونما به طور معنی‌داری باعث کاهش اندازه‌ی زخم در روز دوم درمان شد (p value = ۰/۰۰۵). مقایسه‌ی اثر ملیسا و دارونما در کاهش علایم کلینیکی (درد) نشان داد که در روز اول، دوم و چهارم داروی ملیسا به مقدار بسیار زیادی علائم کم‌تری در مقایسه با دارونما دارد و در رابطه با بهبود التهاب، هیچ تفاوت معنی‌داری بین ملیسا و دارونما مشاهده نشد (p value = ۰/۳۰۱).

Koytchev و همکاران (۶) در مطالعه‌ای بر روی ۶۶ نفر (۳۴ نفر در گروه ملیسا و ۳۲ نفر در گروه دارونما) نشان دادند

که اثر ملیسا بر روی میزان علایم کلینیکی (درد)، اندازه‌ی زخم و بهبود التهاب ناشی از هرپس راجعه‌ی لبیال در مقایسه با دارونما در طی ۵ روز به طور معنی‌داری مؤثرتر می‌باشد (p value = ۰/۰۴۲).

با توجه به سه مطالعه‌ی فوق که اثر داروی ملیسا را در مقایسه با آسیکلوویر و دارونما بر روی هرپس راجعه‌ی لبیالی بررسی کرده است و با توجه به اینکه در هر سه مطالعه می‌توان با توجه به فاکتور درد و التهاب و زخم که در هر سه مطالعه به صورت مشترک مورد بررسی قرار گرفته است، به بررسی بهبود علائم هرپس راجعه لبیال پرداختیم.

سه ویژگی بهبودی مشترک در بین هر ۳ مطالعه‌ی فوق، به صورت دسته‌بندی در جدول ۱ مقایسه گردید.



نمودار ۱: پروتکل جستجو

جدول ۱: چکلیست Consort 2010

امتیاز مقاله	یافته‌ها	O	C	I	P	نام نویسنده	سال انتشار	عنوان
۱۵	اثر ملیسا در بهبود درد و زخم در روزهای دوم و چهارم در مقایسه با آسیکلوویر معنی‌دار بود، اما در بهبود التهاب معنی‌دار نمی‌باشد.	بهبود زخم، التهاب، درد	دارونما	ملیسا	هرپس راجعه‌ی لبیال	Wölbling, Leonhardt (۸)	۱۹۹۴	Local therapy of herpes simplex with dried extract from Melissa officinalis
۱۷	اثر ملیسا در بهبود درد و زخم در روزهای دوم و چهارم در مقایسه با آسیکلوویر معنی‌دار بود، اما در بهبود التهاب معنی‌دار نمی‌باشد.	بهبود زخم، التهاب، درد	آسیکلوویر	ملیسا	هرپس راجعه‌ی لبیال	Ahadian و همکاران (۱۲)	۲۰۱۵	مقایسه‌ی ژل ملیسا با کرم آسیکلوویر ۵ درصد در بهبود ضایعات هرپس عودکننده‌ی لبی
۱۵	اثر ملیسا در بهبود التهاب در روزهای دوم و چهارم در مقایسه با آسیکلوویر معنی‌دار بود.	بهبود زخم، التهاب، درد	آسیکلوویر	ملیسا	هرپس راجعه‌ی لبیال	Koytchev و همکاران (۶)	۱۹۹۹	Balm mint extract (Lo-701) for topical treatment of recurring Herpes labialis

بحث

در مطالعه‌ی حاضر، سه شاخص بهبود علائم کلینیکی (درد)، اندازه‌ی زخم و بهبود التهاب در گروه‌های تحت درمان (ملیسا، آسیکلوویر، دارونما) بررسی و مورد مقایسه قرار گرفت.

از بین تمام مطالعات مورد مقایسه قرار گرفته، ۳ مطالعه در نهایت مجوز حضور در این مطالعه را پیدا کردند.

نتایج حاصل از مقایسه‌ی این ۳ مطالعه با یکدیگر در خصوص مقایسه‌ی اثر آسیکلوویر یا دارونما با ملیسا در بهبودی سه پیامد اولیه‌ی بیماری هرپس راجعه‌ی لبیال یعنی بهبود علائم کلینیکی (درد)، اندازه‌ی زخم و بهبود التهاب ناشی از ضایعات هرپس راجعه‌ی لبیال نشان داد، ملیسا، نسبت به آسیکلوویر در مطالعه‌ی Ahadian و همکاران (۱۲) و در مقایسه با دارونما در مطالعه‌ی Wölbling و Leonhardt (۸) در کاهش درد و اندازه‌ی زخم مؤثرتر بود؛ ولی در بهبود التهاب تفاوت نداشت.

در مطالعه‌ی Koytchev و همکاران (۶) نشان داده شد که ملیسا در مقایسه با آسیکلوویر، نه تنها در کاهش درد و اندازه‌ی زخم مؤثرتر است بلکه بر خلاف ۲ مطالعه‌ی قبلی، در بهبود التهاب و جلوگیری از گسترش آن در بستر زخم نیز مؤثرتر بوده است.

بررسی و مقایسه‌ی شاخص علائم کلینیکی (درد) به عنوان یکی از پیامدهای اولیه‌ی مورد بررسی در مطالعه‌ی حاضر نشان داد، علائم کلینیکی (درد) به صورت تسریع روند کاهش درد در گروه تحت درمان با ملیسا در مقایسه با هر دو آسیکلوویر و دارونما می‌گردد به طوری که نتایج مطالعه‌ی Koytchev و همکاران (۶) نشان داد، عصاره‌ی ملیسا باعث کاهش درد ضایعه‌ی تبخال از جمله خارش و سوزش در مقایسه با دارونما می‌شود.

Ahadian و همکاران (۱۲) نشان دادند، شاخص درد در روزهای دوم و چهارم در گروه‌های تحت درمان با ژل ملیسا به طور معنی‌داری کمتر از گروه تحت درمان با کرم آسیکلوویر ۵ درصد بود

همچنین Wölbling و Leonhardt (۸) کاهش معنی‌داری در علائم کلینیکی (درد) در گروه تحت درمان با ژل ملیسا را در مقایسه با گروه دارونما نشان دادند.

دلیل احتمالی تسریع روند بهبود علائم کلینیکی در گروه تحت درمان با ملیسا نسبت به گروه کرم آسیکلوویر، خاصیت ضد التهابی گیاه ملیسا به دلیل دارا بودن ترکیبات پلی فنولیک شامل اسید فنولیک، تانین‌ها و فلاونوئیدها است، همچنین عصاره‌ی این گیاه با پوشاندن و دناتوره کردن گیرنده‌های

ملیسا با دارا بودن ترکیبات فنولی، پتانسیل تسریع روند بهبودی التهاب و زخم ضایعات تبخال را دارند.

مطالعات نشان داده، پتانسیل ارتقاء بهبود التهاب زخم ضایعات هرپس راجعه‌ی لیبال توسط داروهای ضد التهاب، به قدرت اثر این داروها بستگی دارد، به طوری که داروهای ضد التهابی با قدرت اثر بالا، توانایی مهار التهاب و تسریع روند بهبودی زخم را دارند در حالی که داروهای ضد التهاب با قدرت اثر پایین‌تر، ممکن است چنین توانایی را نداشته باشند.

مطالعات نشان دادند، اضافه شدن کلوتبازول (کورتیکواستروئید با قدرت فوق بالا (Super high potency) به عنوان ضد التهاب به داروی آنتی‌نوکلئوزید و آسیکلوویر باعث تسریع روند بهبودی زخم تبخال می‌گردد. اما برخلاف آن، مطالعه‌ی نشان داد که اضافه شدن هیدروکورتیزون که یک کورتیکواستروئید با قدرت پایین (Low potency) است و فلوئوسینوئید که یک کورتیکواستروئید با قدرت بالا (High potency) است به آسیکلوویر تفاوتی در روند بهبودی زخم ایجاد نمی‌کند (۱۳، ۱۴).

با توجه به مطالعات مذکور می‌توان نتیجه گرفت دلیل احتمالی عدم وجود تفاوت معنی‌دار در ۲ مطالعه از ۳ مطالعه‌ی مورد بررسی در رابطه با کاهش التهاب در ضایعات هرپس راجعه‌ی لیبال به دنبال درمان با ملیسا نسبت به کرم آسیکلوویر، قدرت اثر ضد التهابی بالای ملیسا می‌باشد.

با توجه به مطالعه‌ی حاضر ملیسا نسبت به آسیکلوویر و دارونما در کاهش درد و اندازه‌ی زخم و بهبودی مؤثرتر بود ولی در کاهش التهاب و اریتم ضایعه تفاوت چندانی نداشت. تجویز هیچ کدام با عوارض جانبی همراه نبود. با توجه به نتایج حاضر، پیشنهاد می‌شود تحقیقات گسترده‌تری با حجم نمونه‌ی بیشتر جهت مقایسه‌ی بهتر تأثیر سه دارو صورت گیرد.

نتیجه‌گیری

با توجه به مطالعه‌ی حاضر، ملیسا نسبت به آسیکلوویر و دارونما در کاهش درد و اندازه‌ی زخم مؤثرتر بود ولی در

سطحی ویروس که برای اتصال و انتشار آن مورد نیاز است پتانسیل مهار انتشار ویروس را دارد. با توجه به اثربخشی پایین داروهای آنتی‌نوکلئوزیدی به دلیل مهار سریع رپلیکاسیون ویروس در طی حدود ۸ ساعت توسط سیستم ایمنی بدن و از طرفی بروز و ادامه یافتن تظاهرات کلینیکی به دلیل فعال شدن التهاب، داروهای ضد التهاب گیاهی ممکن است اثربخشی بالاتری نسبت به داروهای آنتی‌نوکلئوزید در کاهش علائم کلینیکی از جمله سوزش، خارش و درد داشته باشد.

یکی دیگر از شاخص‌های بهبودی مورد بررسی در این مطالعه، مقایسه‌ی اندازه‌ی زخم ضایعات تبخال بود. مطالعات Wölbling و Leonhardt (۸) و Koytchev و همکاران (۶) و Ahadian و همکاران (۱۲) نشان دادند، کرم ملیسا، پتانسیل کاهش اندازه‌ی ضایعات تبخال را در مقایسه با دارونما یا آسیکلوویر دارد.

شاخص دیگر بهبودی میزان التهاب ضایعات بود که در مطالعه‌ی Koytchev و همکاران (۶) نشان دادند، ملیسا در مقایسه با آسیکلوویر در بهبود التهاب و جلوگیری از گسترش آن در بستر زخم نیز مؤثرتر بوده است ولی ملیسا نسبت به آسیکلوویر در مطالعه‌ی Ahadian و همکاران (۱۲) و در مقایسه با دارونما در مطالعه‌ی Wölbling و Leonhardt (۸) در بهبود التهاب اثر معنی‌دار نداشت.

همان‌طور که نشان داده شد، کاربرد موضعی داروهای آنتی‌نوکلئوزید در ۱۰-۱۵ درصد موارد بر دوره‌ی حملات (Episode duration) اثر می‌گذارند و بر بهبود زخم ضایعات اثر واضحی ندارند (۱). این موضوع به دلیل سیر ایجاد ضایعات هرپس راجعه‌ی لیبی است. در این ضایعات تکثیر ویروس در سلول‌های اپی‌تلیال منجر به مرگ سلول‌های آلوده شده و به دنبال مرگ سلول‌ها، پروسه‌ی التهاب و ایجاد زخم فعال می‌شود. پروسه‌ی فعال شدن التهاب در طی ۸ ساعت اول شروع ضایعه رخ داده و منجر به بروز زخم می‌گردد. با توجه به این که داروهای آنتی‌نوکلئوزید قادر به مهار پروسه‌ی التهاب نمی‌باشند، در نتیجه بر سیر ضایعات و زخم در درصد بالایی از موارد بی‌تأثیر هستند. از طرف دیگر

کاهش التهاب ضایعه اثر نداشت. با توجه به نتایج به دست آمده، ملیسا، جهت کاهش درد و اندازه‌ی زخم ضایعات تبخال، پیشنهاد می‌شود ولی جهت کاهش التهاب این ضایعات پیشنهاد نمی‌گردد. همچنین پیشنهاد می‌شود، تحقیقات گسترده‌تر با حجم نمونه‌ی بالاتر جهت مقایسه‌ی

تأثیر ملیسا با آسیکلوویر یا دارونما صورت گیرد.

سپاسگزاران

بدین وسیله از تمامی کسانی که ما را در انجام این پژوهش یاری رساندند سپاسگزاری به عمل می‌آید.

References

1. World Health Organization. Herpes simplex virus. [cited 2020 May 1]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>
2. Yildirim A, Duran GG, Duran N, Jenedi K, Bolgul BS, Miraloglu M, et al. Antiviral activity of hatay propolis against replication of herpes simplex virus type 1 and type 2. *Med Sci Monit* 2016; 22: 422-30.
3. Jensen LA, Hoehns JD, Squires CL. Oral antivirals for the acute treatment of recurrent herpes labialis. *Ann Pharmacother* 2004; 38(4): 705-9.
4. de Clercq E. Antiviral drugs in current clinical use. *J Clin Virol* 2004; 30(2): 115-33.
5. Schulz V, Hänsel R, Tyler VE. Rational phytotherapy: a physician's guide to herbal medicine. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2001.
6. Koytchev R, Alken RG, Dundarov S. Balm mint extract (Lo-701) for topical treatment of recurring herpes labialis. *Phytomedicine* 1999; 6(4): 225-30.
7. Tagashira M, Ohtake Y. A new antioxidative 1, 3-benzodioxole from *Melissa officinalis*. *Planta Med* 1998; 64(6): 555-8.
8. Wölbling R, Leonhardt K. Local therapy of herpes simplex with dried extract from *Melissa officinalis*. *Phytomedicine* 1994; 1(1): 25-31.
9. Moradi MT, Rafieian-Kopaei M, Karimi A. A review study on the effect of Iranian herbal medicines against in vitro replication of herpes simplex virus. *Avicenna J Phytomed* 2016; 6(5): 506-15.
10. Allahverdiyev A, Duran N, Ozguven M, Koltas S. Antiviral activity of the volatile oils of *Melissa officinalis* L. against Herpes simplex virus type-2. *Phytomedicine* 2004; 11(7-8): 657-61.
11. Schnitzler P, Schuhmacher A, Astani A, Reichling J. *Melissa officinalis* oil affects infectivity of enveloped herpesviruses. *Phytomedicine* 2008; 15(9): 734-40.
12. Ahadian H, Akhavan Karbassi MH, Ghaneh S, Hakimian R. Therapeutic Effect of Melissa Gel and 5% Acyclovir Cream in Recurrent Herpes labialis: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Jundishapur J Nat Pharm Prod* 2015; 10(4): e26160.