

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

۱۰۰ New



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد  
دانشکده دندانپزشکی

پایان نامه:

جهت دریافت درجه دکترای دندانپزشکی

موضوع:

مقایسه اثر ژل ملیسان با کرم آسیکلوویر در درمان  
هریس عود کننده ی لیبی

استاد راهنما:

دکتر حکیمه احدیان

استاد مشاور:

دکتر محمد حسن اخوان کرباسی

۱۳۸۹/۱/۲۸

نگارش:

سحر قانع

اعلامات مذکور می‌باشد  
شماره ثبت

پاییز ۱۳۸۸

شماره پایان نامه: ۳۶۲

۱۳۳۸۴۷

۱۳۳۸۴۷

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

چکیده

فصل اول : کلیات Introduction

۲ بیان مسئله و اهمیت موضوع:

۴ کلیات:

۴ عفونت هرپس سیمپلکس ویروس:

۷ تظاهرات بالینی

۷ ژنژیوواستنوماتیت هرپسی:

۸ تشخیص های آزمایشگاهی:

۹ عفونت HSV دهانی عود کننده:

۱۲ عفونت هرپس سیمپلکس در بیماران مبتلا به ضعف سیستم ایمنی و عفونت هرپس مزمن:

۱۳ Management:

۱۴ مکانیسم عمل:

۱۷ ملیسان

۱۸ آثار فارماکولوژی

۲۰ مروری بر مطالعات مشابه

۲۵ اهداف، فرضیات و سوالات پژوهشی:

۲۶ تعریف واژه ها

فصل دوم – مواد و روش ها

۲۸ جامعه مورد بررسی و خصوصیات افراد مورد مطالعه

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۲۸	نوع مطالعه
۲۸	روش نمونه گیری و تعیین حجم نمونه
۲۸	روش تجزیه و تحلیل داده‌ها
۲۹	متغیرهای پژوهشی
۳۱	روش انجام کار
۳۳	معیارهای ورود و خروج
۳۳	مشکلات اجرایی تحقیق
<b>فصل سوم - نتایج (Results)</b>	
۳۵	نتایج
<b>فصل چهارم - بحث و نتیجه گیری (Discussion &amp; Conclusion)</b>	
۴۷	بحث
۵۲	پیشنهادات:
۵۴	Abstract
۵۶	منابع (References)

فهرست جداول

صفحه	عنوان
۱۶	جدول ۱-۱: داروهای مورد استفاده در جلوگیری و درمان عفونتهای ویروس هرپس سیمپلکس (HSV) <sup>۷</sup>
۳۱	جدول متغیرها:
۴۰	جدول ۱: مقایسه تغییرات اندازه ضایعه بر حسب روز در دو گروه آسیکلوویر و ملیسان.
۴۱	جدول ۲: مقایسه تغییرات اندازه ضایعه بر حسب روز در دو گروه بر حسب وجود زخم.
۴۱	جدول ۳: مقایسه تغییرات میانگین میزان درد بر حسب روز در دو گروه.
۴۲	جدول ۴: مقایسه تغییرات میانگین میزان درد بر حسب روز در دو گروه بر حسب وجود زخم.
۴۲	جدول ۵: فراوانی وجود اریتم در دو گروه بر حسب وجود زخم در روز اول.
۴۳	جدول ۶: فراوانی وجود اریتم در دو گروه بر حسب وجود زخم در روز دوم.
۴۳	جدول ۷: فراوانی وجود اریتم در دو گروه بر حسب وجود زخم در روز چهارم.
۴۳	جدول ۸: مقایسه وجود اریتم در دو گروه بر حسب روزهای مراجعه.

فهرست جداول

صفحه	عنوان
۴۴	جدول ۹: مقایسه وجود احساس غیر معمول بر حسب روزهای مراجعه.
۴۴	جدول ۱۰: فراوانی وجود حس غیر معمول در دو گروه مورد مطالعه بر حسب وجود زخم.
۴۵	جدول ۱۱: مقایسه زمان بهبودی در دو گروه بر حسب روز مراجعه.
۴۵	جدول ۱۲: فراوانی زمان بهبودی در دو گروه بر حسب روز مراجعه وجود زخم.

مقدمه:

هرپس عود کننده ی لبی، شکل شایعی از عفونت ویروس هرپس سمپلکس عود کننده است. داروهای ضد ویروسی رایج مانند آسیکلوویر، در مراحل اولیه، اثر درمانی دارند و بعد از آن تاثیر چندانی بر ضایعات ندارند.

اخیراً داروهای گیاهی برای درمان این ضایعات مورد استفاده قرار گرفته اند و اثر درمانی مفیدی داشته اند. هدف این مطالعه، بررسی اثر کرم آسیکلوویر و ژل ملیسان بر این ضایعات است و نتیجه ی آن احتمالاً می تواند در انتخاب داروی موثر، در درمان این ضایعات مفید باشد.

مواد و روش کار:

این مطالعه به صورت کار آزمایشی بالینی دوسوکور به طور تصادفی انجام شد. ۶۰ نمونه از میان دانشجویان و کارمندان دانشکده دندانپزشکی و ساکنان خوابگاه، دارای سابقه ی عود هرپس لبی، در مطالعه وارد شدند. اطلاعات مربوط به هر فرد در پرسش نامه وارد شد و به منشی بخش ارجاع داده شد تا یکی از داروها را که قبلاً توسط داروساز، جهت انجام مطالعه ی دوسوکور، کدگذاری شده تحویل گیرد. هر فرد در روزهای ۱، ۲، ۴ و ۷ پس از تجویز دارو، معاینه شد تا تغییرات درد، اندازه ضایعه، وجود التهاب و زمان بهبودی ضایعه، در آنها بررسی شود.

داده های خام به کمک نرم افزار آماری SPSS ver 13 و آزمون های آماری Mann-Whitney test، kruskal wallis test و Chi-square واکاوی شد.

**نتایج:** در این مطالعه، تفاوت آماری معنی داری بین کرم آسیکلوویر و ژل ملیسان در کاهش اندازه ی ضایعه دیده نشد. ( $P=0/116$  روز اول،  $P=0/795$  روز دوم،  $P=0/322$  روز چهارم،  $P=0/741$  روز هفتم).

استفاده از ملیسان در روز دوم و چهارم، به طور معنی داری با کاهش درد بیمار همراه بود ( $P=0/000$  روز دوم،  $P=0/03$  روز چهارم)، در حالی که در روزهای دیگر مطالعه این تفاوت مشاهده نشد. ( $P=0/176$  روز اول،  $P=0/116$  روز هفتم).

مقایسه وجود اریتم در بیماران در دو گروه مورد مطالعه، به جز روز چهارم ( $P=0/024$ ) تفاوت آماری معنی داری را نشان نداد ( $P=0/371$  روز اول،  $P=0/436$  روز دوم).

مقایسه عوارض دارویی محتمل در دو گروه مورد مطالعه ی تحت درمان با آسیکلوویر و ملیسان، تفاوت آماری معنی داری را نشان نداد. ( $P=0/152$  روز دوم،  $P=0/718$  روز چهارم،  $P=0/15$  روز هفتم). مقایسه ی وقوع بهبودی، در بیماران در دو گروه مورد مطالعه به جز روز دوم ( $P=0/001$ ) تفاوت آماری معنی داری را نشان نداد. ( $P=0/447$  روز چهارم،  $P=0/606$  روز هفتم).

**نتیجه گیری:** بر اساس نتایج این تحقیق، ژل ملیسان در کاهش درد روز دوم و چهارم، نیز کاهش اریتم در روز چهارم، موثرتر از آسیکلوویر است، در حالی که تاثیر متفاوتی با آسیکلوویر در کاهش اندازه ی ضایعه ندارد ولی در کل وقوع بهبودی سریع تر ضایعه را به همراه دارد، از این رو پیشنهاد می شود تحقیقات گسترده تری با حجم نمونه بیشتر جهت مقایسه ی بهتر تاثیر دو دارو صورت گیرد.

**کلید واژه ها:** هرپس عود کننده لیبی، آسیکلوویر موضعی، ملیسان.



فصل اول

کلمات

*Introduction*

## بیان مسئله و اهمیت موضوع

هرپس عودکننده‌ی لبی شکل شایعی از عفونت HSV عودکننده دهان است که در ورمیلیون یا پوست لب نمایان می‌شود و تحت عنوان تب‌خال اشاره می‌گردد. میزان عود این وضعیت ۲۰-۴۰٪ است که با تب، قاعدگی، نورشدید خورشید و شاید استرس روانی همراه است. ضایعات یک مرحله‌ی پیش درآمد به صورت سوزش با سوزن سوزن شدن محل ابتلا دارند و سپس با تورم و تشکیل دسته‌جاتی از وزیکول‌های کوچک ادامه می‌یابد که به زخم تبدیل می‌شود. گاهی ضایعات قطر چند سانتیمتری دارند و منجر به ناراحتی و بدشکلی می‌گردند.

عفونت هرپسی عودکننده در افراد سالم، به طور علامتی درمان می‌گردد و در مواردی که بیماران ضایعات مکرر و دردناک یا بدشکل کننده را تجربه می‌نمایند، نیازمند مراقبت حرفه‌ای است.

داروهای ضد ویروسی موضعی متعددی نظیر آسیکلوویر، پن‌سیکلوویر، ان-دوکونازول و... برای درمان تب‌خال پیشنهاد شده‌اند که مدت زمان وجود ضایعات هرپس عودکننده‌ی لبی را کاهش می‌دهند و علیرغم این در کل مزیت کاربرد این داروها برای کاهش زمان ترمیم، محدود به نظر می‌رسد. به ویژه که داروهای ضدویروسی رایج نظیر کرم آسیکوویر در مراحل اولیه (مرحله‌ی پیش درآمد، قبل از بروز طاول‌ها) اثر درمانی خویش را دارند و پس از آن کاربرد آنها تاثیر چندانی بر روی ضایعات ندارد.

اخیراً فراورده‌های گیاهی مختلفی جهت درمان هرپس عودکننده‌ی لبی در تحقیقات مورد استفاده قرار گرفته است که نتایج قابل توجهی داشته‌اند. در حال حاضر داروهای در دسترس در بازار دارویی ایران برای درمان موضعی هرپس عودکننده‌ی لبی،

کرم آسیکلوویر ۵٪ (Zovirax) می‌باشد که بیشترین تاثیر درمانی آن، در شرایطی است که در مراحل اولیه‌ی ضایعات قبل از بروز طاول‌ها، استفاده شود. همچنین ژل گیاهی ملیسان حاوی ۱٪ عصاره خشک گیاه *Melissa officinalis* و اسید تانیک است که توسط شرکت گل دارو به بازار دارویی عرضه شده است. این ژل توسط متخصصان بیماری‌های دهان مکرراً جهت درمان هرپس عود کننده لبی تجویز می‌گردد که در بیماران تجویز شده نتایج قابل توجهی را از خود نشان داده است. نظریه فراوانی عود این ضایعه در میان افراد جامعه و محدودیت زمانی در تجویز کارآمد آسیکلوویر جهت تأثیرات درمانی مناسب آن، این مطالعه به منظور مقایسه تأثیرات درمانی ژل ملیسان با کرم آسیکلوویر ۵٪ طراحی شد.

**کلیات:****عفونت هرپس سیمپلکس ویروس**

تاکنون ۸۰ ویروس از خانواده هرپس یافت شده که تنها ۸ عدد از آنها می‌توانند در انسان ایجاد عفونت هرپسی کنند. این ویروس‌ها عبارتند از: ویروس هرپس سیمپلکس نوع ۱ و ۲ (HSV<sub>1</sub>, HSV<sub>2</sub>)، واریسلازوستر، سایتومگالو ویروس، ایشتین بار ویروس و هرپس ویروس انسانی تیپ ۶ (HHV<sub>6</sub>). کلیه ویروس‌های خانواده هرپس در ساختمان خود دارای اسید دزوکسی ریبونوکلیک (DNA) می‌باشند و این توانایی را دارند که در سلول‌های عصبی بیمار به صورت نهفته باقی مانده و به این وسیله از پاسخ ایمنی بدن بیمار بگریزند. ویروس HHV<sub>6</sub> در سال ۱۹۸۶ شناسایی شد. این ویروس قادر به مبتلا کردن بیش از ۸۰٪ جمعیت افراد بالغ می‌باشد. دو شکل از این ویروس با عنوان HHV<sub>6A</sub> و HHV<sub>6B</sub> تاکنون شناسایی شده‌اند. این ویروس که به طور معمول از بزاق جدا می‌شود و قادر به ایجاد بیماری Roseola.infantum یا exanthema subitum می‌باشد که نوعی بیماری معمول دوران کودکی است و علائم آن شامل تب و راش پوستی است.<sup>۱</sup>

ویروس HHV<sub>7</sub> نیز به طور معمول در بزاق یافت می‌شود و تاکنون با بیماری خاصی در ارتباط نبوده است. این در حالی است که ویروس HHV<sub>8</sub> ارتباط نزدیکی را با بیماری سارکوم کاپوزی در بیماران مبتلا به نقص ستیم ایمنی نشان داده است. مدارکی نیز مبنی بر ارتباط ویروس HHV<sub>8</sub> با اشکالی از بیماری لنفوما و بیماری Castle man به دست آمده است.<sup>۱</sup>

ویروس‌های HSV<sub>1</sub> و HSV<sub>2</sub> و واریسلازوستر عامل ایجاد بیماری‌های مخاط دهان هستند. سایتومگالو ویروس گاهی به عنوان عامل زخم‌های دهانی در بیماران مبتلا به سرکوب سیستم ایمنی دیده می‌شود و این طور به نظر می‌رسد که علت بیماری غدد بزاقی در بیماران مبتلا به ایدز نیز باشد.<sup>۱</sup>

ویروس هرپس سیمپلکس شامل ۴ لایه می‌باشد: یک هسته داخلی که شامل یک DNA دو رشته‌ای خطی است. یک کاسپید پروتئینی، یک تگمنت و یک پوشینه که از جنس لیپید می‌باشد. این پوشینه لیپیدی شامل گلیکو پروتئین‌هایی است که از غشاء هسته سلول میزبان جدا شده‌اند.<sup>۲</sup>

۴۰٪ افراد زیر ۲۰ سال و ۶۵٪ افراد بالای ۷۰ سال در سرم خود آنتی بادی علیه HSV<sub>1</sub> را دارند.<sup>۳</sup> البته نژاد، جنس و کشور محل زندگی در مثبت بودن آنتی بادی علیه HSV<sub>1</sub> افراد موثر است.<sup>۴</sup> عموماً ضایعات بالای کمر را مرتبط با HSV<sub>1</sub> و ضایعات زیر کمر را مرتبط با HSV<sub>2</sub> می‌دانند. گرچه به علت تغییر عادات جنسی یافتن HSV<sub>2</sub> در ضایعات دهانی و HSV<sub>1</sub> در ضایعات تناسلی غیر معمول نیست.<sup>۵</sup>

عفونت اولیه که با تماس با ویروس ایجاد می‌شود می‌تواند توسط تکثیر ویروس در مخاط، پوست و چشم همراه با ترشحات عفونی منتقل می‌شود.<sup>۲</sup> نفوذ ویروس از طریق غشای مخاطی یا پوست آسیب دیده است.<sup>۵</sup>

ویروس بعد از ایجاد عفونت اولیه (که اغلب تحت کلینیکی است) از طریق آکسونهای اعصاب حسی به گانگلیون حسی مانند گانگلیون تری ژمینال رفته، رونویسی شده و ایجاد عفونت مزمن نهفته می‌کند. نهفتگی خارج عصبی (مانند نهفتگی ویروس

درآپی تلیوم) ممکن است در ضایعات راجعه لب موثر باشد. البته این مطلب مورد سوال است.<sup>۳</sup>

عود HSV زمانی اتفاق می‌افتد که ویروس HSV-1 در نواحی نهفته شده فعال شده و به سمت پوست و مخاط مهاجرت کند و مستقیماً برای سلول‌های اپی‌تلیوم سایتوپاتیک می‌باشد و منجر به عفونت راجعه HSV به صورت زخم‌ها و وزیکول‌های موضعی می‌شود.<sup>۲</sup>

زمانی که یک عامل مناسب مانند بیماری، نور خورشید، تروما، استرس روحی یا قاعدگی اتفاق می‌افتد، ویروس مجدداً فعال شده، در گانگلیون رونویسی می‌کند و از طریق اکسون به سمت پوست یا مخاط، مهاجرت می‌کند. این را تئوری گانگلیون گویند.<sup>۳</sup> عود HSV نیز به طور شایع، بعد از پیوند قلب و اغلب در یک ماه اول بعد از پیوند، دیده می‌شود.<sup>۶</sup>

فعال‌سازی مجدد ویروس ممکن است بدون علامت و به صورت ریزش ویروس در ترشحات مانند بزاق یا به صورت ضایعات بارز کلینیکی که راجعه نامیده می‌شود، دیده می‌شود. ریزش این ویروس بسیار متنوع است و در مطالعه‌ای در ۱٪-۲۵٪ از روزهای که با سواپ امتحان می‌شد، دیده شد. ریزش بیش از یک هفته، قبل یا بعد از درمان دندانپزشکی از ۸/۳٪ تا ۱۰/۳٪ در بزاق، متغیر بوده است. با استفاده از PCR و جمع‌آوری نمونه‌ها ۶۸٪ بیماران ریزش بدون علامت و ۲۲٪ آنها، ضایعات راجعه را نشان دادند. ریزش ویروس بیش از آنچه قبل تصور می‌شد، اتفاق می‌افتد و شیوع آن زمانی که از روش‌های تکنیکی حساس مانند PCR و در زمان طولانی بررسی می‌شود، بیشتر خواهد بود.<sup>۳</sup>

شایع‌ترین محل‌های عفونت، ناحیه دهان، ژنیتال می‌باشد. عفونت HSV قرنیه، یک عامل مهم کوری در جهان است. عامل عقربک هرپسی  $HSV_1$  است که از طریق ورود ویروس به پوست آسیب دیده ایجاد می‌شود.<sup>۲</sup> ویروس  $HSV_1$  عامل ایجاد ژنژیواستئوماتیت هرپسی، بیماری دهانی صورتی پوستی مخاطی و بیماری چشمی می‌باشد. ضایعات راجعه در صورت و بر روی لب شایعند و در داخل دهان شیوع کمتری دارند.<sup>۳</sup> ضایعات پوستی با شیوع کمتر شامل عقربک هرپسی، اگزما هرپتی کوم و هرپس گلا دیاتروم است. بیماری‌های مادرزادی شامل عفونت مادرزادی، انسفالیت و عفونت‌های منتشر شده در نوزادان با نقص ایمنی سلولی است.<sup>۵</sup>

HSV یک عامل مهم در اریتم مالتی فرم است، HSV در مایع اندونوریال ۷۷٪ بیمارانی Bells palsy دیده شده است.<sup>۴</sup>

### تظاهرات بالینی

تظاهر عفونت  $HSV_1$  در دهان به ۳ صورت هرپس حاد، هرپس عود کننده و هرپس مزمن است.

### ژنژیواستئوماتیت هرپسی:

اکثر عفونت‌های اولیه  $HSV_1$  به صورت تحت کلینیکی و در کودکان و نوجوان دیده می‌شود. علائم پیش درآمد به مدت ۱-۳ روز به صورت تب، کاهش اشتها، کسالت و درد عضلانی و گاهی همراه با سردرد و تهوع می‌باشد. درد ناحیه دهان منجر به کاهش مصرف غذا، در نتیجه احتیاج به بستری شدن در بیمارستان جهت هیدراتاسیون دارد. بیماری به صورت خود محدود شونده بوده و طی ۱۴-۱۰ روز مانند دیگر بیماری‌های ویروسی رفع می‌شود. یافته‌های دهانی بعد از دوران پیش درآمد اریتم، طاوول‌ها و زخم‌ها

در مخاط کراتینیزه کام سخت، لته ی چسبنده، سطح پشتی زبان و در مخاط غیر کراتینیزه ی مخاط گونه و لب، سطح شکمی زبان و کام نرم دیده می شود. طاولها به سرعت پاره شده و ایجاد زخم های ۱-۵mm می کند و گاهی با هم یکی شده و زخمهای بزرگتر با حاشیه نامنظم و قرمز ایجاد می کند. لته اغلب به رنگ قرمز آتشین و دهان دردناک بوده که منجر به سختی در غذا خوردن می شود. فارنژیت منجر به سختی در بلع می شود. عفونت HSV اولیه در بالغین هم الگویی مشابه با کودکان دارد.<sup>۲</sup>

### تشخیص های آزمایشگاهی:

بروز علائم سیستمیک همراه با زخم های دهانی گرد، متقارن، کم عمق، طاول های دهانی و ژنژیویت مارژینال حاد از علائم وجود بیماری ژنژیواستئوماتیت هرپسی اولیه است. در چنین حالتی تست های آزمایشگاهی چندان ضروری نیست. در سایر بیماران خصوصاً افراد بالغ احتمال وجود علائم کلینیکی موضعی کمتر است که این خود مسأله تشخیص را مشکل تر می کند. این مسأله زمانی اهمیت دارد که هدف تشخیص ضایعات هرپس اولیه از ضایعات اریتمالیتی فرم باشد. با توجه به این که درمان این دو ضایعه کاملاً با هم متفاوت است تست های زیر در تشخیص عفونت های هرپس اولیه کمک کننده است<sup>۱</sup>:

۱- سیتولوژی: در روش سیتولوژی یک طاول سالم را باز کرده سپس برشی از قاعده ضایعه تهیه کرده و آن را بر روی اسلاید میکروسکوپ قرار می دهیم سپس آن را با رنگ آمیزی گیمسا، Wrights یا پاپانیکولا آماده می کنیم. در لایه ی کراتینوسیت ها سلول های ژانت چند هسته ای سنسیشیوم (Syncytium) هسته ها مشاهده



رنگ‌آمیزی فلورسنت نیز روش دیگری است که در مقایسه با روش‌های روتین سیتولوژی که ۵۴٪ حساسیت دارد، حساسیت بیشتری دارد.

۲- HSV Isolation: جداسازی و خنثی‌سازی ویروس از محیط کشت بافتی، بهترین روش تشخیص بوده و دارای حساسیت ۱۰۰٪ است. البته جداسازی این ویروس از ضایعات دهانی لزوماً به معنای ایجاد ضایعات توسط این ویروس نمی‌باشد. زیرا گاهی افرادی که مبتلا به سایر بیماریها هستند، خود مخزنی از ویروس HSV هستند.

۳- تیتراژ آنتی بادی: مدارکی معتبر در مورد عفونت‌های هرپس اولیه از طریق تست‌های ثبوت کمپلمان و آنتی بادی خنثی شده در سرم افراد مبتلا به وضعیت‌های حاد و نقاهت بیماری به دست آمده است. در بعضی حالات خاص مانند بیماران دارای ایمنی ضعیف نمونه سرم مرحله حاد این بیماران ۳ تا ۴ روز پس از شروع علائم گرفته می‌شود. عدم حضور آنتی بادی قابل شناسایی به علاوه جداسازی ویروس HSV از ضایعات به معنای وجود عفونت هرپس اولیه می‌باشد. آنتی بادی‌های ضد ویروس HSV در عرض یک هفته ظاهر شده و در عرض ۳ هفته به حداکثر خود می‌رسد. سرم افرادی که در مرحله نقاهت به سر می‌برند نیز می‌تواند نشان دهنده وجود عفونت هرپس اولیه باشد زیرا نشان دهنده افزایش ۴ برابر در میزان آنتی بادی‌های ضد ویروس می‌باشد. چنانچه آنتی بادی ضد HSV در هر دو مرحله نقاهت و حاد یکسان باشند آن ضایعه یک ضایعه عود کننده و راجعه بوده است.<sup>۱</sup>

**عفونت HSV دهانی عود کننده:**

افراد مبتلا به HSV، RHL را تجربه میکنند.  $\frac{1}{3}$  خارجی لب بیشترین ناحیه درگیر RHL است. در افرادی که مرحله پیش درآمد را تجربه می کنند (۶۰٪ بیماران) ضایعات بزرگتری دیده می شود.<sup>۳</sup>

فعالیت مجدد HSV ممکن است منجر به ریزش بدون علامت HSV در بزاق و ترشحات دهانی شود که عامل خطر مهم انتقال می باشد هم چنین ممکن است منجر به تشکیل زخم شود. ریزش بدون علامت HSV مرتبط به علایم و نشانه های سیتیمک نمی باشد و در ۱۰٪ - ۸٪ بیماران متعاقب درمان دندان پزشکی دیده می شود. تب، اشعه ماورا بنفش، تروما، استرس و قاعدگی عوامل مهمی در فعال کردن مجدد ویروس HSV هستند. بر طبق مطالعات پیشنهاد شده است که اثرات نوروپاتیک HSV<sub>1</sub> به عنوان یک مکانیسم مهم در اتیو-پاتوژنز این بیماری مطرح است.<sup>۳</sup>

RHL در ۴۰٪ - ۲۰٪ بالغین جوان دیده می شود. در دوران پیش درآمد خارش، احساس سوزن سوزن شدن یا سوزش در تقریباً ۵۰٪ موارد دیده می شود. به دنبال علایم پیش درآمد ظهور پاپول، طاول، زخم، دلمه و بعد بهبود ضایعه دیده می شود. طی چند ساعت طاول ایجاد شده و طی ۷۲-۹۶ ساعت به زخم و دلمه تبدیل می شود. این پیشرفت سریع ممکن است به علت درگیری چند ناحیه از لب توسط یک آکسون باشد.<sup>۳</sup>

۸ مرحله در RHL تشخیص داده شده است:

پیش درآمد ← قرمزی ← پاپول ← طاول ← زخم، دلمه ی نرم ← دلمه ← دسکومه شدن محل ضایعه ← تورم باقی مانده<sup>۳</sup>

البته به طور کلی یافته‌های بالینی عفونت HSV وابسته به وضعیت سیستم ایمنی و اولیه یا ثانویه بودن عفونت است.<sup>۵</sup>

ضایعه اولیه RHL در مرحله پیش درآمد و قرمزی است و ضایعات پیشرفته شامل پاپول، طاول و دلمه می‌باشد.<sup>۳</sup>

درد عموماً در ۲ روز اول دیده می‌شود. گفته می‌شود ضایعاتی که علایم پیش درآمد را ندارند از ویروس نهفته در نواحی غیر عصبی مانند اپی تلیوم ایجاد می‌شوند و به درمان موضعی کمتر جواب می‌دهند.<sup>۲</sup> بیشترین میزان انتقال ویروس در ۲۴ ساعت اول بعد از بروز طاول ها در ۸۰٪ طاولها و ۳۴٪ زخم و دلمه دیده می‌شود.<sup>۳</sup> ضایعات HSV راجعه دهانی در افراد سالم اکثراً در لبه خارجی ورمیلیون و در افراد با ضعف سیستم ایمنی هم در ناحیه اتصال ورمیلیون و پوست اتفاق می‌افتد.<sup>۳</sup> در این افراد HSV راجعه اغلب در مخاط کراتینیزه کام سخت، لثه چسبنده و سطح پشتی زبان ایجاد می‌شود. این ضایعات دهانی عفونت HSV راجعه داخل دهانی (RIH) خوانده می‌شوند که به صورت زخم های منفرد و دردناک ۵-۱ میلیمتر با حاشیه ی قرمز براق دیده می‌شوند.<sup>۲</sup>

یک تظاهر شایع شکایت از درد در لثه ۲-۱ روز بعد از جرم‌گیری پروفیلاکسی یا دیگر درمان های دندانپزشکی است. ضایعات به صورت طاول‌های دردناک هستند ولی اغلب در لبه لثه دیده می‌شوند.<sup>۲</sup>

عفونت هرپسی لبی (RHL) و عفونت هرپس داخل دهانی (RIH) در بیمارانی که سابقه این عفونت‌ها را داشته‌اند و یا آنهایی که آنتی بادی سرمی خارجی در جهت مقابله با نوع دیگری عفونت اولیه دریافت کرده‌اند دیده می‌شود. برخی محققان که عقیده داشتند استئوماتیت آفتی عود کننده (RAS) ناشی از هرپس ویروس نمی‌باشد به غلط

اینگونه بیان می‌کردند که عفونت هرپسی تنها محدود به لب می‌باشد و در مخاط دهان دیده نمی‌شود. امروزه ثابت شده که استئوماتیت آفتی عود کننده و عفونت هرپسی هر دو می‌توانند درون مخاط دهان ضایعه بدهند و دو بیماری مجزا باشند. هرپس‌های داخل دهانی عود کننده در فردی که سیستم ایمنی سالمی دارد به شکل خوشه‌هایی از وزیکول‌های کوچک و زخم‌هایی است که روی یک مخاط دهانی به شدت کراتین دار شده یافت می‌شود. این ضایعات زخم‌هایی است که بر روی مخاط لثه، کام و یا ریج آلوئل به شدت کراتینیزه یافت می‌شود، گرچه در نواحی دیگر دهان هم به ندرت اتفاق می‌افتد<sup>۱</sup>.

### عفونت هرپس سیمپلکس در بیماران مبتلا به ضعف سیستم ایمنی و

#### عفونت هرپس مزمن:

این ویروس در بیمارانی که سیستم ایمنی کارآمدی ندارند عفونت‌های مزمن یا شدیدی به وجود می‌آورد. فرم مزمن هرپس، نوعی هرپس سیمپلکس راجعه است و یک عفونت اولیه نمی‌باشد. بیماران مبتلا به ایدز، مصرف کنندگان داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی یا کورتیکواستروئیدها، مبتلایان به لوسمی، لنفوم یا بیماری‌های دیگری که پاسخ لنفوسیت های T را تضعیف می‌نماید بیشتر در معرض عفونت هرپسی می‌باشند. ضایعات روی پوست یا مخاط دهان، ناحیه تناسلی یا رکتوم دیده می‌شوند. در ابتدا این ضایعات فرم یک عفونت هرپس معمولی را دارند ولی هفته‌ها تا ماهها باقی می‌مانند و به صورت زخم‌هایی بزرگ در می‌آیند. هر دو نوع ویروس هرپس نوع ۱ و ۲ توانایی ایجاد عفونت مزمن هرپسی را دارند که این عفونت منجر به مرگ و میر میشود و گاهی هم انتشار می‌یابد<sup>۱</sup>.