

## *Effect of Curcumin on Oral Lichen Planus: A Single Blind Randomized Controlled Clinical Trial*

Nazanin Ghobadi<sup>1</sup>,

Simin Lesan<sup>2</sup>,

Mandana Khatibi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Assistant Professor, Department of Oral and Maxillofacial Diseases, Faculty of Dentistry, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

<sup>2</sup> Associate Professor, Department of Oral and Maxillofacial Diseases, Faculty of Dentistry Islamic Azad University, Tehran Medical Branch, Tehran, Iran

<sup>3</sup> Assistant Professor, Department of Oral and Maxillofacial Diseases, Faculty of Dentistry, Islamic Azad University, Tehran Medical Branch, Tehran, Iran

(Received September 22, 2021 ; Accepted February 19, 2022)

### **Abstract**

**Background and purpose:** Lichen planus management requires introducing effective local herbal ingredients and cost-effective treatments with fewer side effects compared with corticosteroids. Due to current condition and restrictions in making chemical drugs this study was done to investigate the effect of curcumin on oral lichen planus.

**Materials and methods:** In a randomized controlled clinical trial, 28 patients with oral lichen planus were selected sequentially and were randomly divided into an intervention group and a placebo group (n= 14 per group). Patients in intervention group received topical corticosteroid, antifungal medication, and one Sina Curcumin capsule for a month. In placebo group, the patients were given corticosteroid, antifungal medication, and one placebo capsule for the same duration.

**Results:** There were significant differences in appearance of lesions and pain before treatment ( $P=0.227$  and  $P=0.769$ , respectively), two weeks after treatment ( $P=0.031$  and  $P=0.0497$ ), and four weeks after treatment ( $P=0.0001$  and  $P=0.019$ ). Lesion size did not show significant differences between the two groups before ( $P=0.349$ ), two weeks after ( $P=0.213$ ), and four weeks after treatment ( $P=0.123$ ).

**Conclusion:** In the present study, pain and appearance of lesions improved in intervention group but lesion size was not found to improve significantly. According to current study, curcumin can be considered as an effective agent in treatment of oral lichen planus.

**Keywords:** curcumin, oral lichen planus, corticosteroid

J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 32 (211): 37-48 (Persian).

**Corresponding Author:** Mandana Khatibi - Faculty of Dentistry, Islamic Azad University, Tehran Medical Branch, Tehran, Iran. (E-mail: mandanakhatibi@yahoo.com)

## اثر کورکومین بر درمان لیکن پلان دهانی [یک کار آزمایی بالینی تصادفی کنترل شده تک سوکور]

نازنین قبادی<sup>۱</sup>سیمین لسان<sup>۲</sup>ماندانا خطیبی<sup>۳</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** به دلیل اهمیت درمان لیکن پلان و استفاده از ترکیبات گیاهی بومی مؤثر و معرفی درمانی نوین و مقرون به صرفه، با عوارض جانبی کم ترنسبیت به کورتیکواستروئیدها و با توجه به محدودیت در تولید داروهای شیمیایی در شرایط کنونی، این مطالعه با هدف بررسی اثر کورکومین بر درمان لیکن پلان دهانی انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** تعداد ۲۸ بیمار مبتلا به لیکن پلان دهانی به صورت مستمر انتخاب و به شکل تصادفی به دو گروه مداخله و پلاسبو تقسیم شدند. ۱۴ بیمار درمان دارویی موضعی با کورتیکواستروئید و داروی ضدقارچ به همراه یک عدد کپسول سینا کورکومین و ۱۴ بیمار دیگر کورتیکواستروئید و داروی ضد قارچ به همراه یک عدد کپسول پلاسبو به مدت یک ماه دریافت کردند.

**یافته‌ها:** نتایج از لحاظ شکل ظاهری قبل از درمان ( $P=0/227$ )، ۲ هفته بعد از درمان ( $P=0/031$ )، ۴ هفته بعد از درمان ( $P=0/001$ )، درد و سوزش قبل از درمان ( $P=0/769$ )، ۲ هفته بعد از درمان ( $P=0/0497$ )، ۴ هفته بعد از درمان ( $P=0/019$ ) تفاوت معنادار داشتند و به لحاظ ساین ضایعه، در طول زمان تفاوت معنی داری بین ۲ گروه یافت نشد (قبل از درمان ( $P=0/349$ )، ۲ هفته بعد از درمان ( $P=0/213$ )، ۴ هفته بعد از درمان ( $P=0/123$ )).

**استنتاج:** بهبود شاخص‌های درد و سوزش و شکل ظاهری، در گروه مداخله نسبت به گروه پلاسبو مشاهده شد و به لحاظ کاهش ساین ضایعه میان دو گروه تفاوت آماری معنی داری گزارش نشد. بنابراین می‌توان کورکومین را ماده‌ای مؤثر در بهبود لیکن پلان دهانی دانست.

**واژه های کلیدی:** کورکومین، لیکن پلان دهانی، کورتیکواستروئید

### مقدمه

فرآیندهای ایمنولوژیک پیچیده با واسطه لنفوسیت T، در ایجاد آن نقش دارند (۱۱-۶) واکنش‌های التهابی موضعی در این بیماری به دلیل حضور پایدار سایتوکاین‌هایی از قبیل (TNF- $\alpha$ )، اینترلوکین ۱۲ (IL-12) و اینترلوکین ۶

لیکن پلان بیماری التهابی پوستی مخاطی مزمن با علت قطعی ناشناخته است که پوست، مو، ناخن و غشای مخاطی به ویژه مخاط دهان را درگیر می‌کند (۵-۱) گرچه علت دقیق آن هنوز روشن نیست ولی مشخص شده که

E-mail: mandanakhatibi@yahoo.com

**مؤلف مسئول:** ماندانا خطیبی - تهران: دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی، دانشکده دندانپزشکی

۱. استادیار، گروه بیماری‌های دهان؛ فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، تهران، ایران

۲. دانشیار، گروه بیماری‌های دهان؛ فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی، تهران، ایران

۳. استادیار، گروه بیماری‌های دهان؛ فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۶/۳۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۱/۷/۱۹ تاریخ تصویب: ۱۴۰۰/۱۱/۳۰

(IL-6) رخ می‌دهند (۱۲). شیوع بیماری در مطالعات مختلف حدود ۲/۲-۵ درصد ذکر شده است (۱۳۱۴) درگیری دهانی در این بیماری شایع و تنها محل قابل مشاهده ممکن است مخاط باکال باشد؛ پس از مخاط باکال، زبان، لثه، مخاط لب و ورمیلیون لب پایین نیز درگیر می‌شوند (۱۷-۱۵). ضایعات لیکن پلان می‌تواند به صورت رتیکولار، پاپولار، شبه پلاک، بولوز، اتروفیک؛ اروزو؛ اریتماتوز و اولسراتیو دیده شود. بروز انواع اخیر در دهان با درد و سوزش همراه بوده، برلغ و تکلم تاثیر می‌گذارد و به درمان سریع نیاز دارد (۱۸) کورتیکواستروئیدها به علت اثرات ضد التهابی و تضعیف کننده سیستم ایمنی که مانع از عملکرد سلول‌های T می‌شوند، در درمان لیکن پلان مفید هستند (۱۵۱۶) از آنجایی که پاتوژنز لیکن پلان دهانی مرتبط با اختلال عملکرد لنفوسیت‌های T بوده و فاکتورهایی از قبیل  $TNF-\alpha$ ،  $IL-6$ ،  $IL-8$  و آن دخیل است، بنابراین درمان سرکوبگر ایمنی مانند کورتیکواستروئید موضعی یا سیستمیک با سرکوب فاکتورهای ذکر شده باعث مهار عملکرد پروسه‌های ایمونولوژیک دخیل در لیکن پلان می‌شود (۱).

داروهای موضعی مانند سیکلوسپورین، تاکرولیموس، پیمکرولیموس و متابولیت‌های ویتامین A نیز در درمان لیکن پلان به کار رفته است (۲). با توجه به عوارض جانبی داروهای فوق شامل آتروفی مخاط، افزایش ریسک بروز کاندیدیازیس، سرکوب آدرنال و افزایش فشار خون، عوارض گوارشی، هایپر گلاسمی، سرکوب سیستم ایمنی و بروز عفونت، همواره تلاش مداوم برای پیدا کردن یک داروی گیاهی به عنوان درمانی جایگزین یا کمک کننده برای کاهش عوارض جانبی داروهای مذکور وجود داشته است (۲۰-۱۷). یکی از گیاهانی که طی سال‌های اخیر به دلیل خواص ضد التهابی مطالعات زیادی روی آن انجام شده است کورکومینوید (گیاه زردچوبه) می‌باشد (۱۷۱۹) کورکومین یک داروی گیاهی طبیعی است که به طور سنتی در درمان طیف وسیعی از بیماران مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲۱۲۲)

رویشگاه اصلی این گیاه هند است. کورکومین یا دی فرلوئیل متان جزء فعال ادویه زردچوبه است. این ماده به واسطه اثر ضد التهابی، ضد تومورال، ضد میکروبی و ضد دردی که دارد در طول سالیان متمادی مورد استفاده قرار گرفته است. مطالعات برون تنی و درون تنی انجام شده، صحت این ماده را برای استفاده در کارآزمایی‌های بالینی تایید کرده‌اند. این مطالعات همچنین با بررسی خصوصیات فارماکولوژیک نشان داده‌اند که کورکومین؛ ماده‌ای ایمن می‌باشد و به خوبی توسط بیمار تحمل می‌شود. یکی از مکانیسم‌های احتمالی کورکومین، تاثیر بر IL-6 می‌باشد؛ این اینترلوکین در پاتوفیزیولوژی لیکن پلان دهانی دارای نقش است بنابراین احتمال تاثیر کورکومین بر لیکن پلان دهانی مطرح می‌باشد (۱۷). به علاوه کورکومین آنزیم‌های فسفولیپاز، لیپواکسیژناز و سیکلواکسیژناز را مهار می‌کند و باعث کاهش بیان سایتوکاین‌های التهابی مانند  $IL-12$ ،  $TNF-\alpha$ ،  $IL-6$  و  $IL-1\beta$  و همچنین باعث کاهش فعالیت protein kinase C می‌شود که پروسه التهابی و پرولیفراسیون سلول‌های تومورال را تنظیم می‌کند (۱۸). این گیاه در مجموع دارای خواص ضد التهابی، آنتی اکسیدانی، ترمیم زخم و آنتی کارسینوزیک ثابت شده در عین ایمن بودن است (۲۶-۲۲). به دلیل اهمیت درمان لیکن پلان و استفاده از ترکیبات گیاهی بومی مؤثر و معرفی درمانی مقرون به صرفه و با عوارض جانبی کم تر (۲۹۳۰) و با توجه به محدودیت در تولید داروهای شیمیایی در شرایط کنونی، این مطالعه با هدف بررسی اثر کورکومین بر درمان لیکن پلان دهانی انجام شد. مبنای تئوریک این مطالعه اهمیت درمان لیکن پلان و عوارض جانبی نامطلوب درمان‌های استروئیدی؛ همچنین مطالعات بالینی اندک صورت گرفته در ایران بود. افراد داوطلب از بین مبتلایان به لیکن پلان دهانی مراجعه کننده به بخش بیماری‌های دهان، فک و صورت انتخاب شدند. نمونه‌گیری به صورت مستمر انجام شد و افراد واجد شرایط به طور تصادفی به گروه‌های مورد و شاهد تخصیص یافتند.

## معیارهای ورود به مطالعه شامل

- ۱- بیمارانی که براساس معیارهای WHO و طبق مطالعه Krupaa و همکاران (۸) مبتلابه لیکن پلان دهانی تشخیص داده شدند؛ در بازه سنی ۷۰-۳۰ سال بودند و جهت رد دیسپلازی تحت بیوپسی قرار گرفتند. (از میان انواع لیکن پلان، لیکن پلان های اروزو و اولسراتیو که نمای کلینیکی آتروفی، اروژن یا اولسر همراه با استریای سفیدرنگ شبکه‌ای داشتند و دارای درد و سوزش بودند، انتخاب شدند).
- ۲- بیمارانی که فرم رضایت‌نامه را امضا کردند.

## معیارهای خروج از مطالعه شامل

- ۱- انجام درمان‌های اخیر (کوریکواستروئیدتراپی) طی دو ماه قبل از مطالعه.
  - ۲- بارداری و شیردهی.
  - ۳- ابتلا به بیماری سیستمیک (به ویژه فشارخون بالا و دیابت و اختلالات خون‌ریزی دهنده).
  - ۴- مصرف داروهای مولد واکنش‌های لیکنوئیدی.
  - ۵- افراد دارای ضایعات دیسپلاستیک.
  - ۶- بیماران دارای ضایعه پوستی (۱۸۱۹).
- از تمامی افرادی که وارد مراحل مطالعه شدند رضایت‌نامه کتبی اخذ و مراحل درمان به طور کامل برای بیماران شرح داده شد.
- تعداد ۲۸ بیمار مبتلا براساس معیارهای یادشده، به صورت مستمر انتخاب و به شکل تصادفی به دو گروه مداخله و پلاسبو تقسیم شدند بیماران به روش تصادفی سازی کنترل شده با استفاده از بلوک‌های تصادفی ۴ تایی در گروه‌های مطالعه قرار گرفتند. این تصادفی سازی با استفاده از گزینه تصادفی سازی نرم افزار excel انجام شد. جهت اجتناب از سوگیری؛ فرایند تصادفی سازی توسط مشاور متدولوژی مطالعه تعیین شد و محققین بالینی از فرایند تصادفی سازی اطلاع نداشتند و بیماران را براساس اعداد نرم افزار در گروه‌های مورد مطالعه قرار می‌دادند. بیماران هر دو گروه از جهت این که درمان

استاندارد لیکن پلان دهانی را دریافت می‌کنند توجیه؛ ولی از این که در کدام گروه مطالعه (پلاسبو یا کورکومین) قرار می‌گیرند؛ آگاه نبودند. پیش از شروع مداخله، بیماران معاینه و از نظر شاخص‌های درد و سوزش در دهان (VAS) و شکل و score ظاهری ضایعات دهانی (کلاسه‌بندی Thongprasom) و اندازه ضایعه ( $\text{mm}^2$ )، بررسی و شاخص‌ها برای هر بیمار ثبت شد. تعیین میزان درد و سوزش براساس visual Analogue Scale (VAS) و توسط نوار مدرج از ۰-۱۰ بود. این شاخص؛ معیار اندازه‌گیری درد و ناراحتی بیماران به منظور بیان شکایت آن‌هاست، این شاخص درد بیماران را از خفیف تا شدید از ۰-۱۰ رتبه‌بندی می‌کند (۳۱۱۸۱۹). از بیمار خواسته شد روی نوار مدرج میزان درد را نشان دهد با این توضیح که بی‌دردی کامل و ۱۰ نمایش شدیدترین دردی است که تا کنون تجربه کرده جهت تعیین اندازه ضایعه؛ با انتقال حدود ضایعه با مداد کپی به کاغذ شطرنجی مهندسی که دارای مربع‌هایی با سایز  $1 \text{ mm}^2$  می‌باشد، سایز ضایعه بر حسب میلی‌متر مربع گزارش شد.

برای تعیین appearance score (شکل ظاهری)، از معیار Thongprasom استفاده و طبقه‌بندی به صورت زیر در نظر گرفته شد (۱۵۱۸۱۹):

۰: بدون ضایعه، مخاط طبیعی

- ۱: استریای سفید خفیف، بدون منطقه اریتماتوز
- ۲: استریای سفید با منطقه آتروفی کم‌تر از  $1 \text{ cm}^2$
- ۳: استریای سفید با منطقه آتروفی بیش از  $1 \text{ cm}^2$
- ۴: استریای سفید با ناحیه زخمی کمتر از  $1 \text{ cm}^2$
- ۵: استریای سفید با ناحیه زخمی بیش از  $1 \text{ cm}^2$

بر اساس فاکتور ۱ ورود به مطالعه، طبقات ۲-۵ وارد مطالعه شدند (طبقه ۱ دارای اروژن/آتروفی یا اولسرنیست و دارای درد و سوزش نمی‌باشد؛ بنابراین وارد مطالعه نمی‌شود).

برای ۱۴ بیمار گروه مداخله؛ درمان دارویی موضعی کورتیکواستروئید: Triamcinolone acetonide به صورت دهان شویه (روش تهیه: ۱ سی سی آمپول تریامسینولون استوناید ۴۰ میلی گرم در میلی لیتر، رقیق شده در ۱۹ سی سی آب مقطر بود که بیمار هر بار ۵ سی سی از آن را ۳ بار در روز پس از غذا و پیش از خواب به مدت دو دقیقه دهانشویه کرده سپس بیرون می ریخت و تا ۳۰ دقیقه از خوردن و آشامیدن اجتناب می کرد در طول مصرف؛ تریام سینولون رقیق شده در یخچال نگه‌داری می شد) به همراه یک عدد کپسول سینا کورکومین ۸۰ mg که روزانه یک عدد پس از صبحانه استفاده می شد، به مدت یک ماه تجویز شد.

هر کپسول (سینا کورکومین) طبق بروشور حاوی ۸۰ میلی گرم کورکومین نانومیسلی (زردچوبه) می باشد. همچنین داروی ضد قارچ موضعی Nystatin از شرکت دارویی عماد به صورت سوسپانسیون دهانی ۱۰۰۰۰۰ واحدی سه بار در روز هر بار ۲۰ قطره (۵ سی سی) به مدت ۲ دقیقه دهان شویه و سپس از دهان بیرون ریخته می شد؛ به مدت یک ماه تجویز شد (۱۵۱۹).

۱۴ بیمار گروه پلاسبو تحت درمان با کورتیکواستروئید و داروی ضد قارچ به همان شکل گروه قبل قرار گرفتند و علاوه بر این روزانه یک عدد کپسول ۸۰ mg پلاسبو پس از صبحانه به مدت یک ماه دریافت کردند. به توصیه و کمک فارماکولوژیست؛ کپسول پلاسبو با اضافه کردن ۸۰ mg نشاسته به کپسول خالی شده کورکومین تهیه شد تا از نظر ظاهر تفاوتی با کپسول کورکومین نداشته باشد.

تجویز پلاسبو و کورکومین با تعهد به استانداردهای اخلاقی و جلب رضایت و اعتماد بیماران و اطمینان دادن به آنان که دارو موجب بروز صدمه جسمی و روحی به آنان نخواهد شد و ضرر و هزینه‌ای برایشان نخواهد داشت، صورت گرفت. ضمناً به منظور رعایت ملاحظات اخلاقی؛ کلیه بیماران دو گروه درمان استاندارد لیکن پلان دهانی را مشابه هم، دریافت نمودند. کپسول‌های

کورکومین و پلاسبو نیز به هزینه محقق به اندازه مصرف یک ماهه به بیماران داده می شد. بیماران از این که در کدام گروه قرار دارند، آگاهی نداشتند و چون گروه‌ها براساس گزینه تصادفی سازی نرم افزار تعیین شده بود محقق با وجود آگاهی از نوع دارویی که به بیمار می داد؛ سوگیری در تجویز نداشت. بیماران ۲ و ۴ هفته پس از آغاز تجویز دارو معاینه شدند. شاخص‌های بالینی که قبل از مطالعه ارزیابی شده بودند مجدداً ارزیابی شدند.

### آنالیز آماری

پس از جمع آوری داده‌ها آنالیز آماری به صورت زیر انجام شد: جهت مقایسه میزان تغییرات سائز در دو گروه مطالعه از مدل Repeated Measured ANOVA با در نظر گرفتن درمان به عنوان Between subject factor استفاده شد. شاخص VAS و appreance score دو گروه با استفاده از آزمون Mann-u Whitney test مقایسه شدند. همچنین از لحاظ Score و VAS ضایعه در هر گروه در بازه‌های زمانی متفاوت، از آزمون Wilcoxon signed جهت بررسی سائز ضایعه در بازه‌های زمانی مختلف، از paired T-test استفاده شد. درصد خطای آزمون: در مطالعه حاضر، سطح معنی داری برابر با ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

### یافته ها

در بررسی اثر کورکومین بر درمان لیکن پلان دهانی بر روی ۲۸ بیمار (در ۲ گروه ۱۴ نفره)، تعداد ۱۵ زن و ۱۳ مرد در بازه سنی ۶۳-۳۱ سال مراجعه کننده به بخش بیماری‌های دهان و فک و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی مورد مطالعه قرار گرفتند (جدول شماره ۱).

در بررسی شاخص‌های مطالعه با آزمون mann\_u whitney test به لحاظ score و شکل ظاهری ضایعه (به عنوان پیامد اولیه)، پس از ۲ هفته و پس از ۴ هفته گروه مداخله تفاوت معناداری با گروه پلاسبو

داشت و نتایج بهتری در این گروه یافت شد (قبل از درمان  $P=0/227$ ، ۲ هفته بعد از درمان  $P=0/031$ ، ۴ هفته بعد از درمان  $P=0/001$ ) (جدول شماره ۲ و ۳).

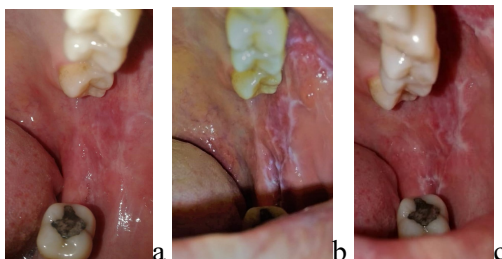
همچنین با آزمون  $\text{mann\_u whitney test}$  در خصوص متغیر درد و سوزش به عنوان پیامد ثانویه، پس از ۲ هفته و پس از ۴ هفته گروه کورکومین تفاوت معنی داری با گروه پلاسبو داشت و نتایج بهتری در این گروه یافت شد (قبل از درمان  $P=0/769$ ، ۲ هفته بعد از درمان  $P=0/0497$ ، ۴ هفته بعد از درمان  $P=0/019$ ) (جدول شماره ۴).

جدول شماره ۵: توصیف اندازه ضایعه قبل و بعد از درمان

| درمان               | تعداد | کم ترین | بیش ترین | میانگین | انحراف معیار | سطح معنی داری |
|---------------------|-------|---------|----------|---------|--------------|---------------|
| کورکومین            |       |         |          |         |              |               |
| تاجیه بعد از ۴ هفته | ۱۴    | ۵/۲۹    | ۲۶/۳۳    | ۱۱/۷۹۵۰ | ۶/۷۹۶۴۸      | قبل از درمان  |
| تاجیه بعد از ۲ هفته | ۱۴    | ۶/۲۲    | ۲۹/۳۴    | ۱۳/۰۴۲۹ | ۷/۰۸۶۰۰      | ۰/۳۴۹         |
| تاجیه قبل           | ۱۴    | ۶/۳۳    | ۳۲/۲۷    | ۱۴/۳۸۰۷ | ۸/۰۴۰۴۶      | ۲ هفته بعد    |
| پلاسبو              |       |         |          |         |              | ۰/۲۱۳         |
| تاجیه بعد از ۴ هفته | ۱۴    | ۵/۰۳    | ۳۳/۸۷    | ۱۵/۹۷۵۷ | ۷/۴۴۱۱۲      | ۴ هفته بعد    |
| تاجیه بعد از ۲ هفته | ۱۴    | ۶/۲۴    | ۳۴/۵۱    | ۱۶/۵۲۲۹ | ۷/۳۱۰۰۳      | ۰/۱۲۳         |
| تاجیه قبل           | ۱۴    | ۷/۳۲    | ۳۴/۵۵    | ۱۷/۱۳۰۷ | ۷/۲۰۰۴۵      | ۰/۱۲۳         |

از لحاظ ساینز ضایعه پس از استفاده از Repeated Measured ANOVA با استفاده از آزمون Paired T-test، در هر دو گروه با مرور زمان از ابتدا تا ۲ هفته و همچنین از ۲ هفته تا ۴ هفته با اختلاف معنادار ساینز ضایعه کاهش پیدا کرده است، البته این کاهش ساینز بین ۲ گروه مشابه هم بوده است ( $P < 0/05$ ). از لحاظ Score VAS ضایعه با استفاده از آزمون Wilcoxon signed و در هر دو گروه با مرور زمان از ابتدا تا ۲ هفته و همچنین از ۲ هفته تا ۴ هفته با اختلاف معنادار شکل و میزان درد بهبود پیدا کرده، البته این بهبود در گروه کورکومین بیش تر از گروه پلاسبو بوده است ( $P < 0/05$ ).

تصاویر شماره ۱ و ۲ نمونه ای از درمان لیکن پلان دهانی با استفاده از کپسول سینا کورکومین (گروه مداخله) و تصویر شماره ۳ نمونه ای از درمان لیکن پلان دهانی در گروه پلاسبو را نشان می دهد.



تصویر شماره ۱: بیمار مبتلا به لیکن پلان دهانی (گروه مداخله)، قبل از درمان (a) ۲ هفته بعد از درمان (b) ۴ هفته پس از درمان (c).

جدول شماره ۱: خصوصیات پایه (سن و جنس) درد و گروه

| خصوصیات گروه | جنس         | سن (میانگین) | سطح معنی داری |
|--------------|-------------|--------------|---------------|
| کورکومین     | زن ۸، مرد ۶ | ۴۰/۵         | بیش از ۰/۰۵   |
| پلاسبو       | زن ۷، مرد ۷ | ۴۲/۹         |               |

جدول شماره ۲: شکل ظاهری ضایعه قبل از درمان

| گروه     | ظاهر ضایعه قبل درمان | سطح معنی داری |
|----------|----------------------|---------------|
| کورکومین | ۰، ۱، ۲، ۳، ۴، ۵     | ۰/۲۲۷         |
| پلاسبو   | ۰، ۱، ۲، ۳، ۴، ۵     | ۰/۲۲۷         |

جدول شماره ۳: ظاهری ضایعه ۲ و ۴ هفته بعد از درمان شکل

| درمان               | ظاهر ضایعه       | سطح معنی داری |
|---------------------|------------------|---------------|
| کورکومین ۲ هفته بعد | ۰، ۱، ۲، ۳، ۴، ۵ | ۰/۰۳۱         |
| پلاسبو ۲ هفته بعد   | ۰، ۱، ۲، ۳، ۴، ۵ | ۰/۰۳۱         |
| کورکومین ۴ هفته بعد | ۰، ۱، ۲، ۳، ۴، ۵ | ۰/۰۰۱         |
| پلاسبو ۴ هفته بعد   | ۰، ۱، ۲، ۳، ۴، ۵ | ۰/۰۰۱         |

جدول شماره ۴: توصیف میزان درد قبل و بعد از درمان

| درمان               | تعداد | کم ترین | بیش ترین | میانگین | انحراف معیار | سطح معنی داری       |
|---------------------|-------|---------|----------|---------|--------------|---------------------|
| کورکومین            |       |         |          |         |              |                     |
| تاجیه بعد از ۴ هفته | ۱۴    | ۰       | ۱        | ۰/۳۶    | ۰/۴۹۷        | تاجیه بعد از ۴ هفته |
| تاجیه بعد از ۲ هفته | ۱۴    | ۰       | ۵        | ۲/۰۰    | ۱/۹۲۲        | تاجیه بعد از ۲ هفته |
| تاجیه قبل           | ۱۴    | ۲       | ۱۰       | ۷/۰۰    | ۲/۷۴۶        | تاجیه قبل           |
| پلاسبو              |       |         |          |         |              | ۰/۴۹۷               |
| تاجیه بعد از ۴ هفته | ۱۴    | ۰       | ۸        | ۱/۷۹    | ۱/۴۴۷        | تاجیه بعد از ۴ هفته |
| تاجیه بعد از ۲ هفته | ۱۴    | ۰       | ۱۰       | ۳/۷۱    | ۲/۳۳۵        | تاجیه بعد از ۲ هفته |
| تاجیه قبل           | ۱۴    | ۳       | ۱۰       | ۶/۵۷    | ۲/۷۴۶        | تاجیه قبل           |

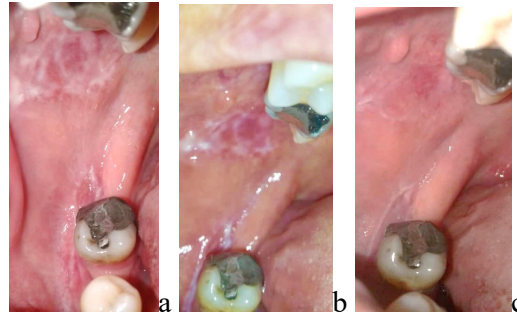
به لحاظ ساینز ضایعه (Area)، با استفاده از آزمون T داده های مستقل، پس از دو هفته و پس از چهار هفته تفاوت معنی داری بین ۲ گروه یافت نشد (قبل از درمان

و منع مصرف وجود دارد یا به درمان‌های رایج پاسخ نمی‌دهد، این درمان چاره ساز باشد و درجهت کاهش دوز و مدت مصرف دارو که طبیعتاً همراه با ایجاد عوارضی است، به بیمار کمک نماید.

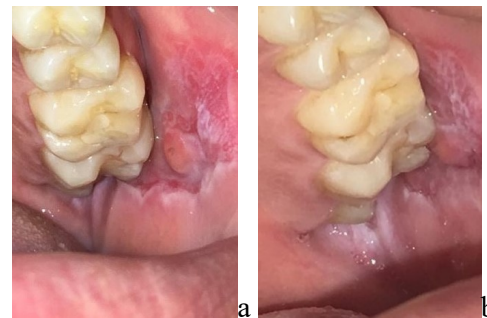
در این مطالعه، با مقایسه شاخص های VAS، اندازه ضایعه و Score شکل ظاهری ضایعه بیماران قبل، ۲ و ۴ هفته پس از درمان، کاهش معنی داری در هر دو گروه مداخله و پلاسبو، مشاهده شد که نشان دهنده موثر بودن هر کدام از این روش‌های درمانی به تنهایی است. همچنین با مقایسه شاخص‌های مورد نظر در دو گروه مشاهده شد که در خصوص VAS و Score ضایعه در گروه کورکومین کاهش بیش‌تری نسبت به گروه پلاسبو حاصل می‌شود. از نظر کاهش سایز ضایعه، دو گروه تفاوت معنی‌داری باهم نداشتند و در ۲ گروه، این کاهش مشابه هم بود.

نتایج مطالعه حاضر با مطالعه ی kia و همکاران در سال ۲۰۱۵ (۱۶) که نتیجه گرفت تفاوت معنی‌داری بین دو گروه درمانی در خصوص المان‌های مورد بررسی (در دو سوزش و score ضایعه) وجود ندارد، متفاوت بود. معنی‌دار نبودن معیارهای مورد بررسی از جمله VAS و Score بر خلاف مطالعه حاضر، می‌تواند به علت افزودن کورکومین به درمان استاندارد گروه مداخله در این مطالعه باشد که اثربخشی درمان را افزایش داده است. در حقیقت متفاوت بودن نسبی نتایج به دلیل آشکال و دوزهای دارویی متفاوت مورد استفاده است. به هر حال هر دو مطالعه بر تاثیر مثبت کورکومین بر درمان لیکن پلان دهانی اشاره می‌نمایند.

در مطالعه Keshari و همکاران در سال ۲۰۱۵ (۲۱) بر طرف شدن اریتم در گروه مورد نسبت به گروه کنترل قابل توجه گزارش شده ولی از نظر درد و برطرف شدن زخم تفاوت معناداری بین ۲ گروه مشاهده نشده است. نتایج نشان داد که ژل تاپیکال کورکومین را می‌توان به عنوان درمانی جایگزین بدون عارضه جانبی برای درمان لیکن پلان به کار گرفت. نتیجه مطالعه به لحاظ معرفی کورکومین به عنوان درمانی جایگزین



تصویر شماره ۲: بیمار مبتلا به لیکن پلان دهانی (گروه مداخله)، قبل از درمان (a) ۲ هفته بعد از درمان (b) ۴ هفته پس از درمان (c).



تصویر شماره ۳: بیمار مبتلا به لیکن پلان دهانی (گروه پلاسبو)، قبل از درمان (a) ۲ هفته بعد از درمان (b) ۴ هفته پس از درمان (c).

## بحث

این مطالعه به بررسی راهکار درمانی جدید کورکومین همراه با کورتیکواستروئید در مقایسه با گروه شاهد (درمان کلاسیک کورتیکواستروئیدتراپی) پرداخته است. هدف یافتن درمانی کارآمدتر و مقایسه دو درمان به منظور معرفی اثرات کورکومین به درمان گران بوده تا در مواردی که بیمار به دلایل سیستمیک نمی‌تواند از درمان‌های رایج کورتیکواستروئید بهره برد

بدون عارضه جانبی برای درمان لیکن پلان، بر اثربخشی این ماده بر ضایعه دلالت دارد، که از این جهت همسو با مطالعه حاضر می‌باشد.

در مطالعه Nosratzahi و همکاران در سال ۲۰۱۷ (۱۸) تفاوت معنیداری بین ۲ گروه مورد بررسی (کورتیکواستروئید و عصاره زردچوبه) به لحاظ شدت درد و سائز ضایعه گزارش شد و عصاره زردچوبه به عنوان جایگزین استروئید در درمان لیکن پلان معرفی شد. نتایج این مطالعه از نظر تغییرات VAS و Score هم جهت با مطالعه حاضر می‌باشد. اما از جهت کاهش سائز بین ۲ گروه اختلاف معنی‌داری گزارش شد (به نفع کورکومین). این امر می‌تواند به دلیل دوز و روش تجویز متفاوت کورکومین (عصاره زردچوبه) در مقابل کپسول آن در دو مطالعه باشد.

مطالعه Kia و همکاران در سال ۲۰۱۷ (۱۹) نشان داد در ۵۰ درصد موارد بهبود قابل توجه درد، در ۱۰ درصد موارد بهبود کامل درد و در ۸۰ درصد موارد بهبود قابل توجه ظاهر ضایعه متعاقب مصرف کپسول کورکومین برای درمان لیکن پلان دهانی ایجاد می‌شود و به این ترتیب درمان با کورکومین سیستمیک به عنوان درمان جایگزین مورد توجه قرار گرفته است. از نظر اثربخشی کورکومین بر شاخص‌های مورد بررسی VAS و Score ظاهری نتایج این مطالعه مانند مطالعه حاضر، حاکی از تاثیر مثبت کورکومین بر بهبود ضایعات لیکن پلان دهانی می‌باشد. در نتایج مطالعه مرور سیستماتیک Lv و همکاران در سال ۲۰۱۹ (۲۶) ذکر شده که کورکومین به عنوان یک درمان ایمن می‌تواند در ترکیب با کورتیکواستروئید جهت کاهش درد، سوزش و بهبود ظاهر ضایعه در بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی استفاده شود. مطالعه حاضر نیز نتایج این بررسی را تایید می‌نماید.

مطالعه Kia و همکاران در سال ۲۰۲۰ نیز بر تاثیر نانوکورکومین در درمان لیکن پلان دهانی صحه می‌گذارد. ضمناً این ترکیب را در ممانعت از عود بیماری موثر معرفی می‌کند.

در توجیه اقدام به مطالعه حاضر، باید اشاره کرد که تا کنون هیچ درمان کاملاً موثری برای لیکن پلان دهانی معرفی نشده و همه درمان‌های فعلی (کورتیکواستروئید؛ سرکوب گره‌های ایمنی)، در مسیر کنترل ضایعه می‌باشد. تجویز این داروها می‌تواند آتروفی مخاط، کاندیدیازیس و یا سرکوب سیستم ایمنی را به دنبال داشته باشد (۳۱۳۲). کورتیکواستروئیدها بسیار قوی و سریع‌الاثربخشند و باعث سرکوب التهاب با تداخل در واکنش سیستم دفاعی بدن می‌شوند. علاوه بر سرکوب سیستم ایمنی و اثرات ضد التهابی، در بسیاری از فرآیندهای دیگر در بدن، از جمله عملکرد قلبی عروقی، عملکرد بدن در شرایط استرس‌زا، تنظیم آب و الکترولیت، قند و سوخت و ساز چربی، تنظیم فشارخون و ... دخالت دارند (۱۶۳۱). بنابراین تلاش برای جایگزینی یا تکمیل درمان با دارویی کم‌عارضه، در دسترس و بومی دغدغه همیشگی متخصصین بیماری‌های دهان می‌باشد. اثرات شناخته شده کورکومین، آن را به گزینه مناسب جهت مطالعات تبدیل کرده است.

کورکومین مشتق دی‌کتون غیر اشباع شده‌ای است که COX-2 را در کولون و اپی‌تلیوم دهان مهار می‌کند. به علاوه بر کاهش پروسه‌های سرطان‌زایی اثرگذار است (۳۳۳۴). همچنین با اثر بر ماکروفاژها و سلول‌های کشنده طبیعی اثری تنظیم‌کننده بر سیستم ایمنی بدن دارد. تاثیرات ضد التهابی، ضد ویروسی، ضد میکروبی و آنتی‌اکسیداتیو کورکومین اثبات شده است. این ماده می‌تواند از بروز کارسینومای سلول سنگفرشی با فعال کردن nuclear factor kappa-B (NF-κB) مهار سلول‌ها در فاز G1-S جلوگیری کند (۳۴۳۵) تنظیم سیگنال‌دهی NF-κB و ترشح اینترلوکین‌ها مکانیسم عملکردی اصلی کورکومین به عنوان ماده‌ای با اثرات ضد التهابی می‌باشد (۳۶). با توجه به نقش اینترلوکین‌ها در پروسه‌های التهابی-ایمونولوژیک دخیل در بروز لیکن پلان (۱۲)، این عملکرد کورکومین می‌تواند توجیه‌کننده اثر مثبت آن بر بهبود لیکن پلان باشد. همچنین ایفای



مراحل بیماریابی و همکاری ضعیف برخی از بیماران به دلیل تعداد جلسات مراجعه و عدم مراجعه به موقع جهت پیگیری‌های زمان‌بندی شده از محدودیت‌های این مطالعه بود.

نتیجه مطالعه حاضر حاکی از آن است که در درمان بیماران مبتلا به لیکن پلان، استفاده از کورکومین می‌تواند به عنوان درمان کمکی نتایج رضایت بخشی به همراه داشته باشد. با توجه به عوارض درمان‌های رایج با کورتیکواستروئید و ممنوعیت مصرف این داروها توسط بعضی بیماران خاص و یا عدم پاسخ درمانی مناسب و مقاومت به درمان در بعضی افراد، چنان‌چه بتوان از رویکرد درمانی جایگزین با عوارض کم‌تر و اثربخشی مشابه مانند کورکومین استفاده کرد، کمک بزرگی در جهت بهبود و کنترل لیکن پلان دهانی صورت خواهد گرفت. پیشنهاد می‌شود در صورت تایید تاثیر کورکومین به عنوان درمان کمکی، مطالعاتی در خصوص درمان لیکن پلان با کورکومین به تنهایی انجام گیرد تا بتوان کورکومین را به عنوان درمان جایگزین کورتیکواستروئید تراپی مطرح کرد.

لازم به ذکر است هیچگونه تعارض منافی در این مطالعه وجود نداشته و پروژه با هزینه شخصی وبدون حمایت مالی سازمان یا شرکتی انجام شده است.

### سپاسگزاری

از کلیه بیمارانی که با آگاهی و رضایت در این مطالعه تحقیقاتی شرکت کردند؛ از مشاور و متدولوژی و آمار جناب آقای دکتر خرازی فرد و خانم دکتر بیتا آقایی (فارماکولوژیست) صمیمانه سپاسگزاری می‌نمایم.

نقش کورکومین در مغز به عنوان neuroprotection، در بیماری هانگتینتون با جلوگیری از دژنراسیون نورون‌ها و در عفونت‌های قارچی به خصوص کاندیدایازیس با غلبه بر مقاومت دارویی به داروهای ضدقارچ در بدن، در مقالات گزارش شده است (۳۹-۳۷).

در رابطه با عوارض جانبی کورکومین؛ به اثر ضدانعقادی؛ مشکلات گوارشی؛ سردرد و حالت تهوع و راش‌های پوستی در برخی افراد اشاره شده است که در دوزهای بالای ۴۵۰ میلی گرم و تجویز طولانی مدت محتمل است (۴۰). در مطالعه chainani-Wu و همکاران، در خصوص اثرات جانبی کورکومین با دوز ۶۰۰۰ mg، نشان داده شده است که حتی در این دوز اثر ضدانعقادی وجود ندارد؛ شمارش سلول‌های خونی و بررسی آنزیم‌های کبدی قبل و بعد از استفاده از این دوز کورکومین، کاملاً نرمال و مشابه قبل از استفاده از کورکومین بوده است (۱۷). همچنین در مطالعه Kia و همکاران ذکر شده کورکومین حتی در دوزهای بسیار بالا کاملاً ایمن می‌باشد (۱۹). بنابراین طبق مطالعات، کورکومین در دوز پایین و مدت به کاررفته در کارآزمایی بالینی حاضر، اثر ضدانعقادی نداشته و ریسک خونریزی را افزایش نمی‌دهد؛ سایر عوارض جانبی احتمالی را نیز به دنبال ندارد. همچنان‌که در هیچ یک از بیماران شرکت کننده در مطالعه؛ شکایت و عارضه مصرف گزارش نشد و دارو به خوبی توسط افراد تحمل گردید. از مزایای مطالعه حاضر می‌توان به حجم نمونه قابل قبول، درمان استاندارد در هر دو گروه و در پی آن داشتن توجیه اخلاقی و توزیع تصادفی بیماران در دو گروه مطالعه و بنابراین اجتناب از سوگیری اشاره نمود.

### References

- Shavit E, Klieb H, Shear NH. Oral lichen planus: a novel staging and algorithmic approach and all that is essential to know. F1000Res 2020; 9: F1000 Faculty Rev-206.
- Joshy A, Doggalli N, Patil K, Shankar J, Gowda J C, Deshpande P. Recent Advancements in Oral Lichen Planus Management: An Overview. World J Dentist 2018; 9(3): 249-251.

3. Sin B, Miller M, Chew E. Hydrochloro thiazide induced lichenplanus in the emergency department. *J Pharm Pract* 2017; 30(2): 266-269.
4. Munde AD, Karle RR, Wankhede PK, Shaikh SS, Kulkurni M. Demographic and clinical profile of oral lichen planus: A retrospective study. *Contemp Clin Dent* 2013; 4(2): 181-185.
5. Kia SJ, Basirat M, Mortezaie T, Moosavi MS. Comparison of oral Nano-curcumin with oral prednisolone on oral lichen planus: a randomized double-blinded clinical trial. *BMC Complement Med Ther* 2020; 20(328): 1-7.
6. Patil S, Rao RS, Sanketh DS, Sarode SC, Sarode GS. A universal diagnostic criteria for oral lichen planus: an exigency. *Int J Contemp Dent Med Rev* 2014; 2014: 1-4.
7. Lavanya N, Jayanthi P, Rao UK, Ranganathan K. Oral lichen planus: An update on pathogenesis and treatment. *J Oral Maxillofac Pathol* 2011; 15(2): 127-132.
8. Krupaa RJ, Sankari SL, Masthan KM, Rajesh E. Oral lichen planus: An overview. *J Pharm Bioallied Sci* 2015; 7(Suppl 1): 158-161.
9. Rajendran R. Oral lichen planus. *J Oral Maxillofac Pathol* 2005; 9(1): 3-5.
10. Chainani-Wu N, Silverman S Jr, Lozada-Nur F, Mayer P, Watson JJ. Oral lichen planus patient profile, disease progression and treatment responses. *J Am Dent Assoc* 2001; 132(7): 901-909.
11. Usatine RP, Tinitigan M. Diagnosis and Treatment of Lichen Planus. *Am Fam Physician* 2011; 84(1): 53-60.
12. Roopashree MR, Gondhalekar RV, Shashikanth MC, George J, Thippeswamy SH, Shukla A. Pathogenesis of oral lichen planus-A review. *J Oral Pathol Med* 2010; 2(39): 729-734.
13. Wu Y, Zhou G, Zeng H, Xiong CR, Lin M, Zhou HM. A randomized double-blind positive control trial of topical thalidomide in erosive oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 110(2): 188-195.
14. Shadab S, Sodhi SJ, Patil SP, Tambe SD, Kasat R. Management of oral lichen planus: overview. *Pravara Med Rev* 2016; 8(1): 1-3.
15. Khatibi M, Azizi A, Kamali A, Mohammadian S. The comparison between low level infra-red laser and triamcinolone acetonide mouth rinse in treatment of oral lichen planus lesions. *J Deantol Med* 2018; 31(2): 73-82 (Persian).
16. Kia SJ, Shirazian S, Mansourian A, Khodadadi Fard L, Ashnagar S. Comparative Efficacy of Topical Curcumin and Triamcinolone for Oral Lichen Planus: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Dent (Tehran)* 2015; 12(11): 789-796.
17. Chainani-Wu N, Madden E, Lozada-Nur F, Silverman S Jr. High-dose curcuminoids are efficacious in the reduction in symptoms and signs of oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66(5): 752-760.
18. Nosratzahi T, Arbabi-Kalati F, Hamishehkar H, Bagheri S. Comparison of the Effects of Curcumin Mucoadhesive Paste and Local Corticosteroid on the Treatment of Erosive Oral Lichen Planus Lesions. *J Natl Med Assoc* 2018; 110(1): 92-97.
19. Kia SJ, Basirat M, Estakhr L. The Effect of Oral Curcumin on Pain and Clinical pearance of Oral Lichen Planus. *3DJ* 2017; 6(1): 1-7.
20. Nagpal M, Sood S. Role of curcumin in systemic and oral health: An overview. *J Nat Sc Biol Med* 2013; 4(1): 3-7.
21. Nagpal M, Sood S. Role of curcumin in systemic and oral health: An overview. *J Nat Sc Biol Med* 2013; 4(1): 3-7.

22. Keshari D, Patil K, Mahima VG. Efficacy of topical curcumin in the management of oral lichen planus: A randomized controlled-trial. *J Adv Clin Res* 2015; (2): 197-203.
23. Ahmad RS, Hossain MB, Sultan MT, Arshad MS, Shariati MA, Waheed M, Shariati MA, et al. Biochemistry, Safety, Pharmacological Activities, and Clinical Applications of Turmeric: A Mechanistic Review. *Evid Based Complement Alternat Med* 2020; 2020: 7656919.
24. Chattopadhyay I, Biswas K, Bandyopadhyay U, Banerjee RK. Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *Current Sci* 2004; 87(1): 44-53.
25. Mimeault M, Batra SK. Potential applications of curcumin and its novel synthetic analogs and nanotechnology-based formulations in cancer prevention and therapy. *Chin Med* 2011; (6): 31-35.
26. Chaturvedi TP. Uses of turmeric in dentistry: An update. *Indian J Dent Res* 2009; 20(1): 107-109.
27. Lv KJ, Chen TC, Wang GH, Yao YN, Yao H. Clinical safety and efficacy of curcumin use for oral lichen planus: a systematic review. *J Dermatolog Treat* 2019; 30(6): 605-611.
28. Villa TG, Sanchez-perez A, Siero C. Oral lichen planus: a microbiologist point of view. *Int Microbiol* 2021; 24(3): 275-289.
29. Aghbari SMH, Aboushouk AI, Attia A, Elmaraezy A, Menshawy A, Ahmed M, et al. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data. *Oral Oncol* 2017; 68: 92-102.
30. Arnold DL, Krishnamurthy K. *Lichen Planus*. Island: StatPearls publishing; 2021.
31. Mehrbani SP, Motahari P, Azar FP, Ahari MA. Role of interleukin-4 in pathogenesis of oral lichen planus: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2020; 25(3): 410-415.
32. Neville BW, Damm DD, Bouquout A C, J E. *Oral & Maxillofacial Pathology*. Philadelphia: W.B. Saunders, 2016; 5<sup>th</sup> ed, vol. 31, chapter 16. P. 733-734.
33. Villarroel Dorrego M, Correnti M, Delgado R, Tapia FJ. Oral lichen planus: immunohistology of mucosal lesions. *J Oral Pathol Med* 2002; 31(7): 410-414.
34. Menon VP, Sudheer AR. Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin. *Adv Exp Med Biol* 2007; 595: 105-125.
35. Rai B, Kaur J, Jacobs R, Singh J. Possible action mechanism for curcumin in pre-cancerous lesions based on serum and salivary markers of oxidative stress. *J Oral Sci* 2010; 52(2): 251-256.
36. Forouzanfar F, Forouzanfar A, Sathyapalan T, Orafi H M and Sahebkar A. Curcumin for the Management of Periodontal Diseases: A Review. *Curr Pharm Des* 2020; 26(34): 4277-4284.
37. Hassanzadeh Sh, Read MI, Bland AR, Majeed M, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Curcumin: an inflammasome silencer. *Pharmacol Res* 2020; 25(159): 104921-104929.
38. Askarizadeh A, Barreto GE, Henney NC, Majeed M, Sahebkar A. Neuroprotection by curcumin: A review on brain delivery strategies. *Int J Pharm* 2020; 585: 119488-119492.
39. Labanca F, Ulah H, Khan H, Xiao J, Xiao J, Stevanovic ZD, et al. Therapeutic and Mechanistic effects of Curcumin in Huntington's disease. *Curr Neuropharmacol* 2021; 19(7): 1007-1018.

40. Cheraghipour K, Ezatpoor B, Masoori L, Marzban A, Sepahvand A, Mahmoudvand H, et al. Anti-candida Activity of Curcumin: A Review. *Curr Drug Discov Technol* 2020; 17(3): 1570-1638.
41. Liu AC, Zhao LX, Lou HX. Curcumin Alters the Pharmacokinetics of Warfarin and Clopidogrel in Wistar Rats but Has No Effect on Anticoagulation or Antiplatelet Aggregation. *Planta Med* 2013; 79(11): 971-977.