

Introduction : المقدمة -

يسبب فيروس الحلاّ البسيط Herpes Simplex virus طيفاً واسعاً من الأخماج، فهو يمكن أن يحدث التهاب دماغ أو التهاب سحايا، التهاب ملتحمة وقرنية حلثياً، إصابات تناسلية، إصابات فموية شفوية، إصابات لدى الولدان قد تكون مميتة إذا لم تعالج مبكراً، ويمكن أن يصيب الحوامل ويحدث لديهن التهاب كبد حاداً، كما أنه يمكن أن يحدث إصابات حثوية وجلدية شديدة لدى الأفراد مضعفي المناعة [1] .

يصيب فيروس الحلاّ أكثر من 1/3 سكان العالم وهو مسؤول عن مساحة عريضة من الأمراض البشرية تتراوح ما بين الانزعاج البسيط إلى الوفاة [1].

حيث بينت إحدى الدراسات أن 6.2 % من مرضى الزرع الكلوي توفوا نتيجة الإلتان الفيروسي وأن فيروس (-1-HSV) مسؤول عن 60% من الفيروسات المرافقة للموت [2] .

يسبب هذا الفيروس التهاب الفم الحلثي الناكس وهو عبارة عن قرحات قليلة العدد أقل من 4 قرحات، وحجمها صغير أقل من 1 سم، ومتوسطة الألم وتدوم أقل من 10 أيام، وتشاهد عادة على المخاطيات المتقرنة [3] .

كما يسبب التهاب اللسان الحلثي الذي يتظاهر غالباً عند المرضى المنقوصي المناعة، ويظهر على شكل شقوق خطية على الظهارة العلوية للسان تشبه شكل أغصان الشجرة ويكون مؤلماً بشدة [4] .

كما يشاهد وبشكل نادر جداً التهاب المري الحلئي كتظاهر لهذا الفيروس، وهو إنتان غير طبيعي يشاهد عند المرضى المنقوصي المناعة وبترافق مع ألم صدري^[5].

وهناك العدوى الفيروسية المرافقة لأمراض جلدية أخرى مثل الحلا الأكريمي الذي يمكن يستمر من 2-6 أسابيع، والتهاب الدماغ والسحايا الحلئي^[6].

وأيضاً يسبب هذا الفيروس إنتاناً حلئياً عينياً وهو مسؤول عن 78-98 % من حالات التهاب القرنية الحلئي، تحدث الإصابة إما من تلوث مباشر أو غير مباشر لليدين أو من إصابة أولية في منطقة العين. ويمكن أن تتطور إلى التهاب الشبكية التنخري الحاد^[7].

وهو سبب الإنتانات الحلئية التناسلية التي تعد من أكثر الأمراض المنقولة جنسياً في الولايات المتحدة الأمريكية والتي تتميز بوجود حويصلات تناسلية ثنائية الجانب تتطور إلى قرحات مؤلمة، التهاب حاك، حمى، اعتلال عقد لمفاوية إربية وعسر تبول، تدوم من 7-10 أيام^[8]. وما تحمله هذه الإصابات من خطر انتقال الفيروس من الأمهات الحوامل والمصابات إلى المولود أثناء الولادة والتي تكون غالباً مميتة^[9].

كما يمكن أن يحدث التهاب الحلمة الحلئي ويسبب عدوى للرضع^[10].

لذلك كان هدف البحث دراسة مقارنة لاثنتين من المواد العلاجية التي تقلل من أعراض المرض كونه لا يوجد طريقة علاجية حاسمة تقضي على الفيروس المسبب، بالإضافة إلى تعريف المرضى بالمرض ورفع المستوى الصحي للمرضى والمجتمع بأكمله.

Aim of Study.....

الهدف من البحث:

نظراً للمخاطر التي يسببها فيروس الحلاّ البسيط، وكونه يؤثر على الناحيتين الجمالية و النفسية، بالإضافة إلى أنه يصيب معظم أفراد المجتمع باختلاف الطبقات الاجتماعية والمهنية و كونه لا يوجد طريقة علاجية حاسمة تقضي على الفيروس المسبب، لذلك فإن هدف البحث هو:

أولاً : إجراء دراسة سريرية لتقييم الفعالية العلاجية الموضعية لكل من المستحضرات الآتية:

1- المعالجة الدوائية الموضعية باستخدام المضادات الفيروسية (Acyclovir).

2- المعالجة الدوائية الموضعية باستخدام مضادات الأكسدة (Butylated Hydroxy Toluene

+ Vit C).

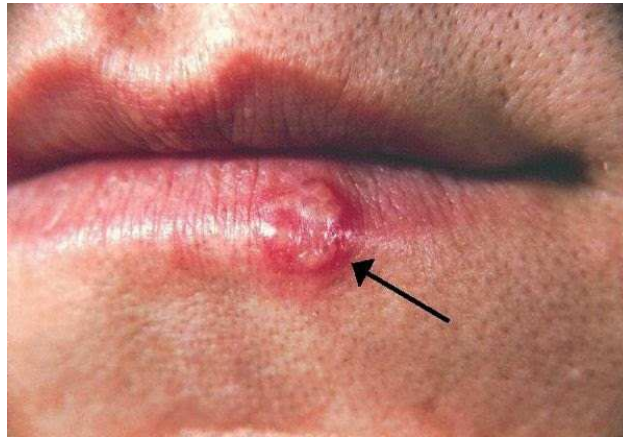
ثانياً: إجراء دراسة مقارنة بين الفعالية العلاجية لكل من المستحضرات السابقة، وذلك لمعرفة أفضلية إحداها على أخرى في تسريع مدة شفاء الحلاّ البسيط الشفوي و التخفيف من شدة الألم.

الفصل الأول

الأسباب و الإراضية Etiology and pathogenesis

1- التعريف Definition

الحلأ البسيط الشفوي مرض حموي عامله المسبب الحمة الراشحة للحلأ البسيط (Herpes Simplex Virus) يتظاهر بمجموعة من الحويصلات على الجلد والأنف والعيون والحواف القرمزية للشفاه فيعرف عندئذ بالـ (Herpes Labialis) والمناطق التناسلية (genital herpes)، يترافق غالباً بحرارة ولذلك سمي بـ (fever blister) أو (herpes febrilis) [1] .



شكل رقم(1) يوضح الحلأ البسيط الشفوي [1]

2- الوبائيات Epidemiology

تعد الإصابة بالحمة الراشحة الـ HSV-1 من أكثر الإصابات الحموية حدوثاً في العالم [6]. وتختلف الإصابات بين المجتمعات تبعاً لعوامل منها: العمر، الحالة الاجتماعية، والمنطقة الجغرافية، والجنس [6].

وجدت إحدى الدراسات التي أجريت في اسبانيا [11] و ألمانيا [12] أن 40-50% من المراهقين المفحوصين بعمر (14-17) سنة لديهم مستضدات (antigens) لـ HSV-1 ، وأن الإصابة المصلية تتزايد حتى 90 % في العقد الخامس من الحياة .

وكانت نتائج المسح الوطني الذي أجري في الولايات المتحدة الأمريكية ما بين عامي 1988-1994م مايلي [13]:

- 27.1 % من الأشخاص بعمر 12 سنة وأصغر كانوا سلبي المصل .
- 51 % من الأشخاص بعمر 12 سنة وأصغر كانوا إيجابى المصل.
- 16.1 % كانوا مخموجين بـ (HSV-1، HSV-2) معاً.

مما يدل أن الإصابات تتزايد مع تقدم العمر .

أما بالنسبة للمجموعة سلبية الفحوص المصلية توزعت على النحو الآتي:

✓ 31.4 % ذكور

✓ 23.2 % إناث

مما يدل أنه يصيب الإناث أكثر من الذكور.

يملك حوالي 1/3 الأطفال بعمر 5 سنوات في الطبقات الاجتماعية المنخفضة في الولايات المتحدة الأمريكية

دليلاً مصلياً على الإصابة بـ (HSV-1)، ويتزايد هذا المعدل حتى 70-80 % في سن المراهقة [14].

- بالمقابل كان الانتشار في الطبقات المتوسطة كالتالي:

يملك حوالي 20% من الأطفال بعمر 5 سنوات دليلاً مصلياً على الإصابة بـ (HSV-1) ، ولم يلاحظ

أية زيادة في هذه النسبة من عمر الـ18 سنة حتى عمر الـ20 سنة ، أما في عمر الـ20 سنة فتزايدت

هذه النسبة حتى 40-60 % [14].

أي أن الإصابات بالـ HSV-1 تتبع سلم الطبقات الاجتماعية حيث تنقص الإصابات كلما صعدنا باتجاه الأعلى.

إضافة لذلك فإن تحسين الحالة الاجتماعية و الاقتصادية في البلدان ينقص انتشار المرض كما وجدت

إحدى الدراسات في المملكة المتحدة [15]:

حيث كانت نسبة الأشخاص ايجابيي المصل تجاه الـ (HSV-1) في قبل سن المراهقة :

63 % في عام 1953م وأصبحت 23 % في عام 1995م .

3- الأسباب Etiology

يعزى الحلاً البسيط الشفوي غالباً إلى الحمة الراشحة (Herpes Simplex Virus) من النمطين

(HSV-1) و (HSV-2) [16] [17].

تم اكتشاف الحمات الراشحة للحلأ البسيط البشرية وعزلها للمرة الأولى من قبل العالم (Lowenstein)

في عام 1919م ،حيث حقنها في أرانب التجربة ودرس صفاتها وتبين أنها حساسة تجاه الكحول ودرجات الحرارة المرتفعة. [18].

تم تصنيف هذه الحمات الراشحة إلى نمطين مصليين من قبل العالم (Schneweiss) في العام 1962. للفيروس نمطان [18] :

النمط الأول - HSV-1 : والذي يصيب الشفاه والفم، وتعد هذه الحمات مسؤولة بشكل كامل عن الإصابة

الأولية، وبعبارة أخرى تسبب هذه الحمات معظم الإصابات غير التناسلية (فوق الجذع).

النمط الثاني - HSV-2 : تسبب معظم الإصابات في المناطق التناسلية (تحت الجذع).

أشار (Ribes وزملائه) أنه بقيت الحمات الراشحة الـ HSV-2 النمط السائد في الإصابات التناسلية من

عام 1994 حتى عام 1999، حتى تم عزل الـ HSV-1 في مثل هذه الإصابات عند 31,8 % من

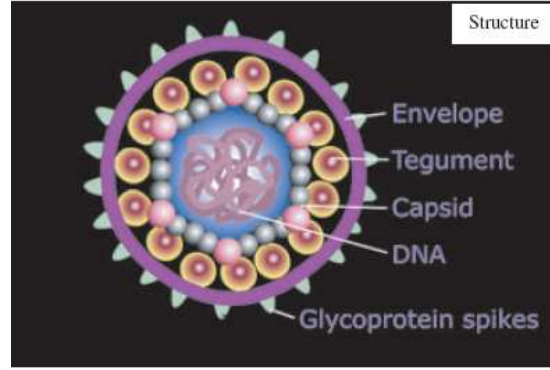
الذكور و 44,8 % من الإناث المفحوصين في هذه الدراسة من أصل 4498 شخص من جنسيات مختلفة.

ووجد هؤلاء الباحثون أنه توجد الحمات الراشحة من النمط HSV-2 في الإصابات غير التناسلية بنسبة

9,4 % وذلك عند الأشخاص المفحوصين في الدراسة نفسها [19].

4- بنية الحمات الراشحة Structure of the Virus

الحمات الراشحة للحلأ البسيط نمط I هي حمات راشحة مضاعفة النواة، ذات وزن جزيئي (96×10kda) يكشف المجهر الإلكتروني الماسح أن للحمات الراشحة شكل دائري منتظم ، ذات قطر يتراوح بين (120 – 150 نانومتر) [20] .



شكل رقم (2) يوضح بنية الحمات الراشحة [20]

تتألف الحمات الراشحة من ثلاثة عناصر تشريحية :

1- المحفظة النووية (Nucleocapsid):

وتحتوي على جينات الحمض النووي DNA الملتف بكثافة وتسمى منطقة السائل البلوري (liquid crystalline) [20] وهي واحدة من المظاهر أو البنى التي تتشارك فيها الحمات الراشحة مع الجراثيم [16]. هناك أربع بروتينات موجودة في قشرة المحفظة (capsid shell):

– البروتين المسند (pre-vp22a)

vp19c-

vp23-

قطر القشرة 125 نانومتر تقريباً، وبثخانة 15 نانومتر [20] [16].

2- الغلاف (The Envelope):

يحتوي على طبقتين شحميتين تحتويان بروتينات سكرية .

يحتوي أيضاً 11 بروتيناً حموياً تقريباً، أربعة منها (gD - gH -gL -gB) وهي التي تسمح بدخول الـ (HSV) إلى داخل الخلايا .

يحتوي الغلاف على 600-750 نتوءات بروتينية سكرية مختلفة في الطول تتوضع في الزوايا التي تظهر من الغشاء [17][20] .

3- منطقة بروتينية تقع بين المحفظة والغلاف تسمى القشرة (Tegument) .

تحتوي حوالي 20 بروتيناً، تعمل كحجرة تسليم لبعض البروتينات المطلوبة مبكراً في حال حدوث الإصابة .

للقشرة بنية خاصة مع بعض الشعيرات التي تشبه الأكتين (بروتين عضلي) . [17][16]

- أما الحمض النووي الـDNA له شكل خطي ومضاعف حوالي (152000 bp) ، [18][17][16]

وله بنية مؤلفة من قطعتين مرتبطتين تساهمتين :

1- القطعة (long) .L

2- القطعة (short) .S

ومحاطة بتكرارات معكوسة

مما يدل أن النتائج يعطي الجين أكثر من 4 أشكال مماكبة بواسطة التبديل بين القطعتين L-S .

5- الإمرضية Pathogenesis

بعد حدوث الإصابة الأولية، تهاجم الحمات الراشحة للحلأ المخاطية الفموية بالارتباط مع مستقبلات الخلية السطحية، يكون الارتباط الأولي لأحد البروتينات الحموية (gC_gB) أو كليهما مع مستقبل خاص على سطح الخلية المستهدفة . يليه ارتباط للبروتين (gD) مع واحد أو أكثر من مستقبلات الخلية المتعددة .

يؤدي الارتباط مع المستقبلات السطحية إلى اندماج الغلاف مع الغشاء البلاسمي الخلوي، الأمر الذي يسمح بمرور الجينات الحموية إلى سيتوبلازما الخلية المستهدفة، حيث تبدأ الجينات بالتكاثر وتصنيع البروتينات الهيكلية و المحافظ النووية [21] [22]

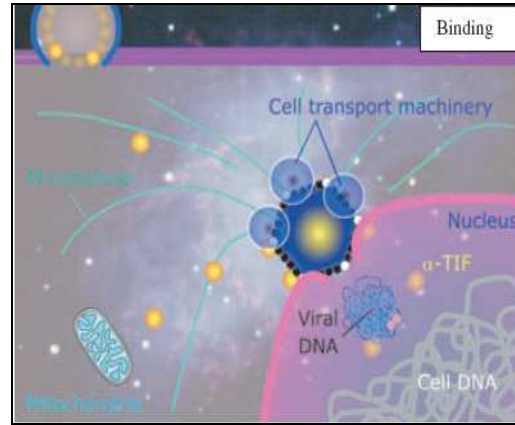
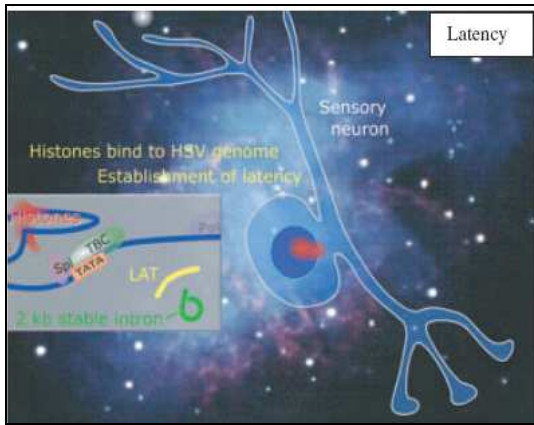
ويمر تصنيع البروتينات بثلاث مراحل :

α (البروتينات المبكرة الفورية) وهي التي تنظم التكاثر الحموي

β (البروتينات المبكرة) وهي التي تصنع وتخزن الـ DNA

γ (البروتينات المتأخرة) ومعظمها بروتينات حموية . وعندما تتكون الأخيرة فإنها تسبب موت الخلية

المضيفة [18]

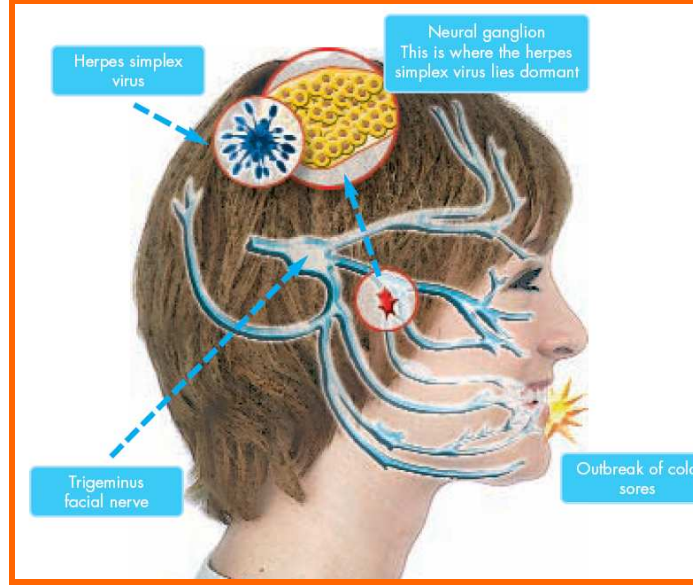


شكل رقم(4) توضح فترة الكمون [23]

شكل رقم(3) توضح دخول الحمات الراشحة إلى الخلية [21]

بعد الخمج والتكاثر الموضعي على سطح المخاطية، تدخل حمات الـ HSV-1 إلى النهايات العصبية الحسية وتنتقل عبر المحاور العصبية الراجعة إلى أجسام الخلايا العصبية، حيث تحدث هناك دورة تكاثر أكثر تعقيداً (محصورة)، وغالباً تحدث إصابات كامنة في هذه العصبونات، تسمى هذه الفترة بالكمون حيث تسمح هذه المرحلة بالمحافظة على الجين الحموي بشكله غير المتكاثر وغير الممرض وتكون كخزانات لهجمات حموية لاحقة [23]

تكون عقدة مثلث التوائم المكان الأولي المختار^[23] وهناك مواقع أخرى إضافية مثل عقدة العصب المبهم و العقدة العنقية الأمامية والعقد الودية والدماغ عند الإنسان . هذا وإن وجود الفيروسات في النسيج غير العصبية بقي أمراً جدياً^[24].



شكل رقم(5) يبين أماكن العقد العصبية وسير الفيروس عبر العقد العصبية^[23]

لا يوجد مواقع عقدية تفضيلية بالنسبة للحمات الراشحة الـ HSV-1 و HSV-2 ولقد اقترح وجود عامل داخلي عند المضيف لتكرار ظهور HSV-1 في المنطقة الوجهية و HSV-2 في المنطقة التناسلية^[25]. لم توضح الآليات التي تقرر كمون الحمات الراشحة أو إعادة تنشيطها. ولكن يحدث الكمون عندما يحدد المضيف و العوامل الحموية قدرة الحمات الراشحة على التكاث^[16] يتطلب الكمون :

1- دخول الحمات الراشحة إلى أجسام الخلايا ووجود أعداد من الـ DNA الحموية الكافية والقادرة على التكاث .

2- يعتبر العصبون نفسه عاملاً مهماً من جملة العوامل المتعددة المتعلقة بالمضيف والتي تساهم في تكوين طور الكمون لقدرته على كبح تعبير المورثات الحموية الضرورية لإحداث إصابة فعالة .

3- تساهم الجملة المناعية في عملية الكمون عن طريق كبح الإنتان والحد من انتشار الحمات عبر

الاتصالات المشبكية . وخاصة الـ CD8+ في المحافظة على HSV-1 .

4- تبدو العوامل الحموية حاسمة في موضوع الكمون، فقد تبين أن تثبيط المورثة α ينقص السمية

الخلوية والتي تسهل كمون الحمات الراشحة^[16] .

عندما تتفعل الحمات الراشحة بتأثير إحدى العوامل المحفزة والتي ستذكر لاحقاً تنتشر الجسيمات الفيروسية

المنتجة حديثاً من العصبونات المخموجة باتجاه المحيط عبر المصورة المحورية لتصل إلى مواقع جلدية

مخاطية.^[26]

إن العوامل التي تحد من التعبير المورثي وتلك التي تقود إلى التفعيل محيرة .

تقترح بعض الدراسات أن البروستاغلاندين E2 المتحرر في النسيج الجلدي المخاطي قد يكون مسؤولاً

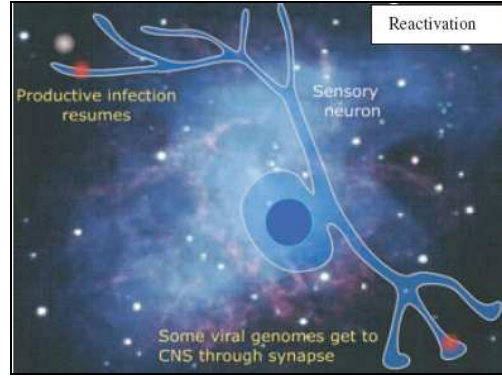
عن التفعيل عن طريق تخفيض السمية الخلوية وإنتاج الإنترلوكين - 2 .

- قد يرتبط تغير إنتاج السيتوكينات بتطور الإنتان الناكس، بينما قد يكون عامل التنخر الورمي γ مهماً

جداً في المقاومة، حيث وجد أن المرضى ذوي المصل الإيجابي وقصة الانتكاسات المتكررة لديهم

مستويات أعلى من الأضداد المصلية لحمات الـ HSV بالمقارنة مع الأفراد إيجابي المصل والتكرار

المنخفض ومستوى أقل من عامل التنخر الورمي γ .^[16]



شكل رقم (6) تظهر إعادة تنشيط الفيروس من العقد العصبية [16]

(6)-الإصابة الأولية Primary Infection

يسمى الدخول الأول للحمى الراشحة الـ (Hsv-1) بالإصابة الأولية [27]، وتكون عادةً مسؤولةً عن هذه الإصابة.

تحدث الإصابة الأولية من خلال التماس مع إصابة حثئية ولاسيما التنشيط منها أو من خلال التماس مع سوائل الجسم المصاب مثل (اللعاب ، المفرزات التناسلية) وذلك عبر جروح صغيرة في الظهارة أو من خلال جلد محكوك أو مجروح أو متشقق، وتكون العدوى الأولى في الغشاء المخاطي الفموي. [28]

تتراوح فترة الحضانة من (2-20) يوماً ويعتمد ذلك على موقع الإصابة ونوع الحمى الراشحة [29] ، تكون الإصابة الأولية تحت سريرية ويمكن أن تمر دون أن تلاحظ ، أشارت بعض الدراسات إلى أن (10-12%) فقط من الأطفال كانت إصاباتهم شديدة بما فيه الكفاية ليتذكرها الطفل أو الوالدين. [30]

وأشارت بعضها إلى أن (25-30 %) فقط من الأطفال المصابين لديهم علامات سريرية. [31]

يسبب الخمج الأولي بالحمى الراشحة إصابات لثوية فموية حثئية مبكرة (PHGS) تكون غير عرضية أو طفيفة.

يظهر التهاب اللثة الحلئي الأولي على اللسان، الشفتين، اللثة، المخاطية الدهليزية، والحنك الصلب والرخو.

تتظاهر الآفات الفموية كحويصلات بقطر (1-3 مم)، و تتفجر بسرعة لتصبح قرحات سطحية مؤلمة صغيرة وعادة قرحات غير نظامية، مغطاة بغشاء كاذب رمادي مصفر ومحاطة بهالة حمامية، تشفى القرحات تدريجياً خلال (10-14 يوم) [16]

- تكون عادة المظاهر السريرية المرافقة للإصابة الأولية أشد مما هي عليه في الإصابات الناكسة، وتكون الهجمة الفيروسية أكثر شدة عند ظهور الحويصلات الأولية، وقد يعكس هذا أن كمية الفيروسات ليس لها علاقة بشدة الهجمة [32]، قد تتواجد المظاهر الآتية مرافقة للإصابة الأولية: حمى، خمول، فقدان شهية، زيادة إفراز اللعاب، قد يكون هناك تهيج، صداع، التهاب عقد لمفية رقبية ثنائي الجانب. [16]

وقد تحدث صعوبة بلع حيث يكون الأطفال غير قادرين على البلع بسبب الألم المرافق [16].

قد يؤثر (PHGS) على التسنين (Teething) [33]، قد يترافق (PHGS) عند البالغين بالتهاب بلعوم ولوزات، أو التهاب بلعوم فقط، [16] ولكن بقي هذا الأمر جدلي. [34]

أما الانحسار اللثوي فهو شكوى نادرة مصاحبة لهذا المرض، حيث تم عزل مستضدات لـ HSV-1 في الخلايا الظهارية الأخدودية للثة السليمة سريرياً. [16]، وقد اقترح هذا الأمر أن يكون الأخدود اللثوي مستودع للتكاثر، والكمون الحموي وربما يفسر هذا حدوث الإصابة بـ HSV-1 نتيجة الرضوض المرافقة للمعالجة السينية [35]، والتي تتظاهر بعد 24-48 ساعة بعد المعالجات السينية [28].

(7) - الإصابات الحثئية الشفوية الناكسة Relapse Herpes Labialis Infections

تكون الإصابات الناكسة شائعة ومتكررة ويختلف تكرار ظهور مثل الإصابات بنسبة كبيرة من 2-3 مرات في السنة^[35]، إلى أكثر من 12 مرة في السنة^[36]، كما تختلف المدة بين كل ظهور ما بين عدة أسابيع إلى عدة شهور^[16]، وتكون الهجمات الحموية عادة أكبر عند المرضى المنقوصي المناعة (تقريباً بنسبة 38 %)، أو عند المرضى الذين يخضعون لجراحة فموية (20%).^[16]

كما ينقص النكس بعد عمر الـ35 سنة والسبب غير معروف^[6].

تظهر الأعراض السريرية عند (20-40 %) من المرضى إيجابي المصل بـ HSV^[35-16-6]. فعندما تحدث العدوى الأولية، تحدث مجموعة الأحداث السابقة الذكر داخل الجسم .

تكون مرحلة الكمون غير عرضية^[16] [23] .

أما في مرحلة التحفيز الحموي فيعاني المريض من الإحساس بمجموعة من العوامل المنذرة وهي: حس تنميل، حكة، حرق، تورم، نمل والتي تنتج عن تكاثر الحمات في نهايات العصب الحسي^[17] [16] [6]

تعتبر الأعراض والعلامات المميزة للحلأ الشفوي ناجمة عن تكاثر الحمات وإصابة الخلايا الظهارية، وتظهر عادة في مكان الإصابة الأولية أو في مناطق تشريحية مجاورة^[35].

عندما تتكاثر الحمات الراشحة في الخلايا الظهارية تعمل على حل وتدمير الخلايا الظهارية فيتشكل حويصل يحتوي على الحمات المتحررة وهو أول شكل مرئي ملاحظ للإصابات الحثئية الفموية الوجهية، و تشاهد هذه الحويصلات على الشفاه في منطقة اتصال الغشاء المخاطي والجلد المغطي للشفاه وذلك في 90 % من مجمل الإصابات الناكسة أو على قبة الحنك وذلك بنسبة 5 % من الإصابات، أو داخل الأنف. وتنتج السوائل التي تملأ الحويصل من التفاعل المناعي والحمامي المصاحبين لتكاثر الحمات، ويساعد توسع الأوعية الدموية في المنطقة على تجمع السوائل وهجرة الخلايا المناعية إلى الحويصلات^[10].

- تكون الأعراض المرافقة في حال الإصابات الناكسة أقل منها مما هي عليه في الإصابة الأولية^[1]، وتختلف هذه الأعراض بشكل كبير جداً فهي تتراوح ما بين وجود الأعراض المنذرة فقط بدون تطور الحويصلات المرئية إلى تطور أمراض شديدة على الشفاه والحدود ممتدة إلى الأعناق مثل الأكزيما الحلئية^[6].

قد تتواجد الأعراض التالية في الإصابات الحلئية الناكسة: [16] [35]

1- حمى أو برودة موضعية أو جهازية ، قد تكونان من الأعراض الجهازية المبكرة، ولكنه ليس أمراً حتمياً.

2- صداع.

3- ألم عضلي .

4- وقد يحدث الألم قبل ظهور الإصابة.

5- وقد تحدث أعراض مثل التذمر.

6- قد تحدث زيادة في الإلحاح ،وربما يتواجد بخر فم.

7- قد تصاحب الحالة وبشكل نادر جداً صعوبة في البلع، نقص في السمع.

8- مثيرات الحلا البسيط الشفوي الناكس Triggers of Recurrent Herpes Labial Infection

تقسم هذه المثيرات إلى داخلية وخارجية: [1-6-16-17]

العوامل الداخلية:

- الحمى.

- المرض .

-الطمث .

- التعب.

- نقص الحديد.
- الإنتانات الصغيرة.
- الإنتانات الوجهية.
- الانزعاج المعدي المعوي.
- الحمل.
- وجود حمات أخرى مثل (حمات الأنفلونزا).

العوامل الخارجية:

- التبريد.
- الضغوط النفسية.
- جفاف الشفتين.
- التفاعلات التحسسية (التحسس من الطعام) .
- الأذيات الفيزيائية .
- المعالجات السنية.
- البرد العام .
- تثبيط المناعة والمعالجة الكيماوية .
- الجراحة الفموية والوجهية .

أما العوامل الخارجية المؤثرة فيمكن السيطرة عليها من خلال تغيير نمط الحياة أو تطبيق عوامل حماية مناسبة [1] [16] .

وكننتيجة لذلك يجب معرفة هذه العوامل ومعالجتها، حيث أن منع أي من هذه العوامل المثيرة سوف ينقص بشكل واضح انتشار الحلأ الشفوي على سبيل المثال:

- إن تطبيق مرطب الشفاه يمنع إجهاد الخلايا المصابة وبالتالي يمنع ظهور الإصابة، وإذا حدث وظهرت الآفة فإنها تبقى الجلد مرطباً وتمنع تشققه، حيث أن الشقوق تزيد من فرص وجود إصابة جرثومية ثانوية وبالتالي يطول زمن الشفاء.

- يجب عدم استخدام المنتجات الحاوية على مواد مقبضة لمعالجة الحلأ الشفوي لأنها تعمل على زيادة التجفاف والتشقق.

- تعمل الأشعة فوق البنفسجية على إعادة تنشيط حمات الـ HSV-1 ، لذلك فإن التطبيق المتكرر

للمنتجات الواقية للشمس، (SPF15) يعمل على منع ظهور الـ (Cold Sores) على الشفاه والوجه،

بالإضافة إلى أن ارتداء قبعة ذات حافة عريضة قد يساعد في الحماية من أشعة الشمس.^[37]

الفصل الثاني

المراحل السريرية للحلأ الشفوي الناكس

The stages of relapse Herpes Labialis

1- المراحل السريرية التي يمر بها الحلأ البسيط الشفوي:

0- مرحلة الأعراض المنذرة: Prodrome Symptoms Stage

توجد الأعراض المنذرة عند أكثر من 60 % من المرضى ، وذلك قبل ظهور الآفة سريرياً^[6]

وتشمل هذه الأعراض : الألم ، حس الحرق ، التتميل ، التخريش ، والحكة وذلك في المكان الذي سوف تظهر

فيه الحويصلات^[6] ^[16].

مدة هذه المرحلة قصيرة أقل من 24 ساعة ، ولا تكون في 25 % من الإصابات الناكسة^[6] ، ولا في

الإصابات غير الكلاسيكية^[32].

يشعر حوالي 25 % من المرضى بهذه الأعراض ولا يتطور المرض لديهم إلى المرحلة الثانية، حيث

تختفي هذه الأعراض فجأة ويعود ذلك إلى:

a- تخريب الجهاز المناعي للحمات الراشحة.

b- تكون نسبة تكاثر الحمات قليلة (بسبب ضعف العوامل المحرضة).

c - تداخل دوائي مبكر.

d- وجود عوامل أخرى تؤثر على تفاعل حمات / مضيف^[35].

1- مرحلة الحمامي : Erythema Stage

تتظاهر باحمرار الجلد الناتج عن توسع الأوعية الدموية في المنطقة، مدة هذه المرحلة (1-24 ساعة)^[16].

2- مرحلة الحطاطة: Papule Stages

وتكون بعد ساعات قليلة من المرحلة السابقة، تظهر فيها حطاطات صغيرة صفراء على الحافة القرمزية للشفة، وتمتد إلى الجلد المحيط، تكون في البداية مملوءة بسائل مصلي صافي، ومحاطة بهالة حمراء. تستمر هذه المرحلة (1-2 أيام) [16].

3- مرحلة الحويصل : Vesicle Stage

تتطور الحطاطات السابقة وبسرعة إلى حويصلات صغيرة يبلغ محيطها من (1-3 مم)، تكون مجاورات الحويصل في البداية منتفخة وحمراء بسبب الوذمة الموضعية و التوسع الشعري . وتكون العقد اللمفاوية الرقبية في الجهة الموافقة منتبجة ومجسوسة وذلك بسبب الاستجابة الإلتهابية للإنتان.

قد تتحد عدة حويصلات مع بعضها لتشكل حويصل أكبر وتبقى كذلك عدة ساعات قبل أن تنفجر. تستمر هذه المرحلة (1-3 أيام) [28].

4- مرحلة القشرة الطرية : Soft Crust

في ذلك الوقت من المفترض أن تظهر الإصابة بلون أصفر، وتبدأ قشور خارجية بالتكون وتكون صعبة النزع وذات حواف حمراء، تستمر هذه المرحلة (1-3 أيام) [28].

5- مرحلة القشرة القاسية : Hard Crust

تتشكل قشرة قاسية فوق الحويصلات الناضجة، وتبقى كذلك لمدة 5-6 أيام [28].

6- مرحلة إعادة تكوين الظهارة : Re-epithelialization Stage

وتستمر لمدة 2-3 أيام، حيث يبدأ الجلد بالتقشر، قد يشاهد بقايا احمرار والتهاب في المنطقة، وقد يشاهد الجلد متهيجاً أو متشققاً.

يبقى لون الشفاء في هذه المرحلة غير طبيعي، ونستطيع اعتبار أن الآفة قد شفيت [35].

7- مرحلة الجلد السليم : Normal Skin

اختفاء كامل لأعراض وعلامات المرض، ولا يمكن تمييز الجلد عن مجاوراته^[35].

ملاحظات هامة:

- ✓ تبدو الشفة متورمة ومشوهة خلال المراحل السابقة بسبب الالتهاب والوذمة المرافقة^[32]
- ✓ تكون الفترة من ظهور الحويصلات حتى تكون القشور الخارجية معدية بكاملها، ويجب أن يأخذ المريض احتياطاته لمنع انتقال العدوى إلى مناطق أخرى في الجسم أو إلى أشخاص آخرين^[32]، وخاصة في مرحلة الحويصلات حيث تبقى الحمات نشيطة، فقد تم عزل (HSV-DNA) في لعاب 90% ومصل 70% من المرضى خلال المرحلة الحادة من الإصابة^[38].
- ✓ عادةً تبقى الآفات من 7-10 أيام، وربما تستمر حتى 3-4 أسابيع.
- ✓ عندما تستمر الآفات أكثر من أسبوعين يجب إجراء تقييم طبي للتأكد من أنها ليست حالة خطيرة.
- ✓ يمكن أن يستمر الألم بعد شفاء الجلد.
- ✓ قد تحدث أحياناً عدوى جرثومية ثانوية، وخاصة عندما تكون الآفات كبيرة، ونستدل على ذلك من وجود قيح تحت القشرة، وعند ذلك يجب إضافة الصادات الحيوية إلى خطة المعالجة، ولن تشف الحالة قبل أسبوعين^[35].

2- تصنيف الإصابات الحلئية الناكسة

تصنف الإصابات الحلئية الشفوية الناكسة إلى:

الإصابات التقليدية Classical Lesions:

هي الإصابات التي تكون مسبقة بالأعراض المنذرة، يعتقد أن هذه الإصابات تنتج من حمات راشحة مختبئة في العقدة، تتضاعف تلك الحمات عندما يحدث تنبيه، وتغادر الحمات العقدة عبر الأعصاب المحيطية مسببة حويصلات أكبر في أماكن خاصة من المخاطية. ويمكن أن تؤثر الحمات المتضاعفة في فروع أخرى من العصب مسببة آفات أكبر.

يستجيب هذا النمط من الإصابات للمعالجة الدوائية بسبب إمكانية تطبيق الدواء في أبكر وقت بسبب وجود الأعراض المنذرة [32].

الإصابات غير التقليدية Nonclassial Lesions :

وهي الإصابات التي لا تكون مسبقة بالأعراض المنذرة، يعتقد أن هذه الإصابات ناجمة عن الحمات الكامنة والمتوضعة على التشعبات العصبية للظهارة، تظهر مثل هذه الإصابات خلال 24-36 ساعة بعد تحريض الحمات الراشحة، وتسمى بالإصابات الفورية (Immediate lesions) وذلك لظهور الحطاطات أولاً .

تستغرق مدة الشفاء 14 يوماً، يستجيب هذا النمط من الإصابات بشكل أقل للمعالجة الدوائية ومن المفيد هنا تطبيق المعالجات الوقائية [32].

الفصل الثالث

الإختلاطات والأمراض المرافقة للحلأ الشفوي الناكس

Complications and Diseases associated with relapse Herpes Labialis

(1) الأمراض المرافقة للحلأ البسيط الشفوي الناكس:

1- الحمأى المتعددة الأشكال (EM) Erythema Multiform

تظهر عادة الحمأى المتعددة الأشكال بشكلها الـ (minor) بعد (أيام - أسابيع) من ظهور الحلأ الشفوي سريرياً^[39] ، حيث إن المشاركة بين الحمأى المتعددة الأشكال EM وحمات الـ HSV معروفة^[40].

- لقد تم اكتشاف مستضدات لحامات الـ HSV في الإصابات الجلدية والفموية المرافقة للحمأى المتعددة الأشكال^[40] ، على الرغم من أن هذه الحماات لم تشاهد بالمجهر الالكتروني^[41].

- لقد تم تحديد الـ (Interferon) المستحدث في حال الإصابة بحمات الـ HSV في 76% من الإصابات الجلدية بالحمأى المتعددة الأشكال المترافقة مع HSV-1 ، ولم تشاهد في الحمأى المسببة بالأدوية^[42].

2- داء بهجت (BD) Behcet's disease

داء بهجت (BD) هو اضطراب مناعي، محرض بعناصر غير إنتانية، وذلك عند الأشخاص المستعدين وراثياً (عندهم استعداد وراثي)^[43].

لقد تم عزل حمات الـ (HSV-1) من القرحات الفموية، و تم التعرف على (HSV-1- DNA) في لمفاويات ووحدات الدم المحيطي^[44] وفي القرحات التناسلية وذلك عند مرضى مصابين بداء بهجت، وتم تحديد حمات الـ HSV-1 في لعاب المرضى المصابين بداء بهجت^[45].

ولكن لم يثبت أن الأدوية المضادة للحمات هي طرق علاجية موثوق بها لمعالجة BD، إضافة إلى أن المرضى الذين يعانون من الأمراض الحلقية الشديدة لا يوجد عندهم مظاهر سريرية مهمة لـ BD [43].

3- شلل بل Bell's Palsy

اعتقد وجود علاقة بين شلل بل و حمات الـ HSV [46] ، وأن تنشيط حمات الـ HSV في عقدة غاسر قد يسبب شلل العصبون المحرك السفلي في العصب الوجهي [10] .

- لقد تم عزل حمات الـ (HSV-1) في لعاب 40 % من المرضى خلال المرحلة الحادة من المرض [47].

- وجدت دراسة واحدة فقط أن الـ acyclovir مع prednisone أفضل من الـ Placebo في تحسين شفاء الوظائف الحركية الوجهية لشلل بل [48].

2) الاختلاطات الأخرى المصاحبة للحلأ البسيط الشفوي الناكس:

Other Complications associated with relapse Herpes Labialis Infection:

- تعد الإصابة بحمات الحلأ البسيط السبب الوحيد المعروف لالتهاب الدماغ الحلئي (HSE) عند البالغين المقيمين في المناطق غير الاستوائية [49]، ويعتقد أنه يصيب حالة من كل مليون حالة في السنة وتعزى 90 % من الحالات إلى حمات الـ HSV-1. [50]

إن الآلية الإمراضية لالتهاب الدماغ الحلئي (HSE) لم تفهم بشكل جيد. ولكن يظن أن إصابة الدماغ تحدث بالدرجة الأولى من عدوى خارجية للحمات وانتقالها عن طريق عصبي/ مثل عصب مثلث التوائم أو العصب الشمي، يترافق الاعتلال العصبي عادة مع تنخر موضعي ويكون عادة غير متناظر. [49]

أما الاختلالات الدماغية المترافقة فتتضمن:

وذمة مخية، ارتفاع الضغط داخل الجمجمة، ونزف قد يساهم في حدوث الوفاة أو تعقيد الحالة، تغير

وانحلال في ألياف الكولاجين النمط الرابع البنية العظمى للقلب الوعائي العصبي.

إن وجود الأنزيمات المسؤولة عن انحلال القلب الوعائي العصبي والأنزيمات المساعدة في البناء في

التهاب الدماغ الحلئي يمكن أن تسبب أذية للجملة الوعائية في الجمجمة وتسهل تطوير مشاكل وعائية.

وقد ينتج ضرر عصبي من موت الخلية العصبية التالي لدخول الحمات. أو من تغيرات التهابية ووذمة

في الجمجمة تالية لاستجابة مناعية ناتجة عن الغزو الحموي.^[49]

يعالج التهاب السحايا الحلئي بالستيروئيدات المتبوعة بمعالجة بالأدوية المضادة للفيروس.^[49]

أما التهاب الكبد الإلتهابي فهو اختلاط حاد لكنه غير شائع ويكون عادة عند المرضى المنقوصي

المناعة.^[51]

تعد إصابات الـ HSV العصبية الانحياز (موجهة للعصب) نادرة وتشمل:

التهاب السحايا، سوء وظيفة النظام العصبي المستقل، التهاب النخاع الشوكي المستعرض، والتهاب الدماغ

والنخاع الشوكي.^[50]

الفصل الرابع

التشخيص والتشخيص التفريقي

1- التشخيص Diagnosis

يعتمد في تشخيص الإصابات الحلقية بشكل أساسي على القصة السريرية والأعراض والعلامات الموجودة. [6] [16]

تطلب الفحوص المخبرية عادة عندما تكون المظاهر السريرية شاذة وخاصة عند المرضى المنقوصي المناعة [16].

يمكن للعديد من الفحوصات أن تثبت التشخيص وخاصة التي تعتمد على زرع الخلايا والنسج، حالياً قد استبدلت هذه الفحوص بفحوص دقيقة وطرق حيوية خلوية أرخص ثمناً [16].

1- الفحوص الخلوية Cytology

يستخدم اختبار Papanicolau (pap) أو اختبار Tzanck لمعرفة التغيرات الخلوية في عينة مأخوذة من إصابات مشكوك بها.

- هذا الاختبار رخيص وربما يفيد عند المرضى ذوي الأمراض غير المهددة للحياة (غير خطيرة)، ولكنه غير نوعي وغير مفيد لتشخيص الأمراض الخطيرة كالتي تحدث عند حديثي الولادة - النساء الحوامل، والمرضى المكبوتين مناعياً أو الذين يعانون من التهاب الدماغ.

- دقة هذا الاختبار أقل من 60 %، على الرغم من أن دراسة واحدة فقط قدمت دقة تصل إلى 77%. [30]

2- زرع النسج Tissue Culture

من الطرق التقليدية لتحديد حمات الـ HSV-1، يتم عزل الحمات في النسج سواء بتحديد المستضدات التابعة لـ HSV-1، أو بعزل الحمات المدمرة للخلية، تتطلب هذه التقنية شروط ملائمة لنقل النسيج،

وزرع الحمات الحية والحفاظ عليها في بيئة مناسبة ،لذلك يحدث هذا الإجراء في المشفى حيث يسهل أخذ وتخزين وزرع الحمات والنسج [30].

نحصل على الحمات من مسحة قطنية للحويصلات الجديدة التي تحتوي على تركيز عالٍ من الحمات وذلك بعد 24 - 48 ساعة بعد العدوى ،لأن الحمات تحتاج المدة السابقة حتى يحدث تأثيرات مضرّة للخلايا. هذه التقنية أقل تكلفة من PCR وتعزل الحمات من النمط الأول فقط [30].

3- طرق الكشف المباشرة Direct detection methods

عندما يتطلب التشخيص تحديداً سريعاً لوجود HSV فعند ذلك قد يفيد التألق المناعي . تعد هذه الطريقة ضعيفة الحساسية ويمكن أن تعطي نتائج سلبية أو غير دقيقة، لذلك يجب أن تُرفق هذه الطريقة مع زرع النسج.

نحصل على العينة من خلال كشف قاعدة الآفة وإزالة الخلايا بأداة تطبق مباشرة على قاع الآفة ومن ثم توضع مباشرة على لوح زجاجي. [52]

4- تحديد الـ DNA الفيروسي Detection of viral DNA

يعتبر تفاعل سلسلة المماثرات (PCR) لحمات الحلاّ البسيط أكثر حساسية من زرع النسج وذلك لأنه يحدد حمات الـ HSV الموجودة في الحفرة الفموية.

على خلاف عملية زرع النسج وبعض طرق الكشف المباشرة، فإن الـ PCR لا يعتمد على وجود الحمات الحية أو على وجود خلايا مصابة، بالإضافة إلى أن الـ PCR هو البروتوكول المقبول كونه أكثر الطرق حساسية لتشخيص الحمات.

في الوقت الحالي يستطيع الـ PCR تحديد المطلوب في أقل وقت، بالإضافة إلى قدرته على تمييز الأنواع الفيروسية.

تعد اختبارات تضخيم الحمض النووي (NAT) من أهم الطرق لتشخيص حمات الـ HSV والتهاب السحايا الحلثي (Herpes meningitis). [16]

5- الطرق المصلية Serological methods

تتم الفحوص المصلية لتحديد إذا كانت الإصابة الحموية حديثة أم قديمة بواسطة طرق حساسة ومتعددة. على كل حال يمكن تحديد الإصابة الأولية بحمات الـ (HSV) بواسطة سلسلة اختبارات مخبرية. إن فحص الـ IgM لا تعطي تشخيصاً مصلياً نوعياً عند المرضى الذين يعانون من أعراض سريرية لهذه الحمات.

مع العلم أن الإصابات الحديثة بهذا الحمات لا تترافق دائماً مع إيجابية في ارتفاع مستوى الأجسام الضدية. [16]

2- التشخيص التفريقي Differential Diagnosis

يجب تفريق الحلا البسيط عن :

1- القرحة القلاعية (Aphtha)

يجب تفريق الإصابة الأولية للحلا البسيط عن القرحة القلاعية التي تحدث داخل الفم.

الحلا البسيط		القرحة القلاعية
الأعراض		
الألم	حاد	حاد
الحرارة	+	-
بخر الفم	+	-
الإلحاح	يتزايد	لم يلاحظ ازدياد

التذمر	+	-
أعراض أخرى	انتباج العقد اللمفية الرقبية	لايوجد تأثير على العقد اللمفية
المظهر	آفات رمادية محاطة بهالة حمراء قطرها 3مم أو أكثر	قرحات صفراء مبيضة محاطة بهالة حمراء بقطر 1-3 مم .
إمكانية العدوى	+	-
مدة الشفاء	14-10 يوم وتشفى مع تقشر	14- 10 يوم وتشفى بدون تقشر

جدول رقم(1) يبين التشخيص التفريقي بين الحلا البسيط والقرحة القلاعية. [16]

2- القرحة السرطانية Oral Cancers

تظهر القرحات السرطانية كقرحات فموية وتشمل أعراضها :

1- قرحة فموية لا تشفى.

2- وجود نزف في النسيج أو حول الفم .

3- انتباج في الحنك أو حول الفم .

4- إحساس بالخدر أو التنميل.

3- الإلتان الحموي شبيه كوسكاكي (COXSACKIE).

4- داء كثرة الوحيدات.

5- الحمى المتعددة الأشكال.

6- التهاب اللثة التموتي التقرحي (ANUG).

7- الحال النطاقي.

- عادة يلتبس الأمر بين (ANUG , PHGS) حيث أن الأخير نادراً ما يحدث عند الأطفال ذوي التغذية الجيدة، ونادراً ما تشاهد قرحات فموية، ويؤثر بشكل نموذجي على الحليمة بين السنية.^[16]

الفصل الخامس

المعالجة

1- معالجة الحلاّ البسيط

Management of primary herpetic gingivostomatitis أولاً: تدبير التهاب اللثة الحلئي الأولي

على الرغم من أن التهاب اللثة الحلئي ذاتي الشفاء، إلا أنه يعاني بعض الأشخاص من ألم حاد ويكونون غير قادرين على الأكل والشرب^[53].

لم تثبت كل الدراسات تأثير الأدوية المضادة للفيروسات على علاج هذا المرض^[53].

أفادت بعض الدراسات أن معلق الأسيكلوفير فعال في إنقاص مدة الأعراض عند الأطفال اليافعين^[54] ^[55].

وأشارت بعضها إلى أن تأثير الأسيكلوفير الوريدي و الفموي عند الأطفال أصغر من السننتين محدود وذلك بسبب قلة الحرائك الدوائية^[56] ^[57].

وأشارت بعضها إلى أن الـ (Famciclovir) و (valaciclovir) ربما يكونان فعالين في معالجة التهاب اللثة الحلئي الأولي^[30].

Management of recurrent HSV-1 infection ثانياً: معالجة الإصابات الحلئية الناكسة

1- المعالجة بأملاح الزنك Treatment by Zinc Salts

إن آلية عمل أملاح الزنك غير معروفة وتعتبر نوعاً ما جدلية، ولكن من المحتمل أن أملاح الزنك تثبط تكاثر DNA الحموي^[58].

أشارت الدراسات الحديثة أنه من المحتمل أن أملاح الزنك ترتبط مع مواقع الربط الحموية مانعة بذلك الحمات من الارتباط بالخلية^[59].

تستعمل أملاح الزنك بتركيز (0.5 % W\W)^[60] ويسبب التركيز العالي من الزنك تهيج في الجلد^[61].

لا تخترق أملاح الزنك الجلد بالحد الذي يمكنه من الدخول إلى مجرى الدم^[61].

ربما يسبب استخدام أملاح الزنك على مثل هذه الإصابات جفاف الجلد وتقشره وبالتالي يزيد من احتمالية حدوث عدوى جرثومية ثانوية^[61] .

2- المعالجة بالـ Docosanol Treatment by Docosanol

أظهرت التجارب المخبرية أن الـ Docosanol يثبط الانشطار بين الغشاء البلاسمي للخلية الهدف وبين غلاف حمات الـ HSV ، وبالتالي توقف دخول الحمات إلى الخلية ولكن لم تعرف بعد هذه الآلية^[62] . أثبتت إحدى الدراسات أن الـ Docosanol يسرع الشفاء و ينقص فترة الألم^[63] . بينما وجدت دراسة أخرى أن الـ Docosanol لم يظهر فعالية علاجية مقارنة بالبلاسيبو^[64] .

3- المعالجة بالأسبرين Treatment by Aspirin

لم تثبت الدراسات فائدة الأسبرين في معالجة الحلا الشفوي الناكس^[65] .

4- المعالجة بالليزر Treatment by Laser

*استخدامات الليزر في معالجة الحلا البسيط الشفوي الناكس

Laser in treatment Recurrent Herpes Labial

- طبق العالم (Frederick M وزملاؤه) في عام 2000م ليزر Nd-YAG لمعالجة الحلا البسيط الشفوي، حيث شملت العينة 14 مريض ذكور وإناث تراوحت أعمارهم من 9-64 سنة، وتم تطبيق الليزر على بعد (2-3 مم) من الإصابة وطاقة (2 واط)، وكانت نسبة التردد (20 نبضة بالدقيقة) ، وكان زمن التطبيق (4 دقائق) ، ولمرة واحدة وكانت النتائج كالتالي :

ساعد الليزر بتسريع الشفاء بنسبة 43% . والتخلص من الألم بنسبة 100% خلال الـ 24 ساعة الأولى بعد المعالجة، بينما ساعد الليزر في منع النكس بنسبة 38% خلال الستة أشهر التي تم مراقبة المرضى فيها^[66] .

- و في عام 2005 قام Arturo و زملاؤه في سان باولو بدراسة استخدمت ليزر Ga-al-As بطول موجي 670 نانومتر بطاقة 1.2-2.4 جول ، لمعالجة آفات الحلا البسيط الشفوي، وتمت مقارنة المعالجة الليزرية مع المعالجات الدوائية التقليدية، حيث تناولت الدراسة عينة من 232 مريضاً مصاباً بالحلا الشفوي تم تقسيمهم إلى مجموعتين، المجموعة الأولى تلقت معالجة دوائية بالـ Acyclovir ومجموعة تلقت المعالجة الليزرية، وكانت النتائج حدوث الشفاء في المعالجة الليزرية خلال 3-4 أيام، بينما كان الشفاء بالمعالجة الدوائية خلال 4-6 أيام. [67]

- وقارن العالم (GONZALEZ وزملاؤه) عام 2008م تأثير الليزر المنخفض الطاقة مع الأسيكلوفير، ووجدوا أن الليزر المنخفض الطاقة كان أفضل في تسريع الشفاء من المعالجة التقليدية بالأسيكلوفير. [68]

5-المعالجة بالأوزون Therapy by Ozone

- في دراسة قام بها (Mattassi et al) لمعالجة الحلا البسيط الشفوي والأمراض الحلقية ، حيث تم حقن المرضى بمزيج من الأوزون و الأوكسجين (نسبة الأوزون 20 غاما في كل cc) عضلياً و يومياً حتى يتم الشفاء .

وكانت النتائج اختفاء الحويصلات بعد 1-2 يوم، وتقصير مدة الشفاء الكلية، حيث لوحظ الشفاء التام بعد 1-5 حقن، أي خلال (1-5 أيام) ودون وجود أعراض جانبية. [69] .

6- المعالجة بالمضادات الفيروسية Treatment by Anti Virus

وسعت الأدوية المضادة للفيروس خيارات المعالجة، ومكنت من علاج الكثير من الحالات التي كانت تعتبر مميتة، وفتحت أبواب الأمل لكثير من الأطباء و المرضى .

***المعالجة بالاسكلوفير Treatment by Acyclovir**

سوف يتم شرحها بالتفصيل في الفصل السادس.

7 المعالجة باستخدام مضادات الأكسدة:

سوف يتم شرحها بالتفصيل في الفصل السابع.

الفصل السادس

الأسكلوفير

- المعالجة بالأسكلوفير Treatment with Acyclovir

الأسكلوفير مادة دوائية جيدة التحمل وآمنة، يعتبر من الأدوية المضادة للفيروسات الفعالة والرخيصة الثمن مقارنة بالأدوية الأخرى [1].

- نصف عمره الحيوي (2.5) ساعة [53]، يخترق الدواء أنسجة الجسم بما فيها الدماغ ويعبر المشيمة [1].

- سميته نادرة الحدوث ولكن قد يسبب تنخراً كلوياً حاداً عند المرضى الذين يعانون من التجفاف أو الفشل الكلوي لذلك يجب تعديل الجرعة عند هؤلاء المرضى [1]، ويمكن أن يسبب سمية عصبية عند الاستخدام الزائد [1] [53].

- أما التوافر الحيوي فنسبته 15-21 % [53] ويمكن زيادته عن طريق الاستخدام الوريدي [1].

- أما نسبة الامتصاص فتبلغ 10-20 % عندما يؤخذ بالطريق الفموي، ويكون أكثر عند الاستخدام الوريدي، ويكون امتصاصه عند الاستخدام الموضعي محدود ويكون أفضل عند استخدام الكريم من المرهم [1].

1- استطببات الأسكلوفير : Indications and Usage

● الاستعمال غير المعوي: [1] [70] Parental Usage

- 1- معالجة الإصابات الأولية والناكسة من الإصابات الجلدية والفموية لحلمات الحلا البسيط والحلا النطاقي وذلك عند المرضى المنقوصي المناعة.
- 2- معالجة التهاب الدماغ الحلئي.
- 3- معالجة حالات الإصابة الأولية الشديدة للحلا التناسلي.

4- معالجة حالات الحلاّ الولادي .

● الاستعمال الفموي :^[1]^[70] Oral Usage

1- معالجة حالات الإصابة الأولية و الناكسة للحلاّ التناسلي عند بعض المرضى .

2- معالجة الحالات الحادة للحلاّ النطاقي وجدي الماء.

● الاستعمال الموضعي :^[1]^[70] Topical Usage

1- معالجة حالات الإصابة الأولية للحلاّ التناسلي، والحالات الحثئية الجلدية غير المهددة للحياة عند

المرضى المنقوصي المناعة .(مرهم)

2- معالجة حالات الحلاّ البسيط الشفوي .(كريم)

2- آلية العمل : Principle of the work

بعد دخول الأسيكلوفير إلى داخل الخلية الفيروسية يتحول بعملية الفسفرة إلى شكله الفعال وذلك بواسطة أنزيم Thymidine Kinase (TK) الفيروسي فيتحوّل إلى الأسيكلوفير الأحادي الفوسفات (Acyclovir-MP)، بعد ذلك وبواسطة الأنزيمات الخلوية تستمر عمليات الفسفرة فيتحوّل الأسيكلوفير الأحادي الفوسفات إلى أسيكلوفير ثنائي الفوسفات (Acyclovir-DP) وبعد ذلك يتحوّل المركب الأخير إلى أسيكلوفير ثلاثي الفوسفات (Acyclovir-TP) ربما يعمل هذا المركب الأخير على :
تنشيط تصنيع الـ DNA الفيروسي، كما أنه يتنافس مع النيكلوتيدات الفيروسية للاندماج مع سلسلة الـ DNA الفيروسية وعندما يندمج مع هذه السلسلة فإنه يوقف تصنيع السلسلة وبالتالي يثبط التكاثر الفيروسي .
إن تنشيط سلسلة الـ DNA يتم بطرق مختلفة:

1- تنشيط مباشر لتماثر الـ DNA وذلك بالتنافس مع النيكلوتيدات الثلاثية الفوسفات الطبيعية .

2- إنهاء سلسلة الـ DNA الفيروسية المتكاثرة .

3- تحطيم أطراف الـ DNA بعد اندماج النكلوتيد غير الطبيعي مع السلسلة .

إن ألفة الأسيكلوفير تجاه الـ (TK) الموجود داخل الخلايا الفيروسية أكثر بـ 200 مرة من ألفته تجاه الـ (TK) الموجود داخل خلايا الإنسان لذلك فإن فسفرة الأسيكلوفير من قبل الخلايا البشرية تحدث بنسبة قليلة جداً ، لذلك فإن الألفة الانتقائية العالية تجاه الأنزيمات الفيروسية تجعل الأسيكلوفير يتركز ويتفعل داخل الخلايا الفيروسية .^[70]

3- استخدامات خاصة للدواء Special Uses

1- عند مرضى الفشل الكلوي : كما ذكر سابقاً.

2- عند المسنين : - يجب تعديل الجرعة عند المسنين بسبب زيادة تركيزه في البلازما [70].

4- التأثيرات الجانبية: Side Effects

قد تسبب المعالجة بالأسيكلوفير آثاراً جانبيةً قد تستدعي الاتصال بالطبيب أو دخول المشفى في حالات أخرى منها [1] [70]:

1- إضطرابات معوية

2- ارتفاع الحرارة والتهاب حنجرة

3-التقيؤ

4- نزف غير عادي ومؤلم

5-الإسهال

6- إسهال دموي

7-الدوار

8- وجود دم في البول

9-التعب

10- تبول ناقص

11-الهيلاج

12- صداع

13-الألم ، خصوصاً في المفصل

14- هلوسة

15-فقدان الشعر

16 - التشويش

17- تغيرات في الرؤية

18- السلوك العدواني

19- شرى

20- تنميل وحس حرقه في الأيدي و

الأقدام

21- طفح أو بثور

22- عدم القدرة على تحريك الجسم بشكل

مؤقت

23- حكة

24- اهتزاز غير مسيطر عليه في أجزاء

من الجسم

25- صعوبة في البلع أو التنفس

26 - بحة الصوت

27- تسرع في نبضات القلب

28- شحوب في الوجه

29- صعوبة في النوم

30- نوبات صرع

31- ضعف عام

32- فقدان الوعي

33- وذمة في الوجه، الحنجرة، اللسان، الشفاه، الأيدي، الأقدام، الكواحل.

الفصل السابع

المؤكسدات و مضادات الأكسدة

1-الإجهاد التأكسدي: oxidative stress

يعرف الإجهاد التأكسدي في النظام البيولوجي على أنه اختلال في التوازن بين مضادات الأكسدة و مولدات الأكسدة، هذا الاختلال راجع إلى الإنتاج المفرط لمولدات الأكسدة و / أو نقص في مضادات الأكسدة [71].

تسبب الجزيئات المؤكسدة أضرار خلوية ونسجية غالباً غير عكسية. [72]

2-المؤكسدات:

تعرف الجذور الحرة بأنها أنواع كيميائية (ذرات أو جزيئات) تملك إلكترون حر أو أكثر في المدار الخارجي، وجود إلكترون حر يجعل هذه الأنواع غير مستقرة و أكثر نشاط مع نصف عمر قصير [73]. تنتج الخلايا المؤكسدات بتركيز منخفضة خلال العمليات الأيضية ويكون هذا الإنتاج مراقب بواسطة جهاز دفاعي مضاد للأكسدة. [74]

كثير من التفاعلات البيولوجية التي تقوم بأكسدة مواد التفاعل يكون فيها الأكسجين الجزيئي هو المستقبل النهائي للإلكترونات، الذي يدخل في تشكيل الأنواع الأكسجينية النشطة (ROS) Reactive Oxygen Species التي يمكن أن تكون جذرية أو غير جذرية [75].

2-1- أهم الأنواع الأكسجينية النشطة (ROS):

✓ جذر فوق الأكسيد ($O_2^{\bullet-}$): Superoxide anion

يعتبر جذر فوق الأوكسجين طليعة العملية التأكسدية داخل الخلية، إذ يمكنه التحول إلى أنواع أكسجينية أخرى، حيث ينتج هذا الجذر عن الإرجاع الأحادي لجزيئة الأكسجين عند استقبالها لإلكترون [76].

تقوم مجموعة من الأنظمة الخلوية الأنزيمية الإرجاعية بإنتاج $O_2^{\bullet-}$ ، حيث أن 4 % من الأكسجين الموجود داخل الميتوكوندريا يتحول إلى $O_2^{\bullet-}$ و 20 % يطرح خارج الخلية. [77]

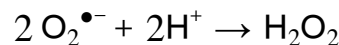
✓ الأكسجين الأحادي (1O_2) : Singlet oxygen

يعتبر الأكسجين الأحادي من الأنواع الأكسجينية غير الجذرية، يتميز بغياب إلكترون حر في المدار الخارجي و بمميزات تأكسدية عالية ينتج عن طريق التحفيز الضوئي. [78]

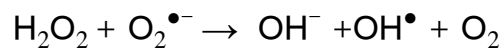
كما يمكن أن ينتج عن إجهاد تأكسدي محفز بواسطة تنشيط الخلايا البالعة الكبيرة (Macrophages) أو خلال عملية أكسدة الدهون، و يلحق الأكسجين الأحادي أضراراً خلوية بتفاعله مع الدهون و البروتينات و DNA وذلك حسب مواقع إنتاجه. [79]

✓ Hydrogen peroxide H_2O_2

ينتج هذا النوع عن عملية تطاير dismutation أيون $O_2^{\bullet-}$ بواسطة أنزيم SOD Super oxidizedismutase حسب التفاعل التالي : [80]



يعتبر H_2O_2 من الأنواع الأكسجينية الأكثر سمية، كما يمكن له أن يتحول إلى جذر $OH^{\bullet}$ عند وجود بعض أيونات المعادن (Cu^{+2}/Fe^{+2}) بتفاعله مع $O_2^{\bullet-}$ وفقاً لتفاعل Fenton حسب المعادلة [81]:



✓ الجذر $OH^{\bullet}$: Hydroxyl radical

يعتبر $OH^{\bullet}$ الأكثر نشاطاً و الأقل استقراراً من بين مجموعة الـ ROS ، حيث يملك نصف عمر صغير جداً يقدر بالنانو ثانية. [82]

يتفاعل $OH^{\bullet}$ بسهولة مع العديد من الجزيئات التي تكون قريبة منه خاصة الدهون حيث يعمل على إزالة أو إضافة الهيدروجين لروابط غير مشبعة، مما يؤدي إلى مضاعفة الأضرار و زيادة السمية الخلوية التي تحدثها الـ ROS بشكل كبير.^[83]

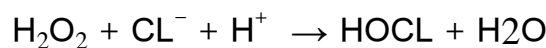
✓ أوكسيد النتريك ($NO^{\bullet}$) Nitric oxide

ينتج هذا الجذر عن طريق أكسدة L-arginine بواسطة أنزيم Nitric oxide synthase (NOS) بوجود الأكسجين في العديد من الأنواع الخلوية و الأعصاب. حيث يلعب دوراً في نقل الإشارة الخلوية، و في الدفاع ضد العضيات الدقيقة.^[84]

يمكن لجذر النتريك أن يتحد مع $O_2^{\bullet-}$ لإعطاء جذر peroxynitrite ($ONOO^-$) الذي يعتبر مؤكسد قوي جداً و عالي النشاط، و الذي بإمكانه أن يساهم في هدم الأنسجة في حالة الالتهابات المزمنة.^[85]

✓ Chloride hydroxyl (HOCL)

يقوم أنزيم Myeloperoxidase (MPO) الخلايا المتعادلة بأكسدة أيونات CL^- بوجود H_2O_2 لإنتاج جذر عالي النشاط و له قدرة عالية على قتل البكتيريا و الأحياء الدقيقة يدعى جذر HOCL الذي يمكن له أن يتفاعل مع $O_2^{\bullet-}$ لإعطاء جذر $OH^{\bullet}$ ^[86] وفق المعادلة:



2-2- مصادر الأنواع الأكسجينية النشطة:

تنتج الجذور الحرة بشكل مستمر من خلال آليات مختلفة:

أ- المصادر الداخلية:

تنتج الأنواع الأكسجينية النشطة داخل العضوية كآلية للحماية ضد الجزيئات الغريبة أو كجزء من نواتج العملية الأيضية عبر العديد من الآليات الموجودة داخل الجسم.^[74]

✓ الأغشية الميتوكوندرية:

تمثل المتقدرات المصدر الرئيسي للأنواع الأكسجينية النشطة في الخلايا، إذ تنتج حوالي 90% من ROS عبر الاستقلاب الخلوي و السلسلة التنفسية.^[87] يعتبر كل من المركبين:

NADH- ubiquinone oxidoreductase و ubiquinone-cyt c reductase من أنزيمات المتقدرات التي تنتج $O_2^{\bullet-}$ و H_2O_2 .^[88]

كما تقوم المتقدرات بإنتاج H_2O_2 و $OH^{\bullet}$ من خلال تحول $O_2^{\bullet-}$ و تفاعل Fenton.^[89]

يتحول حوالي 4 % من الأكسجين الموجود داخل المتقدرات إلى $O_2^{\bullet-}$ ، و تعتبر الأكسدة الذاتية لمادة ubisemiquinone أهم مصدر لـ $O_2^{\bullet-}$ في سلسلة نقل الإلكترونات في المتقدرات و ذلك عن طريق إرجاع ubiquinone وفق التفاعل:^[77]



✓ أنزيم NADPH oxidase

يتواجد هذا الأنزيم في العديد من الخلايا على مستوى الغشاء البلازمي، حيث يلعب دوراً أساسياً في الاستجابة المناعية ضد العضيات الدقيقة و ذلك بإنتاج كميات عالية من جذر $O_2^{\bullet-}$ وفق التفاعل^[75]:



كما يؤدي تنشيط الـ NADPH و MPO في الحالات الالتهابية إلى إنتاج جذر الـ HOCL.^[75]

✓ أنزيم Xanthine oxidoreductase (XOR)

يقوم أنزيم XOR بإنتاج $O_2^{\bullet-}$ و H_2O_2 خلال عملية تحويل الهيبوكزانثين إلى كزانثين و الكزانثين إلى حمض اليوريا، كما يقوم الـ XOR بإنتاج جذر الـ $NO^{\bullet}$ خلال عملية تحفيز إرجاع الـ Nitrates و الـ Nitrites إلى Nitrites و $NO^{\bullet}$ على التوالي.^[90]

✓ أنزيم Nitric oxide synthase (NOS)

يتواجد هذا الأنزيم في أنسجة الثدييات على ثلاثة أشكال هي:

neuronal nitric oxide synthase (nNOS)

endothelial nitric oxide synthase (eNOS)

inducible nitric oxide synthase (iNOS)

ينظم نشاط كل من (nNOS) و (eNOS) بواسطة التركيز الداخلي لأيونات الكالسيوم أو عن طريق الوسائط الالتهابية. [91]

تقوم تلك الأشكال الثلاث بتحفيز إنتاج جذر $\text{NO}^\bullet$ في العديد من الخلايا عن طريق أكسدة L-arginine أو إرجاع nitrites. [92]

✓ أنزيم Lipoxxygenase (LOX)

يمثل هذا الأنزيم مصدراً آخرًا للجذور الحرة في جدران الأوعية الدموية. [93] ، حيث يتدخل الـ 5-LOX في أكسدة الحموض الدسمة غير المشبعة لإعطاء مشتقات هيدروبيروكسيد الحموض الدسمة التي تعتبر سامة بالنسبة للخلايا، كما يتدخل في إنتاج أنواع أكسجينية أخرى عند تنشيط اللمفاويات البائية في المزارع الخلوية. [94]

ب- المصادر الخارجية:

يتعرض الكائن الحي لمختلف العوامل الخارجية التي يمكن أن تؤدي إلى تشكيل الجذور الحرة، حيث تتسبب الأشعة فوق البنفسجية في إنتاج $\text{O}_2^{\bullet-}$ و $\text{OH}^\bullet$ و O_2^1 . [95]

كما تؤدي أكسدة الأدوية و الكحول في مستوى الكبد إلى زيادة إنتاج الجذور الحرة. [96]

تدخل عدة سموم منتشرة في الغذاء و المحيط (التبغ، المبيدات، المواد المضافة للأغذية..) في إنتاج

الجذور الحرة عبر تنشيط الأنزيمات. [97]

تعتبر بعض المعادن مثل الكروم (Cr) و النحاس (Cu) و الفانديوم (V) محفزات قوية لتفاعلات الأكسدة وإنتاج الجذور الحرة. [98]

كما يمكن للمخدرات مثل الكوكايين أن تسبب أضرار تأكسدية على مستوى الجلد و ذلك بتنشيطها لأنزيمي XOR و NOS . [99]

3- تأثير الإجهاد التأكسدي على الجزيئات الداخلية:

إن الإنتاج المفرط للأنواع الأكسجينية و الجزيئات المؤكسدة يلحق أضرار بالجزيئات الحية و خاصة الليبيدات، بما في ذلك الكوليسترول الغشائي و الحموض الدسمة الحرة و الغشائية، [100] و البروتينات [101] و الـ DNA. [102]

✓ فوق أكسدة الليبيدات:

تحتوي الأغشية الخلوية على كميات كبيرة من البروتينات الدسمة، و فوسفوليبيدات غنية بالحموض الدسمة غير المشبعة، و التي تكون عرضة للجذور الحرة مؤدية إلى تشكل فوق أكسيد الليبيدات. [103] يمكن للبروتينات الليبيدية الجارية في الدم أو الفوسفوليبيدات الغشائية أن تتعرض للهجوم التأكسدي إذ ينتج عن ذلك الـ LDL المؤكسد الذي يُلتهَم من طرف البالعات، مشكلاً بذلك ترسبات ليبيدية تكون سبباً في الأمراض القلبية الوعائية. [104]

✓ أكسدة البروتينات:

تعتبر البروتينات من المكونات السائدة في الخلية لذلك فهي هدف من أهداف الجذور الحرة، إذ تطرأ عليها تغيرات جوهريّة من خلال تفاعلات الأكسدة التي تستهدف الحموض الأمينية. [101] تؤدي أكسدة البروتينات إلى حجب مجموعة الأمين المؤينة أو إظهار المناطق الكارهة للماء المركزية، يؤدي هذا التغيير إلى تشكل كتل بروتينية-ليبيدية تعرف بـ (اللييوفوسين lipofuscins) المميزة للأنسجة المسنة. [105]

كما أن البروتينات المتغيرة بالأكسدة تفقد نشاطها و خصائصها الحيوية و تصبح أكثر عرضة للتحلل بواسطة الأنزيمات الحالة للبروتينات. [106]

✓ أكسدة الـ DNA

تمثل المتقدرات المصدر الرئيسي للـ ROS و بالتالي فإن مكوناتها تكون أكثر عرضة للأكسدة بما فيها

DNA الميتاكوندري (حوالي 10 مرات أكثر من DNA النووي) [102]

من الأنواع الرئيسية للأضرار التأكسدية المحفزة بواسطة الـ ROS :

القواعد المؤكسدة، المواقع غير القاعدية، إضافة جزيئات بين ذراعي DNA ، و تكوين جسور

DNA- بروتين. [107]

4- علاقة الإجهاد التأكسدي بالأمراض:

إن التأثيرات التي تحدثها الجذور الحرة على العديد من الجزيئات الحية يمكن أن تؤدي إلى تغيرات في

شكل و وظيفة و نمو الخلية. [108]

إن الإجهاد التأكسدي مرتبط بظهور العديد من الأمراض كعامل محفز لها أو بالمضاعفات المطورة

لها. [72]

ترتبط معظم الأمراض المحفزة بواسطة الإجهاد التأكسدي بالسن، لأن الشيخوخة تخفض من الدفاع

المضاد للأكسدة و تزيد من إنتاج المتقدرات للجذور الحرة. [87]

-من بعض الأمراض المتعلقة بالإجهاد التأكسدي و الجذور الحرة:

السرطان: [109] أمراض القلب و الأوعية: [110] السكري: [111] الزهايمر، باركنسون: [112]

الالتهاب: [113] التهاب المفاصل: [114] الشيخوخة: [115] الحساسية: [116]

5- مضادات الأكسدة: Antioxidants

يطلق مصطلح مضادات الأكسدة على كل مادة أو مركب له فعالية ضد الأضرار التأكسدية، و يعمل على

تأخير أو الوقاية من فعل الجذور الحرة. تعمل مضادات الأكسدة على الحماية بعدة طرق إما بالتنشيط

المباشر لإنتاج ROS أو منع انتشارها أو هدمها. [117]

تستعمل الخلية العديد من الآليات المضادة للأكسدة، و تختلف طبيعة هذه الأنظمة المضادة للأكسدة حسب الأنسجة و النوع الخلوي و حسب تواجدتها في الوسط داخل و خارج الخلوي.^[117]

تقسم مضادات الأكسدة إلى أنظمة أنزيمية و أخرى غير أنزيمية.

1- مضادات الأكسدة الأنزيمية:

يملك الجسم العديد من الأنزيمات المضادة للأكسدة أهمها:

SOD و CAT و GPX.

✓ أنزيم Superoxide dismutase

يعتبر أنزيم SOD (EC 1.15.1.1) من الأنزيمات التي تدخل في إزالة النواتج السامة للاستقلاب الخلوي. فهو يقوم بإزالة الجذر $O_2^{\bullet-}$ و ذلك بتسريع معدل تحوله إلى H_2O_2 بمساعدة بعض المعادن مثل السيلينيوم و النحاس و الزنك.^[118]

✓ أنزيم Catalase

يتكون أنزيم CAT (EC 1.11.1.6) من أربع تحت وحدات، تحتوي كل وحدة على مجموعة هيم مرتبطة بالموقع النشط.^[119]

يوجد أنزيم CAT في أغلب الكائنات الحية و في كل أعضاء الجسم و يتركز خاصة في الكبد و كريات الدم الحمراء و الكليتين و بكميات قليلة في المخ و القلب و العضلات الهيكلية و المتقدرات.^[120]

يعمل أنزيم CAT على التخلص من H_2O_2 و ذلك بتحويله إلى H_2O و O_2 .^[119]

✓ أنزيم Glutathion peroxidase

ينتشر أنزيم GPX في العديد من الأنواع الخلوية و يتركز في المتقدرات، و يعتبر من أهم الأنظمة الأنزيمية المضادة للأكسدة، و ذلك لقدرته على إزاحة عدد من الجذور و الهيدروبيروكسيدات الناتجة عن أكسدة الكوليسترول و الحموض الدسمة.^[121]

2- مضادات الأكسدة غير الأنزيمية:

على عكس مضادات الأكسدة الأنزيمية، فإن معظم هذه المركبات لا تنتج من طرف العضوية و قد تأتي من الأغذية. تشمل هذه المركبات كل من الجزيئات الصغيرة مثل الفيتامينات Vit.C Vit.E و glutathione و Ubiquinone.^[122] كما يمكنها أن تكون داخلية المنشأ مثل المرافق الأنزيمي coenzyme Q و الميلاتونين و حمض اليوريا.^[123] تتميز مضادات الأكسدة الغير أنزيمية بأوزان جزيئية منخفضة و قدرة على الوقاية و / أو الحد من أضرار الإجهاد التأكسدي.^[124]

- الفيتامين C و الفيتامين E:

يقوم كل من Vit.C Vit.E بمساعدة النظام الدفاعي للجسم على إزالة سمية بعض المواد الكيميائية و ذلك عن طريق عملية الأكسدة و الإرجاع في الجسم.^[125] يمكن لـ Vit.C أن يقوم بإزاحة كل من $OH^\bullet$ و $O_2^{\bullet-}$ الناتجة عن الأيض الخلوي، كما يمكنه استقلاب المعادن و منع أكسدة الـ LDL.^[126] يعتبر α -tocopherol و المعروف باسم Vit.E من المركبات المضادة للأكسدة الذائبة في الدهون، و يتواجد على مستوى الأغشية و يثبط سلسلة تفاعلات فوق أكسدة الدهون.^[126] يتفاعل Vit.E مع الجذور الليبيدية و يمنع انتشارها، حيث يعمل على استقلاب هذه الجذور و يتحول بدوره إلى جذر حر و لكنه أقل نشاطاً من جذر البيروكسيل $LOO^\bullet$.^[127] يعمل Vit.C على رفع فعالية Vit.E من خلال إرجاع الجذر $\alpha-TO^\bullet$ إلى α -tocopherol.^[128]

الفصل الثامن

البوتوليد هيدروكسي تولوين

Butylated Hydroxy Toluene (BHT)

1- التعريف:

إن الـ BHT هو مضاد أكسدة صناعي يستخدم لمنع فساد (تزنخ rancidity) الأغذية الحاوية على المواد الدسمة وفي الزيوت. و كذلك قد يضاف للفيتامينات و خاصة المنحلة بالدسم لحمايتها من التأكسد. كما يستخدم في الصناعة في تحضير معظم الأكياس المصنوعة من البولي إيثيلين و المستخدمة في تعبئة الأغذية الساخنة، حيث يضاف إليها بعض المواد ومنها الـ BHT لتحسين صناعة البلاستيك و المطاط ومنع تأكسده. كذلك يستعمل الـ BHT في المجال الطبي كمضاد أكسدة للوقاية من تأثير الجذور الحرة، [129]

2- المستحضرات الغذائية وغير الغذائية الحاوية على الـ BHT:

يبين الجدول الآتي بعض الأغذية / المستحضرات غير الغذائية الحاوية على الـ BHT: [130]

الأغذية الحاوية على الـ BHT	المستحضرات الحاوية على الـ BHT
الخميرة الجافة - العلكة - خلأط الكيك -	-الورق المقوى
معلبات الحبوب- رقائق البطاطا- المنكهات	- منتجات البترول -البلاستيك و اللدائن
- الزيوت	- البولي إيثيلين(المستعمل في العزل و التغليف)
الصلصات- الحليب المجفف- الفواكه المجففة.	-الراتنجات و المطاط
- اللحوم المعلبة و منتجات الدواجن المعلبة.	-الشمع-زيوت التشحيم
- معلبات أغذية الحيوانات.	-المساحيق المضادة للفطور

- بعض الأدوية و المتممات الغذائية - مواد التجميل و العطور (أحمر الشفاه و ظل العيون). - الفرنيش و الدهان.	- مساحيق المشروبات المجففة
---	-----------------------------------

جدول (2) يبين بعض المواد الغذائية و غير الغذائية الحاوية على الـ BHT في تركيبها.

منذ عام 1947 وافقت كل من الـ FDA (Food And Drug Administration) إدارة الأغذية و الأدوية و (USDA) وزارة الزراعة في الولايات المتحدة على استخدام الـ BHT ضمن الأغذية بنسبة لا تتجاوز 0.02 من وزن المنتج و بحيث تكون الكمية اليومية المثالية الموصى بها هي حوالي 2 ملغ.

الـ BHT عبارة عن بلورات بيضاء صلبة لها رائحة الفينول لا يذوب في الماء ولكن يذوب في الكحول و يذوب بشدة في الأسيتون و الزيوت النباتية و هو مشتق من التولوين Toluene بإضافة P-cresol إلى Isobutylene 2- أو إلى Methyl Propane. لذلك قد يسمى بـ Butylated Para Cresol [129].

- يمتص الـ BHT بسرعة من الجهاز الهضمي و يتوزع داخل الجسم و يذوب بشدة في الدهون.

- يتم استقلابه في الكبد و يتم طرد جزء منه مع المؤيضات في البول و في العصارة الصفراوية.

3- فوائد و محاسن استخدام الـ BHT:

- وجدت الدراسات الإحصائية انخفاض في نسب السرطان المعوي في USA منذ أن دخل BHT إلى الصناعة الغذائية في عام 1947. وأظهرت دراسات على الحيوانات انخفاض في معدلات السرطان بسبب الخصائص المضادة للتأكسد و للجذور الحرة التي يمتلكها الـ BHT. [129]

- حيث وجدت دراسة أجريت على كلاب مصابة بـ ساركوما في العظام زيادة في عمر و تحسين صحة الكلاب المصابة بالمعالجة بالـ BHT. [131]

- يحسن استخدام الـ BHT من صحة و نضارة الجلد بشكل غير مباشر كونه يحافظ على الفيتامينات الهامة لصحة الجلد و يمنع تأكسدها مثل فيتامين E، A. [129]

- للـ BHT فعالية تجاه مجموعة من الفيروسات و بشكل خاص الفيروسات التي تحوي في بنيتها على الشحوم مثل فيروس الحلا HSV، [129]

- كذلك يؤثر الـ BHT على فيروس (CMV) الفيروس المضخم للخلايا و فيروس Semliki Forest virus [132]. حيث تم تعطيل الفيروس بنسب 99% للفيروس المضخم و 90% لفيروس غابة سيميليكي عند تركيز 40 ميكروغرام /مل من الـ BHT [132].

- و فيروس Newcastle disease virus (NDV) الذي يصيب الطيور و الأحصنة: حيث بقي الـ BHT من الإصابة به عند إضافته بنسب 0.01 % من وزن الغذاء. [133]

حيث يتم تعطيل هذا الفيروس بنسبة 92% عند تركيز 50 ميكروغرام/مل من الـ BHT. [129]

- يفيد الـ BHT في العلاج و الوقاية من التصلب العصيدي و الأمراض القلبية الوعائية. [134]

- بقي الـ BHT من أذية الـ DNA و بالتالي بقي من السرطانات. [135]

- يزيد التراكيز النسيجية للفيتامين E. [136]

- وجدت دراسة أجريت على الجرذان أن له أثر وقائي ضد بعض العيوب الولادية.^[137]

4- التأثيرات الجهازية و الآثار الجانبية للـ BHT:

- بينت إحدى الدراسات التي أجريت على الجرذان أن الكميات الكبيرة: 1600 - 3200 ملغ لكل 1 كيلو

غرام من وزن الجسم أدت إلى موت 50 % من الجرذان. أي ما يعادل ¼ إلى ½ باوند من الـ BHT

لشخص بوزن 70 كغ.^[129]

- لا توجد معلومات حول السمية الحادة للـ BHT في الجرعات الكبيرة لدى الإنسان، و كذلك لا توجد

دراسات حول الجرعة الدنيا السامة منه ، وكذلك الأمر حول الكمية التي تعبر الجلد إلى الدوران العام في

التطبيق الموضعي.^[129]

- دوار (عند تناوله على معدة فارغة) لذلك ينصح بتناوله مع الطعام أو قبل النوم.

- زيادة في نشاط أنزيمات الكبد و بالتالي نشاط أيضي متزايد في الكبد قد يؤدي إلى توسع طفيف في

الخلايا الكبدية، لذلك فإن المرضى ذوي المشاكل الكبدية لابد لهم من استخدامه تحت إشراف طبي و

إجراء مراقبة لوظائف الكبد في الجرعات 1000 - 2000 ملغ.^[129]

- ليس هناك دراسات حول سلامته عند الحوامل و لكن تقترح الدراسات بأنه لا يسبب عيوب ولادية.^[129]

- يتم طرح جزء من الـ BHT في حليب الموضع.^[129]

- لا بد من تجنبه لدى الكحوليين أو المباحدة بين تناوله و تناول الكحول.^[129]

- هناك تداخل دوائي بين الـ BHT و الـ phenytoin و Phenobarbital لذلك لابد من تعديل الجرعة

تحت إشراف طبي.^[129]

- قد يسبب ردود فعل تحسسية عند البعض شرى، جفاف، طفح جلدي و تقشر و هنا يجب تجنب

استخدامه، وقد يعود ذلك إلى وجود شوائب بين بلورات الـ BHT.^[138]

- هناك حالات مسجلة لشرى ناتج عن التحسس من الـ BHT الموجود في العلكة^[139]

- قد يسبب الـ BHT :

آلام مفصلية- التهابات أنفية- نعاس - صداع- مشاكل معدية - التهاب وعائي- وذمة وعائية عصبية

- زيادة وزن- ربو- فرط تعرق- مشاكل عينية.^[129]

- يسبب الـ BHT انخفاض في زمن البروترومبين لدى الجرذان و ذلك في التراكيز المنخفضة مثل

0.017% وذلك بعد مرور أسبوع واحد، و بعد مرور أربعة أسابيع فإن زمن البروترومبين لا ينخفض إلا

عند جرعات مثل 0.25% و 0.50% أي أن التأثير على تخثر الدم ينخفض باستمرار المعالجة، بالتالي

يوجد تداخل دوائي مع مضادات التخثر. ^{[140][129]}

5- آلية عمل الـ BHT:

اقترح العلماء إحدى طريقتين لتوضيح آلية عمل الـ BHT: ^[129]

1- إن الـ BHT يتلف / يخرب الغلاف الشحمي للفيروس تاركاً إياه عارياً و عرضة لهجوم النظام

المناعي في الجسم.

2- أن الـ BHT يزيل بروتينات ارتباط تلزم الفيروس للارتباط و اختراق الغشاء الخلوي.

6- طرق أخذ و جرعات الـ BHT: ^[129]

✓ الجرعة اليومية الموصى بها وفق WHO هي 0.50 mg / Kg .

✓ الجرعة المقترحة لمعالجة الحلاً تتراوح بين 250 - 2000 ملغ

✓ بالطريق الفموي: 250 ملغ ضمن كبسولات أو محلول في أي زيت نباتي مرة واحدة قبل النوم

مما يقلل من الشعور بالدوخة و يخفف من الأيض الكبدي للمستحضر. قد تضاعف الجرعة إلى

500 ملغ وصولاً إلى 1000 ملغ.

✓ موضعي بتراكيز 10 - 15 - 20 ملغ حيث يتم حله في مواد دسمة أو زيوت و يطبق جليداً .

7- وجود الـ BHT في الطبيعة:

بينت إحدى الدراسات الحديثة توافر الـ BHT في الطبيعة، حيث وجدت هذه الدراسة أن الـ BHT يُنتج من قبل أربع أنواع من phytoplankton العوالق النباتية في المياه العذبة. و تضم منها الطحالب الخضراء green alga و الزراقم cyanobacteria (نوع من بدائيات النواة).^[141]

و كذلك وُجد الـ BHT في نبتة الـ (Cytisus triflorus) المستخدمة في الطب الشعبي لمعالجة آلام البطن و شفاء الجروح و كمادة مرقئة و مضادة للفطور و مخفضة لضغط الدم.^[142]

أولاً - العينة: Sample

تألفت العينة من 60 مريضاً (ذكوراً وإناثاً) تم تقسيمهم إلى ثلاث مجموعات على النحو الآتي:

المجموعة الأولى: عينة شاهدة لا تخضع لأي معالجة وتضم 20 مريضاً .

المجموعة الثانية: تخضع للمعالجة الدوائية الموضعية باستخدام الـ Viramed cream وتضم 20 مريضاً .

المجموعة الثالثة: تخضع للمعالجة الدوائية الموضعية باستخدام الـ Vit C + BHT cream وتضم 20

مريضاً .

- صفات أفراد العينة

1- أن يكون الأفراد متمتعين بصحة عامة جيدة.

2- بعمر يتراوح بين 15 - 35 سنة.

3- لديهم تاريخ من الإصابة بالحلأ البسيط الشفوي على الأقل 3 مرات سنوياً.

4- أن تكون الإصابات من النمط التقليدي (Classical Lesions) .

5- ألا يكون قد مضى على ظهور الإصابة أكثر من 24 ساعة. (ضمن مرحلة الحمى)

6- لا يسمح للمريض خلال فترة المعالجة أن يستخدم أي أدوية (مضادة للالتهاب ، مضادة للفيروس ،

الستيروئيدات ،المسكنات) حتى يحدث الشفاء التام وفق المعيار المعتمد في البحث و هو تقشر الآفات،

و يعتبر وجود احمرار في المنطقة أو بقايا من القشرة الخارجية طبيعي في هذه المرحلة.

7- يمنع استخدام أي مستحضرات موضعية على مكان الإصابة مثل (مستحضرات التجميل ،مرطب الشفاه ،

الواقي الشمسي) حتى يحدث الشفاء التام.

8- تمنع الإثارة الموضعية للآفة أثناء مرحلة الأعراض المنذرة مثل (الحلاقة، الحك، جرح المنطقة.....) .

Materials and Methods.....

9- تم استبعاد الحالات التالية من أفراد العينة.

A- الحوامل والمرضعات

B- المرضى الذين تناولوا أدوية مضادة للفيروس خلال الأسابيع الأربعة السابقة للمعالجة.

C- المرضى الذين يعانون من الداء السكري .

D - الذين يعانون من إصابات جلدية تؤثر على سير الشفاء أو تتداخل مع نتائج الدراسة .

E- المرضى الذين تتكون لديهم ردود فعل تحسسية تجاه الدواء المستخدم.

ثانياً - المواد والأدوات المستخدمة في البحث

viramed cream -1

تم استخدام دواء (viramed)، وذلك بالشكل الصيدلاني (Cream) . وهو اسم تجاري لـ (Acyclovir)

متواجد ضمن عبوة (Tube) ذات سعة 5 غ تحوي ضمن كل 1 غ 50 ملغ أسيكلوفير .



شكل رقم (7) يبين صورة (viramed cream) المستخدم في الدراسة .

BHT cream -2

تم تركيب الـ (Vit C + BHT cream) بحيث كان تركيز المادة الفعالة 15% BHT.



شكل رقم (8) يبين صورة (BHT cream+ Vit C) المستخدم في الدراسة .

يبين الجدول الآتي مكونات الـ BHT cream:

المادة	النسبة المئوية	الوظيفة
Butylated Hydroxytoluene (BHT)	15.00	المادة الفعالة
Vitamin C	05.00	مادة فعالة
Glyceryl Monostearate أحادي ستيرات الغليسيريل (GMS)	15.00	مادة حالة للـ BHT (مرحلة الانحلال)
Myritol ® 318	15.00	مادة حالة للـ BHT

		(مرحلة الانحلال)
Eumulgin® HRE 40	02.00	مادة خافضة للتوتر السطحي
PEG 75 Lanolin	01.00	مادة خافضة للتوتر السطحي
Methylparaben	00.10	مادة حافظة
Propylparaben	00.01	مادة حافظة
Lemon Fragrance	00.10	مادة معطرة
Purified Water	46.79	المرحلة الشاردية

جدول رقم (3) يبين مكونات الـ (BHT cream)

طريقة تحضير الـ BHT cream :

- 1- تمت إضافة Myritol ® 318 إلى Glyceryl Monostearate و تم إذابتهما باستخدام السخان الكهربائي (electrical heater).
- 2- تم إخراج المزيج السابق من المسخن الكهربائي و من ثم تم حل الـ BHT ضمنه.
- 3- تم تسخين المزيج إلى الدرجة 50 °C. (مرحلة الانحلال)
- 4- تم تسخين الماء النقي Purified Water إلى الدرجة 70 °C. باستخدام السخان الكهربائي. ثم تم حل كل من Eumulgin® HRE 40 و PEG 75 Lanolin و Methylparaben و Propylparaben ضمنه.
- 5- تم إخراج المزيج السابق من السخان الكهربائي و تبريده إلى 50 °C.
- 6- تم حل Vitamin C في المزيج السابق. (المرحلة الشاردية)

Materials and Methods.....

7- تم وضع مزيج مرحلة الانحلال في خلاط خاص و من ثم تم إضافة المزيج الشاردي بسرعة إليه.

8- تم مزج الكريم حتى تمام تبريده إلى درجة حرارة الغرفة.

ثالثاً - الطرائق المستخدمة في البحث

تم اختيار المرضى بصورة عشوائية من مراجعي العيادات في كلية طب الأسنان، الموظفين في الكلية، الطلاب في الكلية .

وبعد التأكد من التاريخ المرضي للمرضى، وموافقته للمعايير المطلوبة لشمولهم في الدراسة، تمت مراحل البحث على النحو الآتي:

- 1- ملئ الاستمارة المخصصة للبحث من قبل الباحثة.
- 2- إجراء الفحص السريري وتم ذلك في عيادة أمراض الفم في كلية طب الأسنان بجامعة دمشق.
- 3- تم توزيع المرضى بالنسبة للمعالجات المدروسة بشكل عشوائي.
- 4- تمت المعالجة خلال الـ 24 ساعة الأولى من ظهور الإصابة (مرحلة الحمى) .
- 5- تم تقديم المعالجة وفقاً لما سيتم شرحه بالتفصيل فيما بعد.
- 6- طُلب من المريض مراجعة الباحثة كل يوم حتى تم الشفاء مهما بلغت مدة الشفاء.
- 7- يسجل كل يوم في البطاقة الخاصة بالمريض (مراحل سير المرض ، وسؤال المريض عن شدة الألم والتغيرات الحاصلة فيه مقارنة بالمرحلة السابقة).

Materials and Methods.....

- وفيما يلي الاستمارة الخاصة بالبحث :

جامعة دمشق

كلية طب الأسنان

قسم طب الفم

استمارة بحث علمي لنيل درجة الماجستير بعنوان :

دراسة مقارنة بين تأثير مضادات الأكسدة و الأسيكلوفير موضعياً في تسريع شفاء الآفات الحثبية الشفوية

إعداد الباحثة: صباح الشنواني

إشراف:

أ.د. عمار مشلح

المشرف المشارك:

أ.م.د. رشاد مراد

العينة: شاهدة Viramed cream : BHT+Vit C :

رقم الاستمارة : التاريخ:

اسم المريض :

العمر :

الجنس:

المهنة:

العنوان:

رقم الهاتف :موبايل:.....09...أرضي:.....

القصة المرضية :

- | | | |
|--|-----|----|
| هل تراجع طبيب عام ؟ | نعم | لا |
| هل تعاني من أي مرض عام ؟ | نعم | لا |
| هل تعاني من مشاكل معدية أو معوية ؟ | نعم | لا |
| هل تعاني من ضغوط نفسية أو مشاكل عاطفية ؟ | نعم | لا |
| هل أنت شخص متوتر أو عصبي ؟ | نعم | لا |
| هل تتناول أدوية مهدئة أو مضادات للاكتئاب ؟ | نعم | لا |
| هل تأخذ أي نوع من الأدوية؟ | نعم | لا |
| هل دخلت المشفى وأجريت عمليات جراحية ؟ | نعم | لا |
| ما نوع العمل الجراحي ؟ | | |
| هل تعاني من أمراض قلبية؟وما نوعها ؟ | نعم | لا |
| هل تعاني من اضطرابات دموية ؟ | نعم | لا |
| هل لديك اندفاعات جلدية ؟ | نعم | لا |
| للنساء :هل أنت حامل ؟ | نعم | لا |
| هل لديك اضطراب في الدورة الشهرية ؟ | نعم | لا |
| هل لديك مشاكل لم تذكر؟ | | |

Materials and Methods.....

كم مرة تصاب بالحلأ البسيط؟

موقع الإصابة:

شكل الآفة:

هل تصاحب الحالة أمراض أخرى ؟

ما هي ؟

كم مضى من الوقت على ظهور المرض؟

الفحص السريري

- 1- فحص الغشاء المخاطي؟.....
- 2- فحص اللثة؟.....
- 3- فحص قاع الفم؟.....
- 4- فحص اللسان؟.....
- 5- فحص الشفاه؟.....
- 6- فحص الغدد اللعابية؟.....
- 7- فحص البلعوم الفموي واللوزتين والشرع وقاع اللسان؟.....
- 8- فحص قبة الحنك؟.....
- 9- فحص العقد اللمفية؟.....

المشاهدة الأولى :

شدة الألم

Materials and Methods.....

<i>No pain</i>	----- <-- 10 cm. -->	<i>Pain as bad as possible</i>
-----------------------	-----------------------------	---------------------------------------

___ 0 = مم

___ 1 = 20-1 مم

___ 2 = 40-21 مم

___ 3 = 60-41 مم

___ 4 = 80-61 مم

___ 5 = 100-81 مم

الزيارة الثانية.....تاريخها.....

تقيم شدة الألم

تقييم الشفاء

ملاحظات أخرى :

الزيارة الثالثة.....تاريخها.....

تقيم شدة الألم

74المواد و الطرق

Materials and Methods.....

تقييم الشفاء

ملاحظات أخرى :

الزيارة الرابعة.....تاريخها.....

تقييم شدة الألم

مشعر الشفاء

ملاحظات أخرى :

الزيارة الخامسة.....تاريخها.....

تقييم شدة الألم

مشعر الشفاء

ملاحظات أخرى :

الزيارة السادسة.....تاريخها.....

تقييم شدة الألم

مشعر الشفاء

ملاحظات أخرى :

الزيارة السابعة.....تاريخها.....

تقيم شدة الألم

مشعر الشفاء

ملاحظات أخرى

مدة الشفاء الكلية:

1- المجموعة الشاهدة:

-لا تتلقى هذه المجموعة أي معالجة، وإنما يتم مراقبة أفراد هذه العينة يومياً ومراقبة سير المرض والشفاء والألم وفق المعايير المعتمدة في البحث.

طلب من المرضى عدم استخدام أي أدوية أو معالجات مهما كانت .

2- المجموعة المعالجة بالـ **Viramed cream**:

1- يتم تطبيق الدواء موضعياً على الآفة 5مرات يومياً بين فترات طولها أربع ساعات، ويستثنى من ذلك جرعة الليل.

2- يتم تطبيق طبقة رقيقة من الدواء بواسطة رأس قطني، أو بواسطة اليد و دون تدليك، وذلك بعد ارتداء القفازات الواقية منعاً لحدوث العدوى.

3- يستمر بتطبيق الدواء إلى أن يتم الشفاء وفق المعيار المعتمد في البحث .

4- قد يسبب التطبيق الموضعي للدواء حس حرق أو انزعاج لذلك يجب طمأنة المريض.

5- يجب إيقاف الدواء مباشرة عند حدوث أي ردود فعل تحسسية موضعية.

6- يطلب من المريض مراقبة حس الألم وفيما إذا كان قد اختفى بعد عدد من التطبيقات الموضعية.

3- المجموعة المعالجة بالـ BHT+ Vit C cream:

- يتم تطبيق الدواء موضعياً على الآفة مرتين يومياً بفواصل زمني 12 ساعة.

2- يتم تطبيق الدواء بواسطة رأس قطني ، أو بواسطة اليد دون تدليك، وذلك بعد ارتداء القفازات الواقية منعاً لحدوث العدوى.

3- يستمر بتطبيق الدواء إلى أن يتم الشفاء وفق المعيار المعتمد في البحث .

4- قد يسبب التطبيق الموضعي للدواء حس حرق أو انزعاج لذلك يجب طمأنة المريض.

5- يجب إيقاف الدواء مباشرة عند حدوث أي ردود فعل تحسسية موضعية.

6- يطلب من المريض مراقبة حس الألم وفيما إذا كان قد اختفى بعد عدد من التطبيقات الموضعية.

4- المعايير المعتمدة في البحث

*المعايير المعتمدة في تقييم سير المرض والشفاء

a- مرحلة الأعراض المنذرة :وتشمل (الحكة ،الألم، التتميل ، حس الوخز، شعور بعدم الراحة، حس حرقه في المنطقة) ولا توجد أي أعراض سريرية .

b- مرحلة اللطخة: احمرار في المنطقة التي سيظهر فيها المرض لاحقاً.

c - مرحلة الحطاطة: أي ارتفاع في الجلد مملوء بسائل في مكان الآفة.

d - مرحلة الحويصل: حويصلات مملوءة بسائل في مكان الآفة.

Materials and Methods.....

e- مرحلة القشرة الخارجية: وجود قشرة خارجية قاسية أو طرية مغطية لمنطقة المرض

f- مرحلة الشفاء : تم اعتماد معيار الشفاء التالي: زوال القشرة الخارجية في منطقة المرض ويعتبر تواجد

احمرار في المنطقة أو بقايا من القشرة الخارجية القاسية طبيعي في هذه المرحلة، دون زوال كامل لأثر

المرض في المنطقة^[35] . حيث نقدر مدة الشفاء الكلية بالأيام.

*المعيار المعتمد في تقييم شدة الألم (المقياس التمثيلي البصري):

هو عبارة عن خط متدرج من 10 إلى 100، حيث يحمل الرقم 0 كلمة (لا ألم) ويحمل الرقم 100 (الألم

الأشد) والذي لا يحتمل ، ويطلب من المريض التعليم على النقطة ذات الانطباق الأفضل مع الشدة الألمية التي

يعاني منها .

No pain	----- <-- 10 cm. -->	Pain as bad as possible
----------------	-----------------------------	--------------------------------

وتم تحويل المعلومات الأولية التي حددها المريض على المقياس السابق إلى أرقام مميزة للألم كالتالي:

*درجة الألم:

— 0 = مم

— 1 = 1-20 مم

— 2 = 21-40 مم

— 3 = 41-60 مم

— 4 = 61-80 مم

— 5 = 81-100 مم

رابعاً : التحاليل الإحصائية المستخدمة:

قمنا بإجراء اختبار (Normality Test) وذلك لمعرفة فيما إذا كانت العينة تتبع التوزيع الطبيعي، وكانت النتيجة هي عدم توزع العينة طبيعياً ونتيجة لذلك سنستخدم الاختبارات اللاوسيطية لإتمام الدراسة.

إن الطرائق الإحصائية التي تم استخدامها في تحليل البيانات هي :

1. مقارنة مدة الشفاء (بالأيام) لدى المرضى بين المجموعات الثلاث ، و ذلك باستخدام اختبار كروسكال واليس (Kruskal-Wallis) ، بحيث نختبر الفرضية H_0 : متوسطات مدة الشفاء في المجموعات الثلاث متساوية .
2. مقارنة مدة الشفاء (بالأيام) بين الذكور و الإناث ، أي دراسة علاقة الجنس بمتغير مدة الشفاء . تتم المقارنة باستخدام اختبار (مان ويتني Mann-Whitney U) في كامل العينة ثم في كل مجموعة بشكل منفصل ، حيث نختبر الفرضية H_0 : متوسطات مدة الشفاء متساوية لدى الذكور و الإناث .
3. دراسة العلاقة بين مدة الشفاء (بالأيام) و بين عمر المريض و ذلك بحساب (معامل ارتباط سبيرمان Spearman's rank correlation coefficient) . ندرس الفرضية H_0 : لا توجد علاقة ما بين مدة الشفاء و عمر المريض .
4. نحسب مشعر الألم لدى المرضى بحيث يكون المتوسط الحسابي لمقياس الألم في أيام مدة الشفاء ، و نقارن مشعر الألم بين المجموعات الثلاث باستخدام اختبار (كروسكال واليس Kruskal-Wallis) ، بحيث نختبر الفرضية H_0 : متوسطات مشعر الألم في المجموعات الثلاث متساوية .

Materials and Methods.....

5. مقارنة مشعر الألم بين الذكور و الإناث ، أي دراسة علاقة الجنس بمشعر الألم . تتم المقارنة باستخدام اختبار (مان ويتني Mann–Whitney U) في كامل العينة ثم في كل مجموعة بشكل منفصل، حيث نختبر الفرضية H_0 : متوسطات مشعر الألم متساوية لدى الذكور و الإناث .
6. دراسة العلاقة بين مشعر الألم و بين عمر المريض و ذلك بحساب (معامل ارتباط سبيرمان Spearman's rank correlation coefficient) . ندرس الفرضية H_0 : لا توجد علاقة ما بين مشعر الألم و عمر المريض .

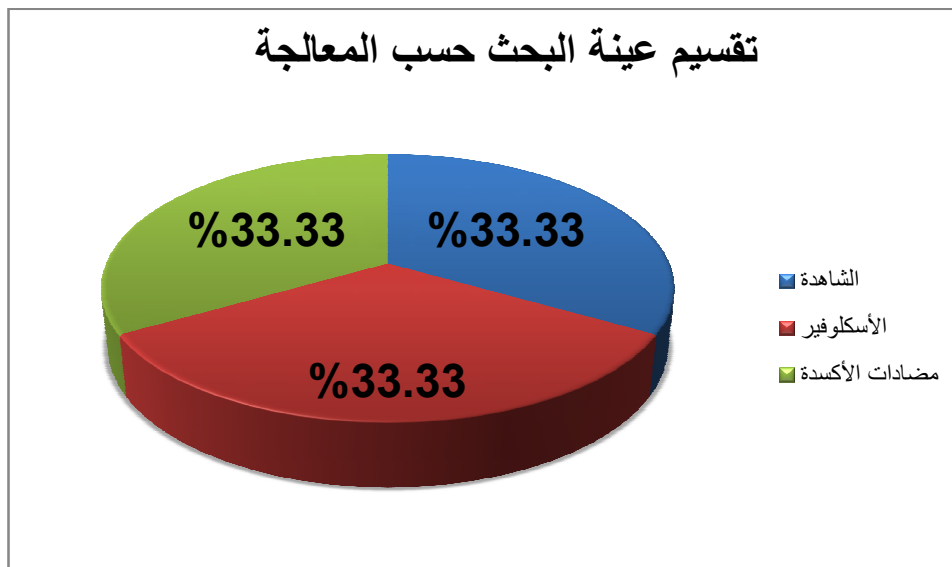
Result and Statistical Study.....

1. العينة : توزعت عينة البحث على الشكل التالي:

- ✓ (20) مريض لم يخضعوا لأي معالجة (العينة الشاهدة) .
- ✓ (20) مريض خضعوا للمعالجة الموضعية باستخدام الأسيكلوفير : Viramed cream .
- ✓ (20) مريض خضعوا للمعالجة الموضعية باستخدام الـ BHT+Vit C cream .
- ✓ كان متوسط الأعمار في العينة هو 21.03 سنة.

جدول رقم (4) يبين توزع عينة البحث وفق نوع المعالجة.

النسبة المئوية	العدد	العينة
%33.3	20	المجموعة الشاهدة
%33.3	20	مجموعة المعالجين باستخدام Acyclovir
%33.3	20	مجموعة المعالجين باستخدام Vit C+BHT
%99.9	60	المجموع

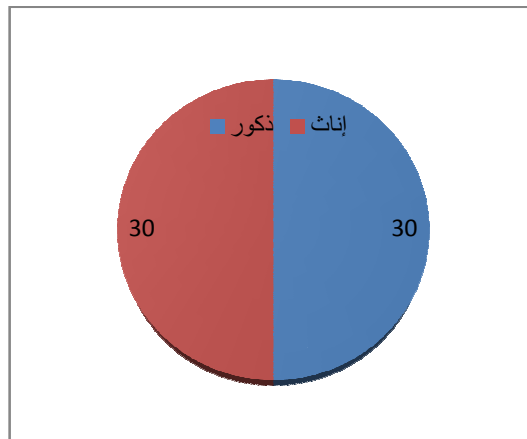


مخطط رقم (1) يبين توزيع المرضى على عينة البحث وفقاً لنوع المعالجة.

جدول رقم (5) يبين توزيع مجموعات العينة وفقاً للجنس.

العينة	ذكور	إناث
المجموعة الشاهدة	10	10
مجموعة المعالجين باستخدام Acyclovir	10	10
مجموعة المعالجين باستخدام BHT	10	10
المجموع	30	30

Result and Statistical Study.....

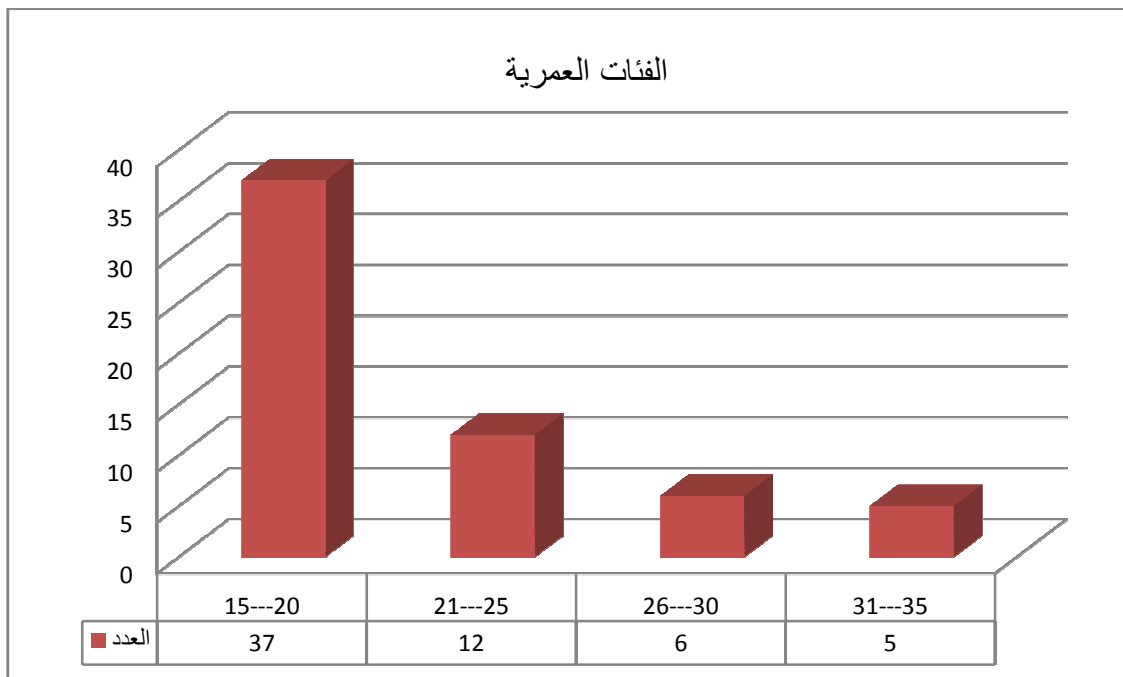


مخطط رقم (2) يبين توزع عينة البحث وفقاً للجنس.

جدول رقم (6) يبين توزيع العينة على المجموعات العمرية.

النسبة	العدد	الفئة العمرية
% 61.6	37	20—15
% 20	12	25—21
% 10	6	30—26
% 8.4	5	35—31
% 100	60	المجموع

Result and Statistical Study.....



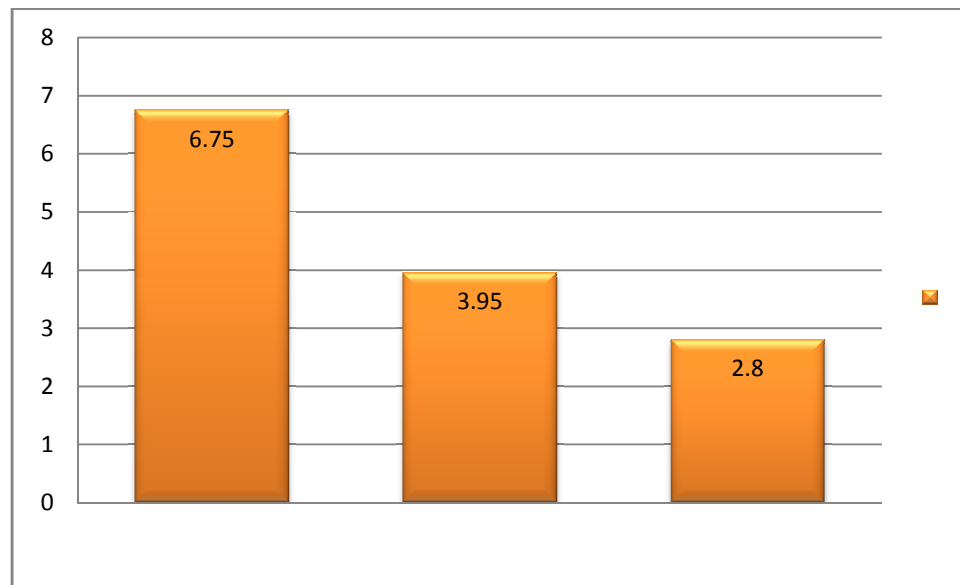
مخطط رقم (3) يبين توزع العينة على الفئات العمرية.

2. النتائج :

(1) اختلف متوسط زمن الشفاء لدى المرضى و كان اختلافه من مجموعة لأخرى كالتالي :

1. المجموعة الشاهدة : 6,75 يوم .
2. مجموعة المعالجين بالأسكلوفير : 3,95 يوم.
3. مجموعة المعالجين بمضادات الأكسدة : 2,8 يوم .

Result and Statistical Study.....



مخطط رقم (4) يوضح اختلاف متوسط مدّة الشفاء بين مجموعات الدراسة.

طُبّق على العيّنة الاختبارات التالية :

(2) عند مقارنة مدّة شفاء المرضى بين مجموعات العيّنة باستخدام اختبار (Kruskal – Wallis) ، كانت النتائج كالتالي:

النتائج والدراسة الإحصائية.....

Result and Statistical Study.....

جدول رقم (7) يبيّن دراسة اختلاف مدّة الشفاء بين مجموعات العينة.

متوسط الرتب	العدد	مجموعات العينة
50.48	20	مجموعة الشواهد
29.68	20	مجموعة المعالجين بال Acyclovir
11.35	20	مجموعة المعالجين بال BHT
	60	المجموع

اختبار الإحصائيات	
مدّة الشفاء	
54.238	كاي مربع
2	درجة الحرية
0,000	القيمة المعنويّة

تبين لدينا وجود فروق هامّة (ذات أهميّة إحصائية) بين متوسط مدّة الشفاء بين المجموعات الثلاثة المدروسة و ذلك بقيمة معنويّة ($P.V=0.000$) وهي أصغر من القيمة الإحصائيّة (0.05) وبالتالي يوجد فروق هامّة بمتوسط مدّة الشفاء بين مجموعات الدراسة.

النتائج والدراسة الإحصائية

Result and Statistical Study.....

(3) باستخدام نفس الاختبار السابق تمت مقارنة متوسط شدة الألم لدى المرضى بشكل عام فيما بين المجموعات الثلاثة ، وكانت النتيجة الإحصائية التالية :

جدول رقم (8) يبين المقارنة بين متوسطات شدة الألم بين المجموعات الثلاثة بشكل عام.

المجموعات الثلاثة مع :	شدة الألم في المشاهدة الأولى	شدة الألم في المشاهدة الثانية	شدة الألم في المشاهدة الثالثة
كاي مربع	0,085	15,844	16,154
درجة الحرية	2	2	1
القيمة المعنوية	0,958	0,00	0,00

نتج وجود فروق بين متوسط شدة الألم (في المشاهدة الثانية و الثالثة) بين المجموعات الثلاثة المدروسة و ذلك بقيمة معنوية ($P.V=0.00$) بحيث هي أصغر من (0.05) وبالتالي يوجد فروق هامة بين تلك المجموعات بالنسبة لمتوسط شدة الألم في المشاهدين الثانية و الثالثة و عدم وجود فروق هامة في متوسط شدة الألم في المشاهدة الأولى للمريض حيث ($P.V=0.958$) وهي أكبر من (0.05) .

النتائج والدراسة الإحصائية

Result and Statistical Study.....

(4) باستخدام اختبار (Mann – Whitney U) للتأكد من وجود دلالة إحصائية لتأثير جنس المريض على شدة الألم وذلك

بالنسبة للعينة كاملة ، كانت النتائج كالتالي :

جدول رقم (9) يبين دراسة ارتباط شدة الألم بجنس المريض.

الجنس	العدد	متوسط الرتبة	مجموع الرتب
شدة الألم			
ذكر	30	28,10	843,00
أنثى	30	32,90	987,00
المجموع	60		

شدة الألم	
378,00	مان - ويتني
843,00	ويلكيسن
0,256	القيمة المعنوية

تبيّن أن القيمة المعنوية هي ($P.V=0.256$) وهي أكبر من (0.05) وبالتالي لا توجد فروق إحصائية بين متوسطات شدة

الألم بين الذكور والإناث بشكل عام.

النتائج والدراسة الإحصائية

4- سيتم دراسة تأثير جنس المريض على شدة ألمه في المشاهدات الثلاثة ولكن في كل مجموعة بشكل منفصل :

1) بالنسبة للمجموعة الأولى داخل العينة و هي العينة الشاهدة فطبّقنا نفس الاختبار وكانت النتائج كالتالي :

جدول رقم (10) يبين دراسة العلاقة بين جنس المريض و شدة الألم في المجموعة الشاهدة.

الجنس / شدة الألم	بالنسبة لشدة الألم في المشاهدة الأولى	بالنسبة لشدة الألم في المشاهدة الثانية	بالنسبة لشدة الألم في المشاهدة الثالثة
مان - ويتي	48	38.5	50
ويلكيسن	103	93.5	105
القيمة المعنوية	0.874	0.351	1

نستنتج من القيم المعنوية الناتجة عن مقارنة جنس المريض مع شدة ألمه في المراحل الثلاثة كانت جميعها أكبر من

(0.05) وبالتالي لا يوجد أية فروق هامة ، أي لا علاقة بين شدة ألم المريض و جنسه في أي مشاهدة.

(2) وبالنسبة للمجموعة التي تعالجت باستخدام Acyclovir فكانت النتائج :

جدول رقم (11) يبين دراسة العلاقة بين جنس المريض و شدة الألم في المجموعة المعالجة بـ Acyclovir.

الجنس / شدة الألم	بالنسبة لشدة الألم في المشاهدة الأولى	بالنسبة لشدة الألم في المشاهدة الثانية	بالنسبة لشدة الألم في المشاهدة الثالثة
مان - ويتي	4.5	44	50
ويليكسن	95.5	99	105
القيمة المعنوية	0.452	0.603	1

نستنتج من القيم المعنوية الناتجة عن مقارنة جنس المريض مع شدة ألمه في المراحل الثلاثة هي ($P.V=0.452$) و ($P.V=0.603$) و ($P.V=1$) على الترتيب جميعها أكبر من (0.05) وبالتالي لا يوجد أية فروق هامة ، أي لا توجد علاقة بين جنس المريض و شدة ألمه في أي مشاهدة.

Result and Statistical Study.....

(3) أمّا بالنسبة للمجموعة الثالثة التي عولجت باستخدام BHT فطبّقنا اختبار (Mann – Whitney U) وكانت النتائج

كالتالي :

جدول رقم (12) يبين دراسة العلاقة بين جنس المريض و شدة الألم في المجموعة المعالجة بـ BHT.

الجنس / شدة الألم	بالنسبة لشدة الألم في المشاهدة الأولى	بالنسبة لشدة الألم في المشاهدة الثانية	بالنسبة لشدة الألم في المشاهدة الثالثة
مان – ويتي	36.5	50	45
ويلكيسن	91.5	105	100
القيمة المعنوية	0.251	1	0.648

نستنتج من القيم المعنوية الناتجة عن دراسة العلاقة بين جنس المريض و شدة الألم في اليوم الأول و الثاني و الثالث

كانت ($P.V=0.251$) و ($P.V=1$) و ($P.V=0.648$) وهم أكبر من (0.05) وبالتالي لا يوجد أيّة فروق هامّة ، أي لا

علاقة بين جنس المريض و شدة ألمه في أي مشاهدة.

النتائج والدراسة الإحصائية

Result and Statistical Study.....

5- باستخدام اختبار (Mann – Whitney U) لدراسة تأثير جنس المريض على مدة شفائه في مجموعات العينة كل واحدة بشكل منفصل فكانت النتائج كالتالي :

(1) دراسة تأثير جنس المريض على مدة شفائه ضمن العينة الشاهدة :

جدول رقم (13) يبين دراسة العلاقة بين جنس المريض و مدة الشفاء في المجموعة الشاهدة.

الجنس	العدد	متوسط الرتبة	مجموع الرتب
مدة الشفاء	ذكر	10	104
	أنثى	10	106
	المجموع	20	

مدة الشفاء	
49	مان - ويتني
104	ويلكيسن
0.914	القيمة المعنوية

النتائج والدراسة الإحصائية.....

Result and Statistical Study.....

القيمة المعنوية الناتجة عن هذا الاختبار هي ($P.V=0.914$) وهي أكبر من (0.05) و بالتالي يتبين عدم وجود فروق هامة إحصائية أي لا علاقة بين جنس المريض و مدة شفائه.

(2) بإعادة الخطوة السابقة ولكن لدراسة جنس المريض وتأثيره على مدة شفائه في العينة المعالجة بالـ Acyclovir :

جدول رقم (14) يبين دراسة العلاقة بين جنس المريض و مدة الشفاء في المجموعة (Acyclovir).

الجنس	العدد	متوسط الرتبة	مجموع الرتب
مدة الشفاء	ذكر	10	91
	أنثى	10	119
	المجموع	20	

مدة الشفاء	
36	مان - ويتي
91	ويلكيسن
0.088	القيمة المعنوية

النتائج والدراسة الإحصائية.....

Result and Statistical Study.....

القيمة المعنوية الناتجة عن هذا الاختبار هي ($P.V=0.088$) وهي أكبر من (0.05) هذا يعني : لا علاقة بين مدة الشفاء و جنس المريض .

(3) و لدراسة تأثير جنس المريض على مدة شفائه في العينة التي تعالجت بـ BHT ، استخدمنا اختبار (Mann – Whitney U) كما الجدول الآتي :

جدول رقم (15) دراسة العلاقة بين جنس المريض و مدة شفائه في مجموعة المعالجة بـ (BHT).

الجنس	العدد	متوسط الرتبة	مجموع الرتب
مدة الشفاء	10	9.95	99.5
ذكر	10	11.05	110.5
أنثى	20		
المجموع			

Result and Statistical Study.....

مدّة الشفاء	
44.5	مان - ويتي
0.503	القيمة المعنوية

القيمة المعنوية الناتجة عن هذا الاختبار هي ($P.V=0.503$) وهي أكبر من (0.05) وهذا يعني أنّه لا علاقة بين جنس المريض و مدّة شفاؤه في العينة المعالجة بالـ BHT.

6- أمّا عند دراسة العلاقة بين مدّة شفاء المريض وعمره فلم يوجد فيما بينهما علاقة ارتباط وذلك بدراسة كل مجموعة على حدا :

1) عند مرضى المجموعة الشاهدة :

جدول رقم (16) يبين دراسة العلاقة بين عمر المريض و مدّة الشفاء في المجموعة الشاهدة.

مدّة الشفاء	العمر			
0.073-	1,000	معامل الارتباط	العمر	
0,761	0	القيمة المعنوية		
20	20	العدد		

النتائج والدراسة الإحصائية

القيمة المعنوية (0.761) أكبر من (0.05) أي لا علاقة لعمر المريض بالمدة اللازمة لشفائه في المجموعة الشاهدة.

(2) عند المرضى المعالجين بالـ (Acyclovir) :

جدول رقم (17) يبين دراسة العلاقة بين عمر المريض و مدة الشفاء في مجموعة المعالجة بـ (Acyclovir).

العمر		مدة الشفاء	
العمر	معامل الارتباط	1,000	0,254-
	القيمة المعنوية	0	0,280
	العدد		20

وهنا وجدنا أنه لا علاقة لعمر المريض بالمدة اللازمة لشفائه في المجموعة المعالجة بالأسيكلوفير، لأن القيمة المعنوية (0.280) وهي أكبر من (0.05).

(3) عند المرضى المعالجين بال (BHT) :

جدول رقم (18) يبين دراسة العلاقة بين عمر المريض و مدة الشفاء في المجموعة المعالجة بـ (BHT).

مدة الشفاء	العمر			
0.167	1,000	معامل الارتباط	العمر	
0,483	0	القيمة المعنوية		
20	20	العدد		

لا يوجد ارتباط بين عمر المريض و مدة شفائه عند المجموعة المعالجة بالـ (BHT) لأن القيمة المعنوية (0.483) أكبر من (0.05).

8- باستخدام اختبار (Spearman's Rank) قمنا بالبحث عن احتمال وجود علاقة بين عمر المريض وشدة ألمه
بالملاحظات جميعها وتم ذلك بالنسبة لكل مجموعة من مجموعات العينة بشكل منفصل ، حيث كانت النتائج كالتالي :

جدول رقم (19) يبين دراسة العلاقة بين عمر المريض و شدة ألمه في المجموعة الشاهدة .

شدة الألم في المشاهدة الثالثة	شدة الألم في المشاهدة الثانية	شدة الألم في المشاهدة الأولى			
0.279-	0.303-	0.341-	اختبار سبيرمان	العمر	معامل الارتباط
0.234	0.193	0.141	القيمة المعنوية		
20	20	20	العدد		

ينتج لدينا أنّ القيم المعنوية للعلاقة بين عمر المريض و شدة ألمه في مجموعة الشواهد هي جميعها أكبر من
(0.05) وبالتالي لا يوجد أيّ ارتباط بين عمر المريض و شدة ألمه في المجموعة الشاهدة.

النتائج والدراسة الإحصائية

جدول رقم (20) يبين دراسة العلاقة بين عمر المريض و شدة الألم في المجموعة المعالجة بـ **Acyclovir**.

شدة الألم في المشاهدة الثالثة	شدة الألم في المشاهدة الثانية	شدة الألم في المشاهدة الأولى			
0.048- 0.842 20	0.083- 0.727 20	0.242- 0.303 20	معامل الارتباط القيمة المعنوية العدد	العمر	اختبار سبيرمان

ينتج لدينا أنّ القيم المعنويّة للعلاقة بين عمر المريض و شدة ألمه في المجموعة التي تعالجت بال **Acyclovir** هي جميعها أكبر من 0.05 وبالتالي لا يوجد أيّ ارتباط بين عمر المريض و شدة ألمه في هذه المجموعة.

جدول رقم (21) يبين دراسة العلاقة بين عمر المريض و شدة الألم عند المجموعة المعالجة بـ BHT.

شدة الألم في المشاهدة الثالثة	شدة الألم في المشاهدة الثانية	شدة الألم في المشاهدة الأولى		
0.091 0.701 20	0.063- 0.792 20	0.119- 0.616 20	معامل الارتباط القيمة المعنوية العدد	اختبار سبيرمان العمر

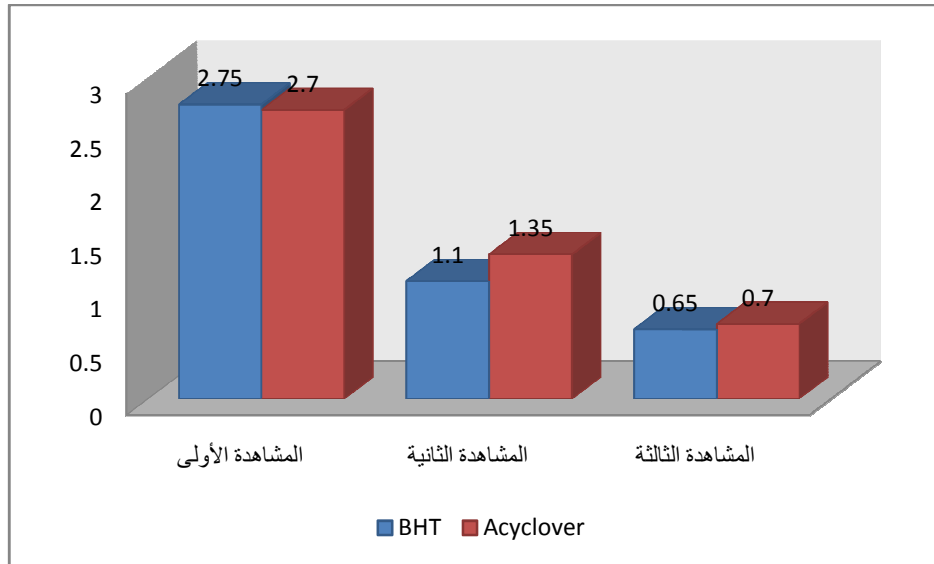
القيم المعنوية لدراسة العلاقة بين عمر المريض و شدة ألمه في المجموعة التي تعالجت بالـ BHT هي أكبر من (0.05) وبالتالي لا يوجد أي ارتباط بين عمر المريض و شدة ألمه في هذه المجموعة.

9- وبالنسبة لاختلاف متوسط شدة الألم بين مجموعات الدراسة في المشاهدات الثلاثة ، فهذا يتوضَّح بالجدول الآتي :

جدول رقم (22) يبين دراسة الاختلاف بين متوسطات شدة الألم بين مجموعات الدراسة.

تغير متوسط شدة الألم بعد أول مشاهدة بالنسبة لمجموعات العينة			
BHT	Acyclovir	الشاهدة	
2,75	2,7	2,7	المشاهدة الأولى
1,1	1,35	2,05	المشاهدة الثانية
0,65	0,7	1,5	المشاهدة الثالثة

Result and Statistical Study.....



مخطط رقم (5) يبين الفروق في متوسطات الألم بين مجموعتين الدراسة في المشاهدات الثلاثة.

أولاً : مناقشة نتائج المعالجة الدوائية الموضعية باستخدام المضادات الفيروسية (الأسيكلوفير):

تألفت عينة المعالجة الدوائية الموضعية باستخدام المضادات الفيروسية (الأسيكلوفير) من 20 مريضاً
ضمت ذكوراً و إناثاً بالتساوي.

تمكنت المعالجة الدوائية من تسريع مدة الشفاء بشكل واضح حيث كان متوسط مدة الشفاء في المعالجة
الدوائية الموضعية باستخدام الأسيكلوفير (3.95) يوم ، و متوسط شدة الألم هو (2.7) (1.35) (0.7)
في المشاهدات الأولى و الثانية و الثالثة على التوالي.

- وبذلك تتقارب نتيجة هذه الدراسة مع الدراسة التي أجراها Shaw وزملاؤه عام 1985م في لندن،
حيث كان متوسط مدة الشفاء في هذه الدراسة 5أيام ولم يدرس هذا البحث متوسط شدة الألم. [143]
ويعود سبب التقارب إلى التقارب في صفات أفراد العينة حيث تناولت الدراسة 23 مريض طبق لهم
الأسيكلوفير بتركيز (5%) و كما أن تصميم الدراسة كان مشابهاً لما هو عليه في هذه الدراسة.

كان متوسط بدء المعالجة في الدراسة 4.9 ساعة من الإحساس بالأعراض المنذرة، بينما كان في دراستنا
خلال الـ24 ساعة من ظهور المرض (خلال مرحلة الحمى) ، وكانت نتائج دراستنا قريبة من نتيجة
الدراسة المذكورة على الرغم من التأخر في تطبيق العلاج مقارنة بهذه الدراسة.

قد يعود عدم التطابق التام بين دراستنا والدراسة المذكورة إلى متوسط العمر و الذي قد يؤثر على متوسط
مدة الشفاء، حيث كان متوسط العمر في الدراسة السابقة 33.7 سنة بينما كان في دراستنا 21.03.

- تتقارب نتائج هذه الدراسة بشكل كبير مع الدراسة التي أجراها Fiddian وزملاؤه عام 1983م في بريطانيا حيث كان متوسط مدة الشفاء لديهم 4 أيام .^[144]

ويعود سبب هذا التقارب إلى التوافق في صفات أفراد العينة، حيث تناولت دراستهم 24 مريض عولجوا بالأسيكلوفير ، إضافة لاعتبارهم المعيار المعتمد في البحث وهو نهاية مرحلة القشرة الخارجية .

- كما اختلفت نتائج هذه الدراسة مع نتائج دراسة العالم Karlsmark وزملاؤه عام 2008 في الولايات المتحدة الأمريكية^[146]، حيث قام Karlsmark وزملائه بمقارنة فعالية كريم الأسيكلوفير ذو عيار 5% مع لصاقات الهيدروكلوريد على عينة مؤلفة من 172 مريض وكانت النتائج كالتالي :

كانت مدة الشفاء في العينة المعالجة بالأسيكلوفير 7 أيام.

يعود سبب الاختلاف إلى الاختلاف في معيار الشفاء المعتمد حيث اعتمدت الدراسة المذكورة معيار الشفاء التالي: زوال نهائي لكافة الأعراض والعلامات المرافقة للمرض بعد سقوط القشرة الخارجية .

وهذا يختلف مع معيار هذه الدراسة المعتمد وهو (زوال القشرة الخارجية ، وإن وجود بقايا من احمرار في المنطقة أو بقايا من القشرة الخارجية القاسية طبيعي في هذه المرحلة، دون زوال كامل لأثر المرض في المنطقة)، على الرغم من التوافق الكبير في صفات أفراد العينة وتصميم التجربة وطريقة البحث .

- واختلفت نتائج هذه الدراسة مع نتائج العالم Zschocke وزملاؤه في ألمانيا عام 2008م^[147]، حيث تم مقارنة الأسيكلوفير مع هلام سيليسا ، وكانت نتائج المعالجة الدوائية بالأسيكلوفير كالتالي:

مدة الشفاء 7 أيام. وبذلك تختلف هذه دراسة مع الدراسة السابقة من حيث مدة الشفاء على الرغم من اعتماد الدراستين معيار الشفاء ذاته والتوافق الكبير في صفات أفراد العينة .

قد يعود سبب الاختلاف بين الدراستين إلى الاختلاف في متوسط عمر العينة والبالغ في هذه الدراسة 38.8 سنة.

- واختلفت نتائج هذه الدراسة مع دراسة العالم Femiano وزملاؤه في إيطاليا عام 2001م^[148]، حيث تم المقارنة بين البينسيكلوفير والأسيكلوفير وكانت نتائج المعالجة بالأسيكلوفير كالتالي:

مدة الشفاء (نهاية مرحلة النقشير) في اليوم السادس من المعالجة وهذا يختلف مع نتائج هذه دراسة قد يعود ذلك للاختلاف في تصميم التجربة حيث تم تطبيق الدواء كل ساعتين ولمدة 4 أيام، وكان البدء في التطبيق في مرحلة الأعراض المنذرة.

ثانياً : مناقشة نتائج المعالجة الدوائية الموضعية باستخدام مضادات الأكسدة (البوتوليد هيدروكسي تولوين + فيتامين C):

تألفت عينة المعالجة الدوائية الموضعية باستخدام مضادات الأكسدة (BHT + Vit C) من 20 مريضاً ضمت ذكوراً وإناثاً بالتساوي.

تمكنت المعالجة الدوائية من تسريع مدة الشفاء بشكل واضح حيث كان متوسط مدة الشفاء في المعالجة الدوائية الموضعية باستخدام (BHT + Vit C) (2.8) يوم، و متوسط شدة الألم هو (2.75) (1.1) (0.65) في المشاهدات الأولى و الثانية و الثالثة على التوالي.

Discussion.....

-تقاربت نتائج هذه الدراسة مع الدراسة التي أجراها Freeman و زملاؤه في عام 1985 في الولايات المتحدة،

حيث تألفت العينة المعالجة بالـ BHT من 16 مريضاً و كان متوسط الأعمار 31 سنة، حيث تم تطبيق الـ BHT فقط وبشكل موضعي بتركيز 15 % أربع مرات يومياً و كان بدء التطبيق في مرحلة الحطاطة .

و كانت مدة تقشر الحويصلات هي (3.02) يوم، و لم تجد هذه الدراسة فرق دال إحصائياً في متوسط شدة الألم بين المجموعة الشاهدة و المجموعة المعالجة بالـ BHT .^[149]

وبالتالي كان متوسط مدة الشفاء في دراستنا أقل من متوسط مدة الشفاء في هذه الدراسة، على الرغم من أن تطبيق الـ BHT في تلك الدراسة كان أربع مرات يومياً بينما في دراستنا مرتين يومياً ، ربما يعود ذلك إلى وجود الـ Vit C المضاف إلى الـ BHT أو يعود إلى التداخل المبكر حيث تم التطبيق في دراستنا في مرحلة الحمamy.

و بالنسبة لشدة الألم ففي دراستنا تمكن الـ BHT من تخفيف شدة الألم بشكل واضح في اليوم الثاني و الثالث للمعالجة مقارنة مع العينة الشاهدة، ربما يكون سبب هذا الاختلاف بين نتائج دراستنا و هذه الدراسة هو أن مقياس الألم هو مقياس شخصي ولا ضابط له من قبل الباحث وإنما يعود أمره إلى المريض فقط ، وقد يختلف الإحساس بوجود ألم أو عدمه من شخص إلى آخر وفق عوامل فردية.

- ليس هنالك دراسات أخرى تم إجراؤها حول تأثير التطبيق الموضعي للـ BHT على الآفات الحلئية الشفوية.

على ضوء النتائج الإحصائية نورد النتائج على الشكل التالي :

1- استطاعت المعالجة الدوائية الموضعية باستخدام المضادات الفيروسية (الأسيكلوفير) التقليل من (مدة الشفاء) بشكل واضح مقارنة مع العينة الشاهدة التي لم تخضع لأي معالجة.

2- استطاعت المعالجة الدوائية الموضعية باستخدام مضادات الأكسدة (البوتوليد هيدروكسي تولوين+ فيتامين C) التقليل من (مدة الشفاء) بشكل واضح مقارنة مع العينة الشاهدة و العينة المعالجة باستخدام الأسيكلوفير.

3- استطاعت المعالجة الدوائية الموضعية باستخدام المضادات الفيروسية (الأسيكلوفير) التقليل من (شدة الألم) بشكل واضح مقارنة مع العينة الشاهدة التي لم تخضع لأي معالجة، و ذلك في المشاهدين الثانية و الثالثة.

4- استطاعت المعالجة الدوائية الموضعية باستخدام مضادات الأكسدة (البوتوليد هيدروكسي تولوين+ فيتامين C) التقليل من (شدة الألم) بشكل واضح مقارنة مع العينة الشاهدة و العينة المعالجة باستخدام الأسيكلوفير، و ذلك في المشاهدين الثانية و الثالثة.

5- لم يكن لمتغير الجنس أي تأثير على شدة الألم في كل من مجموعات الدراسة الثلاث، و ذلك في جميع المشاهدات.

6- لم يكن لمتغير الجنس أي تأثير على مدة الشفاء في كل من مجموعات الدراسة الثلاث.

7- لم يكن لمتغير العمر أي تأثير على مدة الشفاء في كل من المجموعات الثلاث.

8- لم يكن لمتغير العمر أي تأثير على شدة الألم في كل من المجموعات الثلاث و ذلك في جميع المشاهدات.

مقترحات لأبحاث مستقبلية:

1- إجراء دراسة مقارنة بين تأثير تراكيز موضعية مختلفة من البوتوليد هيدروكسي تولوين (BHT) على مدة الشفاء و شدة الألم.

2- إجراء دراسة مقارنة لتقييم فعالية التأثير الجهازى للبوتوليد هيدروكسي تولوين (BHT) و الأسكلوفير الجهازى في تسريع شفاء الآفات الحثية.

3- إجراء دراسة تبين دور البوتوليد هيدروكسي تولوين (BHT) في منع نكس الآفات الحثية و إطالة الفترة الزمنية بينها.

4- إجراء دراسة تقارن بين التطبيق الموضعي و التطبيق الجهازى للأسكلوفير.

5- إجراء دراسة تقارن بين الفعالية العلاجية لكل من التطبيق الموضعي و التطبيق الجهازى للـ BHT.

6- إجراء دراسة تبحث في أهمية إضافة الفيتامين C إلى البوتوليد هيدروكسي تولوين BHT في تسريع الشفاء.

7- إجراء دراسة سريرية تبين أثر الفعالية العلاجية للـ BHT المستخرج من مواد طبيعية في تسريع

شفاء الآفات الحثئية.

التوصيات:

1- وضع برامج تنقيفية تهدف إلى توعية المجتمع حول فيروس الحلاّ البسيط و طرق انتقاله و طرق و أهمية علاجه.

2- تزويد وحدات الرعاية الصحية بنشرات تهدف إلى التوعية حول الأسباب و طرق العلاج.

3- إعطاء الأهمية من قبل الأطباء و الاستشاريين لوصف مضادات الأكسدة كمتنّمات غذائية و خاصة لدى الأشخاص المعرضين لمخاطر الإجهاد التأكسدي.

4- القيام بأبحاث تهدف إلى البحث عن طرق علاجية فعالة و حاسمة تقضي على العامل المسبب.

5- الاستفادة من الخواص المضادة للفيروس التي يتمتع بها البوتوليد هيدروكسي تولوين في تطوير عقاقير مضادة للفيروسات.

References:

- 1-David, H . Emmert,M.D. Treatment of Common Cutaneous Herpes Simplex Virus Infections. *journal American Family physician* 2000;61(6).
- 2-Reis MA, Costa RS, Ferraz AS. Causes of death in renal transplant patients: a study of 102 autopsies from 1968 to1991. *J R Soc Med* 1995; 88: 24–7.
- 3-Eisen D. The clinical characteristics of intraoral herpes simplex virus infection in 52 immunocompetent patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86: 432–7.
- 4-Cohen PR, Kazi S, Grossman ME. Herpetic geometric glossitis: a distinctive pattern of lingual herpes simplex virus infection. *South Med J* 1995; 12: 1231–5.
- 5- Nassar NN, Gregg CR. Esophageal Infections. *Current Treat Options Gastroenterol* 1998; 1: 56–63
- 6-Esmann J.The many challeges of facial herpes simplex virus infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2001;47: 17-27.
- 7- Pepose JS, Keadle TL, Morrison LA. Ocular herpes simplex: changing epidemiology, emerging disease patterns and the potential of vaccine prevention and therapy. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 547–57.
- 8- Ribes JA, Steele AD, Seabolt JP, et al. Six-year study of the incidence of herpes in genital and non genital cultures in a central Kentucky Medical Centre Patient Population. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3321–5.
- 9- Kimura H, Futamura M, Ito Y, et al. Relapse of neonatal herpes simplex virus infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: 483–6.
- 10- Whitley RJ. Herpes simplex virus infection. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002; 13: 6–11.

11- Gil A, Gonzalez A, Dal-Re R, et al. Prevalence of antibodies against varicella zoster, herpes simplex (types 1 and 2), hepatitis B and A among Spanish adolescent. *J Infect* 1998; 36: 53–6.

12- Wutzler P, Doerr HW, Faßbender I, et al. Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in selected German populations – relevance for the incidence of genital herpes. *J Med Virol* 2000; 61: 201–7.

13- Xu F, Schillinger JA, Sternberg MR, et al. Seroprevalence and coinfection with Herpes simplex virus type 1 and type 2 in the United States, 1988-1994. *J Infect Dis* 2002; 185: 1019–24.

14-Whitley, R.J & Gnann, J.W. The epidemiology and clinical manifestations of herpes simplex virus infections. In *The Human Herpesviruses*. Raven Press, York 1993. pp.69-105.

15- Vyse AJ, Gay NJ, Slomka MJ, et al. The burden of infection with HSV-1 and HSV-2 in England and Wales: implication for the changing epidemiology of genital herpes. *Sex Trans Infect* 2000; 76: 183–7.

16- Paolo G. Arduino, Stephen R. Porter. Herpes Simplex Virus Type 1 infection: overview on relevant clinico-pathological features. *J Oral Pathol Med*. 2008; 37: 107–121.

17- Siegel MA. Diagnosis and management of recurrent Herpes simplex infection. *J Am Dent Assoc* 2002; 133: 1245–9.

18- Svend Ellermann-Eriksen. Macrophages and cytokines in the early defence against herpes simplex virus. *Virol J* 2005; 2: 59.

19-Ribes JA, Steele AD, Seabolt JP, et al. Six-year study of the incidence of herpes in genital and nongenital cultures in a central Kentucky medical center patient population. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3321–5.

20- Grunewald K, Desai P, Winkler DC, et al. Threedimensional structure of herpes simplex virus from cryo-electron tomography. *Science* 2003; 302: 1396–8.

- 21- Turner A, Bruun B, Minson T, et al. Glycoproteins gB, gD, and gHgL of herpes simplex virus type 1 are necessary and sufficient to mediate membrane fusion in a Cos cell transfection system. *J Virol* 1998; 72: 873–5.
- 22- Pertel PE, Fridberg A, Parish ML, et al. Cell fusion induced by herpes simplex virus glycoproteins gB, gD, and gH-gL requires a gD receptor but not necessarily heparan sulfate. *Virology* 2001; 279: 313–4.
- 23- Quinn JP, Dalziel RG, Nash AA. Herpes virus latency in sensory ganglia – a comparison with endogenous neuronal gene expression. *Prog Neurobiol* 2000; 60: 167–79.
- 24- Openshaw H, McNeill JI, Lin XH, et al. Herpes simplex virus DNA in normal corneas: persistence without viral shedding from ganglia. *J Med Virol* 1995; 46: 75–80.
- 25-Obara Y, Furuta Y, Takasu T, et al. Distribution of herpes simplex virus types 1 and 2 genomes in human spinal ganglia studied by PCR and in situ hybridization. *J Med Virol* 1997; 52: 136–42.
- 26-Stanberry LR, Cunningham AL, Mindel A, et al. Prospects for control of herpes simplex virus disease through immunization. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 549–66.
- 27-Flynn AA. Oral health. In: Covington TR, editor *Handbook of non-prescription drugs*. Washington: American Pharmaceutical Association 1996; 507-35.
- 28- Raborn GW, Grace M. Herpes simplex type 1 orofacial lesions. *Herpes* 1999;6:8-11.
- 29- Amir J. Clinical Aspects and antiviral therapy in primary herpetic gingivostomatitis . *Paediatr Drugs*2001; 3: 593–7.
- 30- Chauvin PJ, Ajar AH. Acute herpetic gingivostomatitis in adults: a review of 13 cases, including diagnosis and management. *J Can Dent Assoc* 2002; 68: 247–51.

- 31- Schmitt DL, Jonson DW, Henderson FW. Herpes simplex virus type 1 infection in group day care. *Pediatr Infect Dis* 1991; 10: 729–34.
- 32- Raborn GW, Grace MGA. Recurrent herpes labialis: selected therapeutic options. *J Can Dent Assoc* 2003; 69: 498–503.
- 33- Scully C. Are viruses associated with aphthae and oral vesiculoerosive disorders?. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1993; 31: 173–7.
- 34- Holbrook WP, Gudmundsson GT, Ragnarsson KT. Herpetic gingivostomatitis in otherwise healthy adolescents and young adults. *Acta Odontol Scand* 2001; 59: 113–5.
- 35- Ehrlich J, Cohen GH, Hocman N. Specific Herpes simplex virus antigen in human gingiva. *J Periodontol* 1983; 54: 357–60.
- 34- Habbema L, De Boule K, Roders GA, et al. Docosanol 10% cream in the treatment of recurrent herpes labialis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 479–81.
- 35- Barbarash RA. Update on treatments for Oral Herpes Simplex viral infections. *Today's Therapeutic Trends* 2001; 19: 39–58.
- 36- Boon R, Goodman JJ, Martinez J, et al. Penciclovir cream for the treatment of sunlight-induced herpes simplex labialis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Penciclovir Cream Herpes Labialis Study Group. Clin Ther* 2000; 22: 76–90.
- 37- Rooney JF, Bryson Y, Mannix ML, et al. Prevention of ultravioletlight-induced herpes labialis by sunscreen. *Lancet* 1991; 338: 1419–22.
- 38- Youssef R, Shaker O, Sobeih S, et al. Detection of herpes simplex virus DNA in serum and oral secretions during acute recurrent herpes labialis. *J Dermatol* 2002; 29: 404–10.
- 39- Kazmierowski JA, Peizner DS, Wuepper KD. Herpes simplex antigen in immune complexes of patients with erythema multiforme. *J Am Med Assoc* 1982; 247: 2547–50.

- 40- Schofield JK, Tatnall FM, Leigh IM. Recurrent erythema multiforme: clinical features and treatment in a large series of patients. *Br J Dermatol* 1993; 128: 542–5.
- 41- Sun YJ, Tan HH, Tan SH. Detection of herpes simplex virus genomic DNA in various subsets of erythema multiforme by polymerase chain reaction. *Dermatology* 2003; 207: 349–53.
- 42- Kokuba H, Aurelian L, Burnett J. Herpes simplex virus associated erythema multiforme (HAEM) is mechanistically distinct from drug-induced erythema multiforme: interferon-gamma is expressed in HAEM lesions and tumor necrosis factor-alpha in drug-induced erythema multiforme lesions. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 808–15.
- 43- Al-Otaibi LM, Porter SR, Poate TW. Behcet's disease: a review. *J Dent Res* 2005; 84: 209–22.
- 44- Bonnet M, Ouzan D, Trepo C. Plasma exchange and acyclovir in Behcet's disease. *J Fr Ophtalmol* 1986; 9: 15–22.
- 45- Lee S, Bang D, Cho YH, et al. Polymerase chain reaction reveals herpes simplex virus DNA in saliva of patients with Behcet's disease. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 179–83.
- 46- Nasatzky E, Katz J, Hassharon H. Bell's palsy associated with Herpes simplex gingivostomatitis. A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86: 293–6.
- 47- Furuta Y, Fukuda S, Chida E, et al. Reactivation of herpes simplex virus type 1 in patients with Bell's palsy. *J Med Virol* 1998; 54: 162–6.
- 48- Adour KK, ruboyianes JM, Von Doersten PG, et al. Bell's palsy treatment with acyclovir and prednisone compared with prednisone alone: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105: 371–8.
- 49- Kennedy PGE, Chaudhuri A. Herpes simplex encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 237–8.

- 50- Ito T, Watanabe A, Akabane J. Acute disseminated encephalomyelitis developed after acute herpetic gingivostomatitis. *Tohoku J Exp Med* 2000; 192: 151–5.
- 51- Pretet JL, Pelletier L, Bernard B, Coumes-Marquet S, Kantelip B, Mougin C. Apoptosis participates to liver damage in HSV-induced fulminant hepatitis. *Apoptosis* 2003; 8: 655–63.
- 52- MacPhail L, Hilton JF, Heinic SG, et al. Direct immunofluorescence vs. culture for detecting HSV in oral ulcers: a comparison. *J Am Dent Assoc* 1995; 126: 74–8.
- 53-Arduino PG, Porter SR. Oral and Perioral Herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection. Overview of its management. *Oral Dis* 2006; 12: 254–70.
- 54- Amir J, Harel L, Smetana Z, et al. Treatment of herpes simplex gingivostomatitis with aciclovir in children: a randomised double blind placebo controlled study. *BMJ*1997;314: 1800–1803.
- 55-Cataldo F, Violante M, Maltese I, et al. aspects and findings with acyclovir treatment. A report of the cases of 162 patients. *Pediatr Med Chir*15: 193–195.
- 56-Sullender WM, Arvin AM, Diaz PS et al (1987). Pharmacokinetics of acyclovir suspension in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 31: 1722–1726.
- 57- Tod M, Lokiec F, Bidault R, et al. Pharmacokinetics of oral acyclovir in neonates and in infants: a population analysis. *Antimicrob Agents Chemother*2001; 45: 150–157.
- 58-. Fridlender B, Chejanovsky N, Becker Y. Selective inhibition of herpes simplex virus type 1 DNA polymerase by zinc ions. *Virology* 1978;84:551-4.
- 59- Kumel G, Schrader S, Zentgraf H, et al. The mechanism of the antiherpetic activity of zinc sulphate. *J Gen Virol* 1990;71 (12):2989-97.
- 60- MacCara ME. Cold Sores (Herpes Labialis). In: Repchinsky C, LeBlanc C, editors. *Patient Self-Care*. Ottawa: Canadian Pharmacists Association; 2002. 786-92.

- 61- Eby GA, Halcomb WW. Use of topical zinc to prevent recurrent herpes simplex infection: review of literature and suggested protocols. *Med Hypotheses* 1985;17:157-65.
- 62- Pope LE, Marcelletti JF, Katz LR, et al. The anti-herpes simplex virus activity of n-docosanol includes inhibition of the viral entry process. *Antiviral Res* 1998;40:85-94.
- 63-Sacks SL, Thisted RA, Jones TM, et al. Clinical efficacy of topical docosanol 10% cream for herpes simplex labialis: A multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:222-30.
- 64- Anonymous. Topical Lidakol Phase III trials for oral HSV fail to show efficacy vs. placebo. *Antiviral Agents Bull* 1996;9: 104–105.
- 65- Karadi I, Karpati S, Romics L. "Aspirin in the management of recurrent herpes simplex virus infection". *Ann. Intern. Med* 1998; 128 (8): 696-697.
- 66- Frederick M; Ò Toole, Thomas J; Yancey, et al. Nd:YAG laser treatment of herpes and aphthous ulcers: a preliminary study. *SPIE--The International Society for Optical Engineering* 2000; 4166-235.
- 67 - Arturo GA , Pedro J , Munoz S , et al. The effects of 670nm laser therapy on herpes simplex and aphthae . *Photomedicine and Laser Surgery* 2005 ; 23(1) .
- 68- Bianka M, Adel and Estevez, Adonis. Treatment of herpes simplex labialis with low power laser therapy. *Colomb. Med* 2008; 39(2), 175-181.
- 69- Mattassi, R . D'Angelo, F . Franchina , A . et al. Ozone as Therapy in Herpes Simplex and Herpes Zoster Diseases. Division of Vascular Surgery, Santa Corona Hospital, Milan, Italy 2007.
- 70- Josie Pielop, Amy C. Wood & Syliva Hsu. Update on antiviral therapy for herpes simplex virus infection . *Bayler Colleges of Medicine, Houston, Texas*. 2000;13,235-257.
- 71- Kirschvink N., de Moffarts B. and Lekeux P . The oxidant / antioxidant equilibrium in horses. *Vet J.*(2000) 177 : 178-191.

- 72- Sanchez F. Important role of oxidative stress biomarkers in Huntington's disease. *J Med Chem* .(2011). 54 :5602-6 .
- 73- Jomova K., Vondrakova D., Lawson M, et al. oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Mol Cell Biochem* .(2010). 345 : 91-104.
- 74- Valko M., Leibfritz D., Moncol J., et al. Free radicals and Antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* .(2007). 39: 44-84.
- 75- Medow M. S., Bamji N., Clarke D., et al. Reactive oxygen species (ROS) from NADPH and xanthine oxidase modulate the cutaneous local heating response in healthy humans. *J Appl Physiol* .(2011). 301: 763-768.
- 76- Viel E. C., Benkirane K., Javeshghani D., et al. Xanthine oxidase and mitochondria contribute to vascular superoxide anion generation in DOCA-salt hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* .(2008). 295 : 281-288.
- 77- Dranka B .P., Hill B. G. , Darley-USmar V. M. Mitochondrial reserve capacity in endothelial cells: the impact of nitric oxide and reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med*.(2010). 48 : 905-914.
- 78- Montanaro S., Lhiaubet-Vallet V., Iesce M. I., et al. A mechanistic study on the phototoxicity of atorvastatin: singlet oxygen generation by a phenanthrene-like photoproduct. *Chem Res Toxicol* .(2009). 22: 173-178.
- 79- Arablinskaia N. E., Borisov S. E., Gracheva M. P. et al. Free radical processes in the phagocytes of the lung in the diagnosis of granulomatous diseases. *Probl Tuberk Bolezn Legk* .(2006). 52 : 49-54.
- 80- Vinatier V., Guieu V., Madaule Y., et al. Hoffmann P. Superoxide-induced bleaching of streptocyanine dyes: application to assay the enzymatic activity of superoxide dismutases. *Anal Biochem*.(2010). 405: 255-259.
- 81- Sato E., Mokudai T., Niwano Y. et al. analysis of reactive oxygen species generated by the in vitro reconstituted NADPH oxidase and xanthine oxidase systems. *J Biochem* .(2011). 150 :173-81

- 82- Aust S. D., Hebdon T., Humbert J. et al. Hydroxyl free radical production during torsional phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg.*(2010). 36 : 2146 - 2149.
- 83- Cheng F. C., Jen J. F. , Tsai T. H. Hydroxyl radical in living systems and its separation methods. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* (2002) 781: 481-496.
- 84- Jones M. L., Ganopolsky J. G., Labbe A., et al. Antimicrobial properties of nitric oxide and its application in antimicrobial formulations and medical devices. *Appl Microbiol Biotechnol .*(2010). 88 : 401-407.
- 85- Gebicka L. , Didik J. Oxidative stress induced by peroxynitrite. *Postepy Biochem.*(2010). 56 : 103- 106.
- 86- Malle E., Furtmuller P. G., Sattler W. et al. Myeloperoxidase: a target for new drug development? *Br J Pharmacol .*(2007). 152: 838-854.
- 87- Balaban R. S., Nemoto S. , Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell.*(2005). 120: 483-495.
- 88- Gutierrez J., Ballinger S. W., Darley-Usmar V. et al. Free radicals, mitochondria, and oxidized lipids: the emerging role in signal transduction in vascular cells. *Circ Res.*(2006). 99: 924-932.
- 89- Neppolian B., Park J. S. , Choi H. Effect of Fenton-like oxidation on enhanced oxidative degradation of para-chlorobenzoic acid by ultrasonic irradiation. *Ultrason Sonochem.*(2004).11: 273-279.
- 90- Choi E. Y., Stockert A. L., Leimkuhler S. et al. Studies on the mechanism of action of xanthine oxidase. *J Inorg Biochem.*(2004). 98 : 841-848.
- 91- Capettini L. S., Cortes S. F. , Lemos V. S. Relative contribution of eNOS and nNOS to endothelium-dependent vasodilation in the mouse aorta. *Eur J Pharmacol.*(2010). 643: 260-266.
- 92- vanin A. F., Bevers L .M., Slama-Schwok A. and van Faassen E. E. Nitric oxide synthase reduces nitrite to NO under anoxia. *Cell Mol Life Sci.* .(2007). 64: 96-103.

- 93- Koshiishi I. Lipid-derived radicals in Lipoxygenase reactions. *Seikagaku*. (2009) 81: 793-797.
- 94- Werz O., Szellas D. , Steinhilber D. Reactive oxygen species released from granulocytes stimulate 5-lipoxygenase activity in a B-lymphocytic cell line. *Eur J Biochem*.(2000). 267: 1263-1269.
- 95- Pavlou P., Rallis M., Deliconstantinos G., et al. In-vivo data on the influence of tobacco smoke and UV light on murine skin. *Toxicol Ind Health*.(2009). 25: 231-239.
- 96- Mari M., Colell A., Morales A., et al. control of liver function in health and disease. *Antioxid Redox Signal*.(2010). 12: 1295-1331.
- 97- Abdollahi M., Ranjbar A., Shadnia S., et al. Pesticides and oxidative stress. *Med Sci Monit*. (2004). 10 : 141-147.
- 98- Koivula M. J., Kanerva M., Salminen J. P., et al. Metal pollution indirectly increases oxidative stress in great tit (*Parus major*) nestlings. *Environ Res*.(2011). 111:362-370.
- 99- ortugal-Cohen M., Numa R., Yaka R. et al. Cocaine induces oxidative damage to skin via xanthine oxidase and nitric oxide synthase. *J Dermatol Sci*. (2010). 58: 105-112.
- 100- Sachdev S. , Davies K. J. Production, detection, and adaptive responses to free radicals in exercise. *Free Radic Biol Med*.(2008). 44: 215-223
- 101- Negre-Salvayre A., Coatrieux C. , Ingueneau C, et al. Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors. *Br J Pharmacol*.(2008). 153: 6-20.
- 102- Avouac J., Borderie D., Ekindjian O. G., et al. High DNA oxidative damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol*.(2010). 37: 2540-2547.

- 103- Pratt D. A., Tallman K. A. , Porter N. A. Free radical oxidation of polyunsaturated lipids: new mechanistic insights and the development of peroxy radical clocks. *Acc Chem Res.*(2011). 44: 458-467.
- 104- Sugamura K. , Keaney J. F., Jr. Reactive oxygen species in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med.*(2011). 51:978-92.
- 105- Hutter E., Skovbro M., Lener B., et al. Oxidative stress and mitochondrial impairment can be separated from lipofuscin accumulation in aged human skeletal muscle. *Aging Cell.*(2007) . 6: 245-256.
- 106- Szweda P. A., Friguet B. , Szweda L. I. Proteolysis, free radicals, and aging. *Free Radic Biol Med.*(2002). 33: 29-36.
- 107- Silva J. P., Gomes A. C. , Coutinho O. P. Oxidative DNA damage protection and repair by polyphenolic compounds in PC12 cells. *Eur J Pharmacol.*(2008). 601: 50-60.
- 108- Cakir B., Kasimay O., Kolgazi M., et al. Stress-induced multiple organ damage in rats is ameliorated by the antioxidant and anxiolytic effects of regular exercise. *Cell Biochem Funct.*(2010). 28: 469-479.
- 109- Martinez-Outschoorn U. E., Balliet R. M., Chiavarina B., et al. Oxidative stress in cancer associated fibroblasts drives tumor-stroma co-evolution: a new paradigm for understanding tumor metabolism, the field effect and genomic instability in cancer cells. *Cell Cycle.*(2010). 9: 3256-3276.
- 110- Lakshmi S. V., Padmaja G., Kuppusamy P. et al. Oxidative stress in cardiovascular disease. *Indian J Biochem Biophys.*(2009). 46: 421-440.
- 111- Kashihara N., Haruna Y., Kondeti V. K. et al. Oxidative stress in diabetic nephropathy. *Curr Med Chem.*(2010). 17: 4256-4269.
- 112- Filosto M., Scarpelli M., Cotelli M. S., et al. The role of mitochondria in neurodegenerative diseases. *J Neurol.*(2011). 258:1763-74

- 113- Syrkina O., Jafari B., Hales C. A. et al. Oxidant stress mediates inflammation and apoptosis in ventilator-induced lung injury. *Respirology*.(2008). 13: 333-340.
- 114- Wruck C. J., Fragoulis A., Gurzynski A., Brandenburg L. O., Kan Y. Role of oxidative stress in rheumatoid arthritis: insights from the Nrf2-knockout mice. *Ann Rheum Dis*.(2011). 70: 844-850.
- 115-Romano A. D. , Serviddio G., de M. A., et al. Oxidative stress and aging. *J Nephrol*.(2010). 23 S 15: S29-S36.
- 116- Li Y. J., Takizawa H. , Kawada T. Role of oxidative stresses induced by diesel exhaust particles in airway inflammation, allergy and asthma: their potential as a target of chemoprevention. *Allergy Drug Targets*.(2010). 9: 300-305
- 117- Miquel J. Can antioxidant diet supplementation protect against age-related mitochondrial damage? *Ann N Y Acad Sci*.(2002). 959: 508-516.
- 118- Fukai T. , Ushio-Fukai M. Superoxide Dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases. *Antioxid Redox Signal*.(2011). 15: 1583-1606.
- 119- Odajima N., Betsuyaku T., Nagai K., et al. The role of catalase in pulmonary fibrosis. *Respir Res*.(2010). 11: 183.
- 120- Day B. J. Catalase and glutathione peroxidase mimics. *Biochem Pharmacol*.(2009). 77 : 285-296.
- 121- Herbette S., Roeckel-Drevet P. , Drevet J. R. Seleno-independent glutathione peroxidases. more than simple antioxidant scavengers. *FEBS J*.(2007). 274: 2163-2180.
- 122- Karthikeyan J. , Rani P. Enzymatic and non -enzymatic antioxidants in selected Piper species. *Indian J Exp Biol*.(2003). 41 : 135-140.
- 123- Bodzek P. , Wielkoszynski T. Evaluation of vitamin C and E concentration--some nonenzymatic indicators of antioxidant protective barrier in pregnant women. *Wiad Lek*.(2003). 56: 508-514.

- 124- Yin M. C. , Chan K. C. Nonenzymatic antioxidative and antiglycative effects of oleanolic acid and ursolic acid. *J Agric Food Chem.*(2007) . 55: 7177-7181.
- 125- Calabrese V., Cornelius C., Maiolino L., et al. Oxidative stress, redox homeostasis and cellular stress response in Meniere's disease: role of vitagenes. *Neurochem Res.*(2010) . 35: 2208-2217.
- 126- Traber M. G. Heart disease and single-vitamin supplementation. *Am J Clin Nutr.*(2007). 293- 299.
- 127- Naziroglu M., Akkus S., Soyupek F., et al. Vitamins C and E treatment combined with exercise modulates oxidative stress markers in blood of patients with fibromyalgia. *Stress.*(2010). 13: 498-505.
- 128- Ryan M. J., Dudash H. J., Docherty M., et al. Vitamin E and C supplementation reduces oxidative stress, improves antioxidant enzymes and positive muscle work in chronically loaded muscles of aged rats. *Exp Gerontol.*(2010). 45: 882-895.
- 129- Steven Wm. The BHT Book. A practical guide to resolving viral disease. Third edition. USA. 2010. 7: 10-13-35.
- 130- Race S. Antioxidants. The truth about BHA, BHT, TBHQ and other antioxidants used as food additives. First edition. UK. Tigmorbooks. 2009. 9-11-22 .
- 131- Franklyn R. Butylated Hydroxytoluene in Sarcoma-Prone Dogs. *Lancet* 1976.1: 1296.
- 132- KS Kim, HM Moon, V Sapienza, . Inactivation of cytomegalovirus and Semliki Forest virus by butylated hydroxytoluene. *J Infect Disease.*(1978). 138(1): 91-4,.
- 133- Max Brugh Jr. Butylated hydroxytoluene protects chickens exposed to Newcastle disease virus. *Science.*(1977). 197: 1291-2,.

- 134- Björkhem I, Henriksson-Freyschuss A, Breuer O, et al. The antioxidant butylated hydroxytoluene protects against atherosclerosis. *Arterioscler Thromb.* (1991).11(1):15-22.
- 135- Hocman G. Chemoprevention of cancer: phenolic antioxidants (BHT, BHA). *Int J Biochem.* (1988). 20(7):639-51.
- 136- Frank J. Beyond vitamin E supplementation: an alternative strategy to improve vitamin E status. *J Plant Physiol.* (2005). 162(7):834-43.
- 137- Yang X, Borg LA, Simán CM, et al. Maternal antioxidant treatments prevent diabetes-induced alterations of mitochondrial morphology in rat embryos. *Anat Rec.* (1998). 251(3):303-15.
- 138- Thune P, Granholt A. Provocation tests with antiphlogistia and food additives in recurrent urticaria. *Dermatologica* (1975). 151: 360-367.
- 139- Moneret-Vautrin DA, Faure G, Bene MC. Chewing-gum preservative induced toxidermic vasculitis. *Allergy.* (1986). 41(7):546-8
- 140- Takahashi and K Hiraga. Effects of dietary butylated hydroxytoluene on functional and biochemical properties of platelets and plasma preceding the occurrence of haemorrhage in rats. *Food Chem Toxicol.*(1984). 97-103,.
- 141- Babu B, Wu JT. Production of natural butylated hydroxytoluene as an antioxidant by freshwater phytoplankton. *J Phycol.* (2008). 44(6):1447–54.
- 142- Ait-kaci Aourahoun K, Fazouane F, Benayad T, et al. The synthetic antioxidant Butylated Hydroxytoluene, a naturally occurring constituent of the broom *Cytisus triflorus* L'Hérit. *J Nat Prod.* (2014). 7:58-64.
- 143- Shaw M, King M, Best JM ,et al. Failure of acyclovir cream in treatment of recurrent herpes labialis. *Br J Med* 1985; 291: 7–9.
- 144- Fiddian AP, Yeo JM, Stubbings R, et al. Successful treatment of herpes labialis with topical acyclovir. *Br Med J(Clin Res Ed)*1983; 286: 1699–1701.

- 145- Evans TG, Bernstein DI, Raborn GW, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of topical 5% acyclovir-1% hydrocortisone cream (ME-609) for treatment of UV radiation-induced herpes labialis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46: 1870–1874.
- 146- T Karlsmark et al. Randomized clinical study comparing Compeed® cold sore patch to acyclovir cream 5% in the treatment of herpes simplex labialis. *JEADV* 2008;10:1468-3083.
- 147- I Zschocke, C Reich, A Zielke, et al. Silica gel is as effective as acyclovir cream in patients with recurrent herpes labialis: results of a randomized, open-label trial. *The Journal of dermatological treatment* 2008;19(3):176-81
- 148- Femiano F, Gombos F, Scully C. Recurrent herpes labialis: efficacy of topical therapy with penciclovir compared with acyclovir (aciclovir). *Oral Dis* 2001; 7: 31–33.
- 149- Freeman M.D, Donaa J, Gay Wenerstrom R.N , et al. Treatment of recurrent herpes simplex labials with topical butylated hydroxyl toluene. *Clin Pharmacol.* Salt lake city, Utah. 1985. 38: 56-59.

الملخص

المقدمة:

يسبب فيروس الحلاّ البسيط الكثير من الأخماج، فهو يمكن أن يسبب التهاب دماغ أو التهاب سحايا، التهاب ملتحمة و قرنية حليئاً ، إصابات تناسلية، إصابات فموية شفوية...^[1]

أهداف البحث:

تقييم فعالية المعالجة الدوائية الموضعية باستخدام كل من الصادات الفيروسية (الأسيكلوفير) و مضادات الأكسدة (البوتوليد هيدروكسي تولوين + فيتامين C)، و إجراء مقارنة بينهما من حيث تسريع مدة الشفاء و التخفيف من شدة الألم.

المواد و الطرائق:

ضمت عينة البحث 60 مريضاً، تم تقسيمهم إلى 3مجموعات: 20 مريض لم يخضعوا لأي معالجة، 20 مريض خضعوا للمعالجة بالصادات الفيروسية، 20 مريض خضعوا للمعالجة بالـ (البوتوليد هيدروكسي تولوين + فيتامين C).

تمت المداخلة العلاجية قبل مضي 24 ساعة على ظهور المرض (مرحلة الحمى)، حيث تم تطبيق (الأسيكلوفير(كريم)) موضعياً 5 مرات يومياً بفواصل زمني 4 ساعات، و تطبيق (البوتوليد هيدروكسي تولوين + فيتامين C (كريم % 15)) موضعياً مرتين يومياً بفواصل زمني 12 ساعة. تمت مراقبة المرضى بشكل يومي و تسجيل سير شفاء المرض و شدة الألم حتى تم الشفاء، حيث تم اعتماد تقشر الحويصلات هو المعيار الدال على شفاء الآفة، و كما تم تقييم شدة الألم باستخدام المقياس التمثيلي البصري.

النتائج:

وفق الدراسة تبين وجود فرق دال إحصائياً ($P < 0.001$) في مشعر متوسط الشفاء بين مجموعات الدراسة، و وجود فرق دال إحصائياً في مشعر الألم ($P < 0.001$) بين مجموعات الدراسة و ذلك في المشاهدتين الثانية و الثالثة.

الاستنتاجات:

خلصت الدراسة إلى أن الـ (البوتوليد هيدروكسي تولوين + فيتامين C) تمكن بشكل واضح من التقليل من متوسط مدة الشفاء (2.8) يوم، ومتوسط شدة الألم (1.1) (0.65) في المشاهدتين الثانية و الثالثة على التوالي، مقارنة مع متوسط مدة الشفاء للأسيكلوفير (3.95) يوم، ومتوسط شدة الألم (1.35) (0.7) في المشاهدتين الثانية و الثالثة على التوالي.

كلمات مفتاحية: البوتوليد هيدروكسي تولوين (BHT) – أسيكلوفير – الحلاً الشفوي – مضادات الأكسدة.

Abstract

Introduction: Herpes Simplex Virus causes a lot of sepsis, it might cause encephalitis, periencephalitis, conjunctivitis, genital lesions and oral labial lesions... .^[1]

Aim of study: To evaluate the efficiency of topical treatment by antiviral (Acyclovir) and antioxidants (Butylated Hydroxy Toluene + Vit C), and to compare between the two medicines according to accelerate healing and reduce pain.

Materials and Methods: The sample of study consists of 60 patients, in three group: 20 patients didn't get any treatment, 20 patients get antiviral treatment and 20 patients get antioxidants treatment (Butylated Hydroxy Toluene + Vit C).

The treatment was applied at the first 24 hours of disease appearing (in erythema stage), (Acyclovir (cream)) was applied five times daily, every 4 hours. And (Butylated Hydroxy Toluene + Vit C (cream15 %)) was applied twice a day every 12 hours.

The index of healing and the index of pain were followed up daily until the end of healing. The index of healing depends on lesion's peeling and the index of pain was according to VAS index.

Results: According to this study: there is a statistically significant difference ($P < 0.001$) between the three groups according to healing index and a statistically significant difference ($P < 0.001$) between the three groups according to pain index on the second and third day.

Conclusion: The study concluded that (Butylated Hydroxy Toluene + Vit C) could clearly reduce healing's median (2.8 days), and pain's median (1.1) on the second day and (0.65) on the third day comparing to Acyclovir, healing's median (3.95 days), and pain's median (1.35) on the second day and (0.7) on the third day

Key words: labial herpes- antioxidants- Butylated Hydroxy Toluene (BHT)- Acyclovir.

الملحق

حالة سريرية (1) :



فتاة بعمر 16 سنة .. مرحلة الحمى ..
تم تطبيق الـ BHT قبل مضي 24 ساعة على ظهور الآفة..



الحالة بعد مضي يوم واحد... مرحلة الحويصل ..



الحالة بعد مضي 3 أيام من المعالجة بال-BHT
تقشر الأفة و حدوث الشفاء وفق المعيار المعتمد في البحث

حالة سريرية (2) :



فتاة بعمر 30 سنة .. مرحلة الحمى ..
تم تطبيق الـ BHT قبل مضي 24 ساعة على ظهور الأفة..



الحالة بعد مضي يوم واحد... مرحلة الحويصل ..



الحالة بعد مضي 3 أيام من المعالجة بال-BHT

تقشر الأفة و حدوث الشفاء وفق المعيار المعتمد في البحث