

بناام خدا

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

گزارش نهایی کار تحقیقاتی با عنوان :

بررسی اثر استریپ آفتوژل بر آزمایش ملکولی PCR ترشحات حلق و بینی در افراد با تست PCR مثبت  
ویروس کووید ۱۹

نوع مطالعه : کارآزمایی بالینی

کد اخلاق : IR.MUI.REC.1399.520

کد IRCT : IRCT20181208041886N2

محققین :

مرتضی پوراحمد<sup>۱</sup>، کیانا شاه زمانی<sup>۲</sup> رسول سلطانی<sup>۳</sup>، محسن صنیعی<sup>۴</sup>، فاطمه نیکوکار<sup>۵</sup>، متین صنیعی<sup>۶</sup>

1- استاد گروه بیماریهای عفونی دانشکده پزشکی ، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

2- دکتری تخصصی ویروس شناسی ، مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی ، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

3- دانشیار گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی ، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

4- دکتری داروسازی

5- کارورز دانشکده پزشکی ، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

6- دانشجوی شیمی ، دانشگاه آزاد اسلامی اصفهان

محل انجام کار : اصفهان ، بیمارستانهای آموزشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

تاریخ انجام کار : آبانماه سال ۱۳۹۹

# بررسی اثر استریپ آفتوژل بر آزمایش ملکولی PCR ترشحات حلق و بینی در افراد با تست PCR مثبت ویروس کووید ۱۹

مرتضی پوراحمد، کیانا شاه زمانی، رسول سلطانی، محسن صنیعی، فاطمه نیکوکار، متین صنیعی

## چکیده :

**مقدمه :** امروزه بدنبال شیوع بیماری کشنده کووید ۱۹ با عامل کرونا ویروس تلاشهای فراوانی برای پیدا کردن راه درمانی موثر و کم ضرر در حال انجام است . تلاش دانشمندان برای یافتن یک داروی موثر و در عین حال کم عارضه برای درمان این بیماران است . داروهای مختلفی از جمله کلروکین ، فاپیپراویر، آربیدول ، رمدسیویر و حتی داروهای مهار کننده پروتئاز که در درمان بیماری HIV بکار می رود پیشنهاد شده اند اما اویدنسهای تحقیقاتی و علمی اثر بخشی هیچیک از داروهای مورد نظر را بطور قطع ثابت نکرده است . اثر بخشی گلیسرین در از بین بردن بعضی از ویروسها و از جمله ویروس کرونا در آزمایشگاه نشان داده شده است . این ماده در ریشه گیاه شیرین بیان وجود دارد و داروی حاوی آن به نام آفتوژل برای درمان آفتوز دهان در سیستم دارویی کشور ایران وجود دارد لذا بر آن شدیم که اثر بخشی این دارو را در منفی کردن تست ملکولی بیماران بررسی کنیم

روش اجرا: این مطالعه که بصورت کارآزمایی بالینی بر روی بیماران سرپایی دارای تست PCR مثبت برای کووید ۱۹ ، انجام شده است. پس از انتخاب بیماران بطور تصادفی در دو گروه دارو و دارونما قرار داده می شدند و دارو و دارو نما برای آنها تجویز میشد و پس از ۵ روز مصرف دارو، تست PCR برای کووید ۱۹ از حلق بیماران انجام می شد. مطالعه به صورت دو سو کور انجام گردید بطوریکه پزشک معالج ، بیمار و آزمایش کننده از نوع داروی مصرفی بی اطلاع بودند.

نتایج: در این مطالعه ۵۸ بیمار در دو گروه دارو و دارونما قرار داده شدند. پس از ۵ روز مصرف دارو از ۲۷ نفر بیمار مصرف کننده دارو ۱۹ نفر (70.4%) تست منفی پیدا کردند این در حالی است که در گروه دارو نما از ۳۱ نفر بیمار مصرف کننده دارو نما فقط ۵ نفر (16.1%) پس

از ۵ روز مصرف دارو دارای تست منفی کووید ۱۹ شدند (Pvalue = 0.001)

نتیجه گیری :

با توجه به مطالعات آزمایشگاهی قبلی که بر روی این دارو انجام شده است معلوم شده است که گلیسرین میتواند رشد ویروس کرونا را مهار نماید و همچنین با اثر ضد التهابی خود می تواند علائم بیماران مبتلا به کووید ۱۹ را کاهش دهد. در این مطالعه که بصورت کار آزمایی بالینی انجام شده است معلوم شد که داروی آفتوژل که از ریشه گیاه شیرین بیان تهیه می شود و حاوی ماده گلیسرین است می تواند در منفی شدن تست بیماران کووید تست مثبت موثر باشد.

کلید واژه ها : کووید ۱۹ ، گلیسرین ، گیاه شیرین بیان

## بررسی اثر استریپ آفتوژل بر آزمایش ملکولی PCR ترشحات حلق و بینی در افراد با تست PCR مثبت ویروس کووید ۱۹

مرتضی پوراحمد، رسول سلطانی، محسن صنیعی، فاطمه نیکوکار، کیانا شاه زمانی، متین صنیعی

### مقدمه:

کرونا ویروس ها (Coronaviruses = CoVs) از دسته نیدوویرالها Nidovirales و فامیلی کروناویریده Coronaviridae می باشند که شامل ۴ دسته آلفا ، بتا ، گاما و دلتا کروناویرس می باشند [۱]. این ویروسها در اصل باعث عفونت در حیوانات و پستانداران می شوند اما در دهه های اخیر معلوم شده است که این ویروس میتواند انسان را نیز مبتلا به بیماری کند [۲]. در اپیدمی سارس SARS در سال ۲۰۰۲ و اپیدمی مرس MERS در سال ۲۰۱۲ نشان داده شد که اگر کرونا ویروسها به انسان برسند و عفونت ایجاد کنند می توانند کشنده باشند. ویروس کرونا ی عامل سارس و مرس از دسته بتا کروناویروسها می باشند [۳].

اخیرا ویروس جدید که مرتبط با سارس و مرس می باشد بنام ویروس کووید ۱۹ (COVID-19) در انسان باعث بیماری شده است که از خصوصیات آن انتقال ویروس از انسان به انسان [۴, ۵] و در اثر تماس نزدیک Close Contact می باشد [۶].

این ویروس RNA دار تک رشته ای است [۷] و سکانس ژنوم آن مربوط به بتا ویروسها می باشد [۷] و نشان داده شده است که بالغ بر ۸۰٪ شبیه ویروس عامل بیماری سارس می باشد [۸، ۹].

این بیماری بصورت پاندمی در کل جهان پراکنده شده است و متأسفانه هیچ داروی شناخته شده ای برای درمان آن وجود ندارد. از این رو همه ی دانشمندان و محققان بدنبال یافتن داروی موثری برای درمان و از بین بردن این ویروس می باشند. و برای درمان و پیشگیری از آن با توجه به تجربیاتی که از درمان ویروس عامل سارس و مرس وجود دارد داروهای مختلفی پیشنهاد شده است [۱۰] و بسیاری از پزشکان از این داروهای پیشنهادی برای درمان بیمارانشان استفاده می کنند.

امروزه می دانیم که ترشحات حلق و بزاق محل اولیه استقرار ویروس در پروسه بیماریزایی آن است به طوری که برای تشخیص وجود عفونت کووید ۱۹ یکی از راهها، بررسی سوپ نازوفارنژال و ترشحات بزاقی بیمار است [۱۱، ۱۲] و از طرفی می دانیم که یکی از راههای انتقال ویروس از انسان به انسان همین ترشحات نازوفارنژال و بزاقی است و روی همین اصلی پرسنل بهداشتی که در معرض این ترشحات قرار دارند به طور چشمگیری در خطر سرایت بیماری هستند. مهمترین افرادی که در سیستم بهداشتی در تماس بزاق و ترشحات حلق و گلوئی بیماران قرار میگیرند دندانپزشکان و پرسنل بهداشتی هستند که در تماس با ترشحات حلق و گلوئی بیماران قرار دارند. از این جا می توانیم نتیجه بگیریم که پیدا کردن راهی مناسب برای از بین بردن ویروس در حلق و گلو و حفره دهانی نه تنها می تواند از شروع پروسه بیماری در یک فرد جلوگیری کند بلکه می تواند از انتقال ویروس به افراد دیگر جلوگیری نماید.

شیرین بیان (Licorice) یکی از گیاهان دارویی بسیار قدیمی شناخته شده است که در طب چینی از آن به اسم گانکائو (Gancao) به معنی علف شیرین (Sweet grass) نام برده شده است و اعتقاد بر آن بوده است که این گیاه علاوه بر ارزش غذایی میتواند در کاهش دردها، بهتر عمل کردن معده و طحال و رفع بیحالی و بهبودی سرفه تاثیر دارد [۱۳]. مطالعات زیادی در خصوص خواص شیرین بیان انجام شده است و در آنها اثرات ضد ویروس هپاتیت C [۱۴] و ویروس تبخال [۱۵]، اثرات ضد التهابی [۱۶، ۱۷] بررسی و مشخص شده است. میدانیم که ویروس تبخال یا (Herpes Simplex Virus= HSV) یکی از مهمترین ویروسهایی است که در انسان و حیوان میتواند عفونت ایجاد کند. یکی از مهمترین مکانیزمهای پاتوژنز این ویروس قدرت چسبندگی آن به سلولهاست که باعث بروز یک التهاب پاتولوژیک می شود و در نهایت علائم بیماری در موجود زنده ظاهر می شود. در مطالعه ای که انجام شده است معلوم شده است که گلیسیریریزین (glycyrrhizin) که درحقیقت عصاره ریشه ی گیاه شیرین بیان می باشد و از خانواده ساپونین ها (saponin) می باشد می تواند از این چسبندگی ویروس جلوگیری کند [۱۸]، و مطالعات نشان داده است که این کاهش قدرت چسبندگی ویروس به سلولها بالقوه باعث کاهش بروز عفونت توسط این ویروس می گردد [۱۵].

در مطالعه ای که سیناتل و همکارانش (J. Cinatl et al) در اپیدمی سارس در سال ۲۰۰۳ در فرانکفورت آلمان انجام دادند، و در مجله لانست چاپ شده است، [۱۹] اثر بخشی داروهای مختلفی چون ریباویرین، ۶-آزایوریدین، پیرازوفورین، مایکوفنولیک اسید و گلیسیریزین را برای درمان سارس امتحان کردند و در نهایت به این نتیجه رسیدند که از میان تمام داروهای بکار برده شده گلیسیریزین بهتر عمل می کند و در نهایت پیشنهاد استفاده از این دارو را برای درمان بیماران مبتلا به سارس داده اند [۱۹]. در این مطالعه مشخص شده است که گلیسیریزین نه تنها باعث مهار تکثیر ویروس می گردد بلکه میتواند از جذب و نفوذ ویروس نیز جلوگیری کند. در مطالعه ای که کرانس و همکارانش بر روی فلاوی ویروسها Flaviviruses انجام داده اند اثر بخشی خوب گلیسیریزین را مشخص کرده اند [۲۰].

با توجه به مطالب گفته شده ما در این مطالعه قصد داشتیم از داروی تهیه شده از عصاره شیرین بیان که بصورت استریپ تهیه شده است برای از بین بردن ویروس کووید ۱۹ در حفره دهانی استفاده کنیم و اثر آن را در منفی شدن تست Real time-PCR ترشحات حفره دهانی و حلقی بررسی نماییم. و می توان از این داروی ارزان قیمت هم به عنوان درمان اولیه بیماری استفاده کرد و هم میتوان آن را به عنوان یک داروی پیشگیری از بروز عفونت های کووید ۱۹ پیشنهاد نمود.

## روش اجرا:

در ابتدا روش تهیه داروی اصلی و دارو نما را توضیح می دهیم :

### روش تهیه ی استریپ دارو:

مواد استفاده شده : سدیم کربوکسی متیل سلولز محصول شرکت NIPPON کشور ژاپن با نام تجاری SUNROSE به شماره بچ ۸۲۱۴۱۰ و تاریخ انقضا ۲۰۲۰/۹، عصاره شیرین بیان تولید شده توسط شرکت کشت و صنعت عطران با شماره بچ ۲۱۱۲۹۷ و تاریخ انقضا ۲۰۲۱/۳ و دارای برگ آنالیز که نشان دهنده حداقل ۶,۴ درصد گلیسیریزیک اسید می باشد.

روش تهیه فرآورده دارویی با شماره ۷۶۴۱۴ در اداره ثبت اختراعات ثبت شده است و بدین شرح بوده است:

۱۰۰ گرم عصاره گیاه شیرین بیان را با دقت وزن نموده و در ۵۰۰ گرم آب دیونیزه و جوشیده در یک بشر یک لیتری حل کردیم. ۱۰۰ گرم پودر سدیم کربوکسی متیل سلولز را به دقت وزن کرده و در ۴۵۰۰ گرم آب دیونیزه و جوشیده در دمای حدود ۹۰ درجه سانتیگراد در داخل هم زن صنعتی به تدریج اضافه کردیم و بخوبی به هم زدیم تا ذرات سدیم کربوکسی متیل سلولز کاملاً از هم باز شوند و مایع ژلاتینی غلیظ تهیه شد. سپس عصاره شیرین بیان حل شده در ۵۰۰ گرم آب را به مایع فوق اضافه شد و به آرامی به هم می زدیم تا عصاره شیرین بیان بصورت کاملاً یکنواخت با سدیم کربوکسی متیل سلولز ترکیب شد. به دلیل وجود ساپونین موجود در عصاره شیرین بیان، اگر هم زدن سریع انجام می شد، کف فراوانی ایجاد می کرد و مانع از تهیه فرمولاسیون مناسب می شد. ترکیب تهیه شده در دستگاه تولید استریپ موجود در شرکت داروسازی امین ریخته می شد و بصورت قطره قطره بر روی سینی های استیل تزریق می گردید و در خشک کن در دمای حدود ۶۰ درجه سانتیگراد خشک می شد. استریپ شیرین بیان آماده شده در بسته های ۲۵ عددی و بدون برچسب پلمپ می گردید.

### طرز تهیه استریپ دارونما:

مواد مورد نیاز: سدیم کربوکسی متیل سلولز محصول شرکت NIPPON کشور ژاپن با نام تجاری SUNROSE به شماره بچ ۸۲۱۴۱۰ و تاریخ انقضا ۲۰۲۰/۹

مراحل تولید : ۱۰۰ گرم پودر سدیم کربوکسی متیل سلولز را به دقت وزن کرده و در ۴۵۰۰ گرم آب دیونیزه و جوشیده در دمای حدود ۹۰ درجه سانتیگراد در داخل هم زن صنعتی به تدریج اضافه می کردیم و بخوبی به هم می زدیم تا ذرات سدیم کربوکسی متیل سلولز کاملاً از هم باز

شود و مایع ژلاتینی غلیظ تهیه شد. ترکیب تهیه شده در دستگاه تولید استریپ ریخته می شد و بصورت قطره چکان بر روی سینی های استیل تزریق می شد و در خشک کن در دمای حدود ۶۰ درجه سانتیگراد خشک می شد. استریپ پلاسبو آماده شده در بسته های ۲۵ عددی و بدون برچسب پلمپ می شد.

## مطالعه بالینی :

این مطالعه، از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده و کنترل شده با دارونما بود. که با کد اخلاق IR.MUI.REC.1399.520 کمیته اخلاق در پژوهش مورخ ۱۳۹۹/۶/۳۱ دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و با کد IRCT شماره IRCT20181208041886N2 مورخ ۱۳۹۹/۸/۸ مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران به ثبت رسیده است.

شرکت کنندگان، از مراجعه کنندگان به کلینیک های بیمارستان های الزهرا (س)، خورشید و امین اصفهان (کلینیک های بیماران سرپایی) که دارای آزمایش Real time- PCR مثبت برای ویروس کووید ۱۹ در نمونه حلق و بزاق بودند و درعین حال، با توجه به عدم شدت علائم بالینی، نیاز به بستری در بیمارستان نداشتند، انتخاب می شدند.

شرایط عمده ورود به مطالعه قبل از تصادفی سازی : هر فرد (چه زن و چه مرد) دارای تست ملکولی مثبت کووید ۱۹ که مایل به همکاری در مطالعه بود وارد مطالعه می گردید.

شرایط عمده عدم ورود به مطالعه قبل از تصادفی سازی : ۱- سن زیر ۱۸ سال ۲- عدم پذیرش برای مصرف دارو ۳- بیمارانی که به دلیل سالمندی و یا اختلالات ذهنی قادر به همکاری نبودند ۴- بیماران مصرف کننده داروهای شیمیایی و یا گیاهی دیگر ۵- بیماران دارای بیماری زمینه ای مثل فشار خون ۶- بیماران مصرف کننده ضد عفونی کننده دهان ۷- بیماران مصرف کننده داروی ضد ویروس

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: ۱) واکنش حساسیتی به استریپ آفتوژل؛ ۲) مصرف داروهای ضد عفونی کننده دهان از ۳ روز پیش از آغاز مطالعه؛ ۳) بستری شدن در بیمارستان؛ ۴) دریافت داروی ضد ویروس

بیمارانی که دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند و فاقد شرایط عدم ورود به مطالعه بودند، پس از تکمیل فرم رضایت نامه (که در انتهای این گزارش آمده است) تحت درمان قرار می گرفتند. بیماران وارد شده، به طور تصادفی (به روش تصادفی سازی بلوک Block Randomization) با استفاده از بلوک های چهارتایی در دو گروه دارو و دارونما قرار گرفتند. از بیماران گروه آزمون خواسته می شد که هر ۶ ساعت، ۲ عدد استریپ دارویی را در دو ناحیه متفاوت مخاط دهان بچسبانند و این کار را تا ۵ روز ادامه دهند. از بیماران گروه دارونما خواسته

شد که همین دستور را با استریپ دارونما با همین مدت انجام دهند. همچنین، از همه شرکت‌کنندگان خواسته می‌شد که تا حداقل یک ساعت پس از مصرف استریپ، از خوردن و آشامیدن، پرهیز نمایند.

برای کورسازی مطالعه داروی مورد آزمون و دارونما به طور هم شکل ساخته می‌شد و با کد مخصوص به هریک از یکدیگر متمایز می‌شدند. پزشک معاینه کننده و تجویز کننده دارو و دارو نما را که هر کدام با یک کد مشخص شده بودند برای بیمار تجویز می‌نمود. لازم به ذکر است که پزشک فقط کد را برای بیمار می‌نوشت و از نوع دارو خبری نداشت و بیماران را بطور تصادفی در بلوکهای از پیش تعیین شده قرار میداد و بیمار نیز از نوع داروی مصرفی اطلاعی نداشت فقط قبول کرده بود که ممکن است داروی موثر و یا دارونما به او داده شده باشد. سپس با تماسهای مکرر از طریق فرد پیگیر که اطلاعی از نوع داروی تجویز شده نداشت بیماران تشویق به مصرف دارو می‌شدند و نحوه صحیح مصرف دارو مجددا توضیح و تاکید می‌شد.

از طرفی کد داروی تجویز شده برای فرد نمونه گیر و آزمایش کننده و همچنین برای فرد آنالیز کننده نتایج بدست آمده نامعلوم بود و فقط دارو سازی که دارو را به بیمار تحویل می‌داد از نوع دارو و کد تجویز شده اطلاع داشت.

در طول مطالعه، وضعیت بالینی (شامل بروز تب، تنگی نفس و سرفه) و نیز پذیرش مصرف فرآورده، به صورت روزانه با تماس تلفنی پایش و کنترل گردید و در صورتیکه بیمار علائم پیدا می‌کرد توصیه به مراجعه به پزشک و یا اورژانس شهر می‌گردید. در روز ششم مداخله (اتمام مداخله)، بیمار برای انجام تست مجدد Real time PCR دعوت می‌شد و نمونه گیری انجام می‌شد و تست انجام می‌شد و نتیجه ثبت می‌گردید.

در این مطالعه تعداد ۸۲ بیمار تحت بررسی قرار گرفتند که از این تعداد ۵۸ بیمار همکاری کامل داشتند و مصرف دارو را به نحو صحیح استفاده کردند و به موقع برای انجام آزمایش مراجعه کردند لذا تحت آنالیز آماری قرار گرفتند.

جهت تحلیل آماری داده‌ها، از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۴ استفاده شد و با استفاده از تست t گروهها با یکدیگر مقایسه شدند و  $P < 0.5$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.



## نتایج :

از ۵۸ بیمار مطالعه شده ۲۱ نفر زن و ۳۷ نفر مرد بودند.

(۱) توزیع فراوانی بیماران مطالعه شده بر حسب جنس به تفکیک گروههای مطالعه

جمع	دوم (دارونما)	اول (دارو)	گروه مطالعه جنس
۳۷	۲۱	۱۶	مرد
۲۱	۱۰	۱۱	زن
۵۸	۳۱	۲۷	جمع

بین گروههای مختلف از نظر جنس اختلاف معنی دار نبود (Pvalue= 0.503)

میانگین سنی بیماران در گروه اول (دارو)  $38.9 \pm 11.9$  سال و در گروه دوم (دارونما)  $40.92 \pm 17.57$  سال بوده است و بین دو گروه

از نظر سنی هم اختلاف معنی دار آماری وجود نداشته است (P = 0.652).

با توجه به آمار بدست آمده سن بیماران در گروه یک 56-11 سال و در گروه دو 82-22 سال برآورد شده است.

نتایج Real time PCR انجام شده در بیماران پس از انجام درمان در دو گروه مختلف به شرح جدول (۲) آمده است:

جدول (۲) : توزیع فراوانی نتایج Real time PCR انجام شده در بیماران پس از انجام درمان در گروههای مطالعه

جمع	دوم (دارونما)	اول (دارو)	گروههای مطالعه نتیجه تست
34 (59%)	26 (83.9%)	8 (29.6%)	مثبت
24 (41%)	5 (16.1%)	19 (70.4%)	منفی
۵۸ (100%)	۳۱ (53%)	۲۷ (47%)	جمع

Pvalue= 0.001

با توجه به عدد  $Pvalue = 0.001$  به دست آمده به نظر می رسد که اختلاف بدست آمده از نظر آماری معنی دار است و همانطور که در جدول مشخص است در مواردی که بیماران داروی آفتوژل را مصرف کرده اند در 70.4% موارد منفی شده اند و در گروه مصرف کننده دارو نما 16.1% بیماران منفی شده اند.

و بر اساس برآوردهای انجام شده  $Odds Ratio = 0.297(CI 95\%, 0.157- 0.564)$  در گروه مصرف کننده داروی آفتوژل بدست آمده است.

## بحث :

امروزه اگر چه تعداد بیشماری کارآزمایی های بالینی برای پیدا کردن درمان موثر و رهایی از ویروس کشنده کووید در حال انجام است اما با اینحال هنوز درمان موثر و شناخته شده ای برای کووید ۱۹ معرفی نشده است و پیدا کردن یک داروی موثر میتواند در بیماران بسیار امیدبخش و خوشحال کننده باشد.

گلیسرین و بخصوص مشتقات آن اثرات شناخته شده قابل ملاحظه ای بر علیه ویروسها دارند [۲۱] و در بعضی مطالعات ویروس شناسی گفته شده است که حتی مشتقات گلیسرین از خود آن موثر تر است [۲۲] Pan Luo که در آوریل ۲۰۲۰ مقاله خود را به چاپ رسانده است از این اثر ضد ویروسی گلیسرین نام برده است ولی به این مطلب اشاره کرده است که این اطلاعات آزمایشگاهی است و در مورد بیماران مطالعه نشده است که شاید مطالعه ما تکمیل کننده اطلاعات وی باشد. در سال ۲۰۰۳ نیز آقای Cinatl و همکارانش در آزمایشگاه پی به اثر این دارو بر ویروس SARS برده بودند و آن را به عنوان یکی از داروهای پیشنهادی برای درمان بیماران مبتلا به SARS پیشنهاد کرده بودند [۱۹].

لازم به ذکر است که گلیسرین دارویی است که قبلا به عنوان دارویی موثر برای درمان بیماری کبدی (از جمله هپاتیت های ویروسی) و درماتیت آتوپیک در بعضی از کشورها بکار رفته است و نشان داده شده است که گلیسرینیک اسید (GLR) اثرات ضد ویروسهای مختلف از جمله ویروس سارس دارد و همچنین اثر ضد کرونا ویروس انسانی و حیوانی نیز دارد. و از طرفی نشان داده شده است که GLR به عنوان یک ساپونین غیر همولیتیک Non hemolytic saponin اثر قوی ایمنولوژیک و ضد التهابی در بیماریهای با درگیری غشای سلولی و سیتوپلاسمی دارد [۲۳]. گفته می شود که گلیسرین داروی فعالیت های تعدیل کننده سیتوکین می باشد و میتوند پاسخهای ایمنی را متعادل

کند و از طرفی عوارض گلوکوکورتیکوئیدها را ندارد. این دارو می تواند از تجمع Reactive oxygen Species (ROS) که در اثر ویروس ایجاد می شود جلوگیری کند [۲۴] در مطالعه ما اثرات ضد ویروسی این دارو در انسان و شاید بتوانیم بگوییم بطور موضعی در حلق نشان داده شده است که به نظر می رسد داروی موثری برای از بین بردن ویروس درحلق باشد و ما این دارو را در مراحل ابتدایی برای از بین بردن ویروس درحلق بیماران پیشنهاد می کنیم. از طرفی به دلیل بی عارضه بودن ، سهل الوصول بودن و ارزان بودن این داروی گیاهی ، شاید لازم باشد که مطالعات بیشتری برای اثر بخشی این دارو به عنوان یک داروی پیشگیری کننده از عفونت ویروس کووید ۱۹ انجام شود. یکی از محسنات این دارو آن است که چون دارو منشا گیاهی دارو ، اقبال عمومی برای مصرف آن بالاست و براحتی میتوان در اختیار عموم قرار داد. ما پیشنهاد می کنیم که مطالعات بیشتری برای اثر بخشی این دارو در درمان و پیشگیری عفونت ویروس کووید ۱۹ صورت پذیرد و شاید بتوان این دارو را به عنوان یکی از داروهای موثر برای کووید ۱۹ پیشنهاد نمود.

نکته دیگری که قابل توجه است آن است که این دارو نه تنها اثرات موضعی ضد ویروس دارد بلکه میتواند بر روی سیستم ایمنی در بیماران مبتلا به عفونتهای پیشرفته کووید ۱۹ اثرات قابل توجهی داشته باشد لذا شاید بهتر باشد که مطالعاتی در زمینه اثرات سیستمیک این دارو در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ انجام شود. البته باید توجه داشت که بعضی نکات در مورد تجویز این دارو قابل ملاحظه است و آن اینکه باید توجه دقیق به عوارض گلیسرین بخصوص در بیماران سالمند، بیماران با فشار خون بالا و بیماران قلبی بشود.

- ١ Banerjee, A., et al., *Bats and coronaviruses*. *Viruses*, 2019. **11**(1): p. 41.
- ٢ Schoeman, D. and B.C. Fielding, *Coronavirus envelope protein: current knowledge*. *Virology journal*, 2019. **16**(1): p. 69.
- ٣ Zumla, A., D.S. Hui, and S. Perlman, *Middle East respiratory syndrome*. *The Lancet*, 2015. **386**(9997): p. 995-1007.
- ٤ Cohen, J. and D. Normile, *New SARS-like virus in China triggers alarm*. 2020, American Association for the Advancement of Science.
- ٥ Zhu, N., et al., *A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019*. *New England Journal of Medicine*, 2020.
- ٦ Li, Q., et al., *Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia*. *New England Journal of Medicine*, 2020.
- ٧ Chen, Y., Q. Liu, and D. Guo, *Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis*. *Journal of medical virology*, 2020. **92**(4): p. 418-423.
- ٨ Zhang, N., et al., *Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans*. *Journal of medical virology*, 2020. **92**(4): p. 4٤١٧–٠٨
- ٩ Chan, J.F.-W., et al., *Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan*. *Emerging microbes & infections*, 2020. **9**(1): p. 221-236.
- ١٠ Zhang, L. and Y. Liu, *Potential interventions for novel coronavirus in China: a systemic review*. *Journal of medical virology*, 2020.
- ١١ To, K.K., et al., *Additional molecular testing of saliva specimens improves the detection of respiratory viruses*. *Emerging microbes & infections*, 2017. **6**(1): p. 1-7.
- ١٢ To, K., et al., *Saliva as a diagnostic specimen for testing respiratory virus by a point-of-care molecular assay: a diagnostic validity study*. *Clinical Microbiology and Infection*, 2019. **25**(3): p. 372-378.
- ١٣ Zeng, L., S. Li, and Z. Lou, *Morphological and histological studies of Chinese licorice*. *Acta Pharm Sin*, 1988. **23**(3): p. 200.
- ١٤ Adianti, M., et al., *Anti-hepatitis C virus compounds obtained from Glycyrrhiza uralensis and other Glycyrrhiza species*. *Microbiology and immunology*, 2014. **58**(3): p. 180-187.
- ١٥ Huang, W., et al., *Inhibition of intercellular adhesion in herpes simplex virus infection by glycyrrhizin*. *Cell biochemistry and biophysics*, 2012. **62**(1): p. 137-140.
- ١٦ Chandrasekaran, C., et al., *Dual inhibitory effect of Glycyrrhiza glabra (GutGard™) on COX and LOX products*. *Phytomedicine*, 2011. **18**(4): p. 278-284.
- ١٧ Wu, T.-Y., et al., *Anti-inflammatory/Anti-oxidative stress activities and differential regulation of Nrf2-mediated genes by non-polar fractions of tea Chrysanthemum zawadskii and licorice Glycyrrhiza uralensis*. *The AAPS journal*, 2011. **13**(1): p. 1-13.
- ١٨ Isbrucker, R. and G. Burdock, *Risk and safety assessment on the consumption of Licorice root (Glycyrrhiza sp.), its extract and powder as a food ingredient, with emphasis on the pharmacology and toxicology of glycyrrhizin*. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2006. **46**(3): p. 167-192.
- ١٩ Cinatl, J., et al., *Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus*. *The Lancet*, 2003. **361**(9374): p. 2045-2046.
- ٢٠ Crance, J.M., et al., *Interferon, ribavirin, 6-azauridine and glycyrrhizin: antiviral compounds active against pathogenic flaviviruses*. *Antiviral research*, 2003. **58**(1): p. 73-79.
- ٢١ Luoliu, P. and J. Li, *Pharmacologic perspective: glycyrrhizin may be an efficacious therapeutic agent for COVID-19*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2020: p. 105995.
- ٢٢ Hoefer, G., et al., *Antiviral Activity of Glycyrrhizic Acid Derivatives against SARS –Coronavirus*. *Journal of medicinal chemistry*, 2005. **48**(4): p. 1256-1259.

۳۳. Bailly, C. and G. Vergoten, *Glycyrrhizin: An alternative drug for the treatment of COVID-19 infection and the associated respiratory syndrome?* Pharmacology & Therapeutics, 2020 .p. 107618.
۳۴. Ash M, *Liquorice extract reducing risk of COVID-19 infection.* <https://www.clinicaleducation.org/news/the-role-of-liquorice-extract-in-reducing-the-risk-of-covid-19-infection/>

فرم رضایت نامه :

### بنام خدا

رضایت نامه شرکت در مطالعه بررسی اثر استریپ آفتوزل بر آزمایش ملکولی ترشحات حلق و بینی در افراد با تست ملکولی مثبت ویروس کووید ۱۹

آقای / خانم محترم

این برگه به منزله ی یک رضایت نامه از طرف شما برای شرکت در پژوهش بالا می باشد. و بدین وسیله از شما جهت شرکت در پژوهش فوق الذکر دعوت به عمل می آید. اطلاعات مربوط به این پژوهش در این برگه خدمتتان ارائه شده است و شما برای شرکت یا عدم شرکت در این پژوهش آزاد هستید.

شما برای تصمیم گیری برای شرکت در این پروژه میتوانید سوالات خود را از تیم پژوهشی (و پزشک معالج خود) بپرسید و میتوانید با هر فردی که مایل باشید مشورت نمایید. لطفا قبل از امضای این رضایت نامه مطمئن شوید که متوجه تمامی اطلاعات این فرم شده اید و به تمام سوالات شما پاسخ داده شده است.

لطفا موارد زیر را به دقت مطالعه فرموده و در صورتیکه رضایت کامل به شرکت در این کار تحقیقاتی دارید به عنوان شرکت کننده انتهای آن را امضا بفرمایید. تیم پژوهشی قبلا از همکاری شما کمال سپاسگزاری را دارد و به تصمیم شما احترام می گذارد.

۱- من می دانم که هدف این پژوهش بررسی اثر داروی استریپ آفتوزل در درمان بیماری کووید ۱۹ میباشد

۲- من می دانم که شرکت کردن من در این پژوهش کاملاً داوطلبانه است و مجبور به شرکت در این پژوهش نیستم. به من اطمینان داده شد که اگر حاضر به شرکت در این پژوهش نباشم از مراقبت های معمول تشخیص و درمانی محروم نخواهم شد و رابطه درمانی من با مرکز درمانی و پزشک معالجم دچار اشکال نمی شود.

۳- من می دانم که حتی پس از موافقت با شرکت در پژوهش می توانم هر وقت که بخواهم، پس از اطلاع به مجری، از پژوهش خارج شوم و خروج من از پژوهش باعث محرومیت از دریافت خدمات درمانی معمول برای من نخواهد شد.

۴- نحوه همکاری اینجانب در این پژوهش به این صورت است:

پس از تشخیص پزشکان و افسر از موافقت من برای شرکت در این مطالعه، تحت درمان با داروی استریپ آفتوژل همراه با درمان رایج برای بیماری ام قرار می گیرم. نحوه استفاده دارو به شکل زیر می باشد:

استریپ آفتوژل روزانه ۴ بار به دو طرف سقف دهان چسبانده میشود و تا نیم ساعت پس از آن بیمار نباید غذا و نوشیدنی مصرف نماید.

در طول مطالعه که ۵ روزانه طول می کشد، معاینات فیزیکی، بررسی علائم حیاتی و تست های آزمایشگاهی انجام می شود. در این مطالعه، ارزیابی من، در ابتدای مطالعه و در انتهای مطالعه انجام خواهد. قبل از شروع درمان، اطلاعات کامل در مورد نوع مطالعه، نحوه استفاده دارو و عوارض احتمالی آن به من داده میشود.

۵- منافع احتمالی شرکت اینجانب در این پژوهش به شرح زیر است:

با شرکت در این پژوهش، هزینه دارو برای من رایگان خواهد بود و همچنین در طول این مطالعه با دقت و حساسیت بیشتری در مورد عوارض داروها از طرف پزشکان بررسی و مراقبت خواهیم شد. من با شرکت در این مطالعه می توانم به بهتر شدن فرآیند درمان بیماران و در دسترس قرار گرفتن دارو برای بیماران مشابه خودم کمک کنم.

۶- در خصوص اینکه این دارو عوارض خطیر ندارد و کلاً داروی کم عارضه ای است برای من توضیحات کافی توسط پزشک معالج داده شده است. و به من گفته شده است که ممکن است نسبت

به آن حساسیت داشته باشم که با بروز خارش و علائم پوستی باشد که با قطع دارو کلیه این عوارض رفع خواهند شد.

۷- من می دانم که دست اندرکاران این پژوهش کلیه اطلاعات مربوط به من را نزد خود به صورت محرمانه نگه داشته و فقط اجازه دارند نتایج کلی و گروهی این پژوهش را بدون ذکر نام و مشخصات اینجانب منتشر کنند.

۸- من می دانم که کمیته اخلاق در پژوهش با هدف نظارت بر رعایت حقوق اینجانب می تواند به اطلاعات من دسترسی داشته باشد.

۹- آقای دکتر پوراحمد جهت پاسخگویی به اینجانب معرفی شد و به من گفته شد تا هر وقت مشکلی یا سوالی در رابطه با شرکت در پژوهش مذکور پیش آمد با ایشان در میان بگذارم و راهنمایی بخواهم.

من می دانم اگر اشکال یا اعتراضی نسبت به دست اندرکاران یا روند پژوهش دارم می توانم با کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تماس گرفته و مشکل خود را به صورت شفاهی یا کتبی مطرح نمایم.

نام بیمار :

کد ملی :

امضای بیمار / ولی بیمار

(در مواردیکه بیمار قادر به امضای این رضایت نامه نمی باشد ولی آن می تواند آن را امضا کند)

اینجانب دکتر مرتضی پوراحمد مجری این طرح خود را ملزم به اجرای تعهدات مربوطه در مفاد فوق دانسته و متعهد می گردم در تامین حقوق و ایمنی شرکت کننده تلاش نمایم.

مهر و امضای مجری پژوهش