

بررسی میزان تأثیر فنول و منتول موضعی در بهبود ضایعه‌های مزمن پوستی خارش دار ناشی از سولفورمستارد

دکتر یونس پناهی^۱، دکتر سیدمسعود داوودی^۲، دکتر سعید کشاورز^۳، دکتر رضا سرهنگ نژاد^۴، دکتر علی تاجیک^۵، محمدمهدی نقی زاده^۶

۱- متخصص فارماکوتراپی، مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه اله، ۲- استادیار، گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی بقیه اله، ۳- پزشک عمومی، ۴- کارشناس ارشد آمار زیستی، مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه اله...

زمینه و هدف: ضایعه‌های پوستی مزمن از عوارض نسبتاً شایع و دیررس مسمومیت با سولفورمستارد (خردل) هستند که در جانبازان شیمیایی جنگ تحمیلی سبب علایم فراوانی از جمله خارش، سوزش و خشکی پوست می‌شوند. خارش، شایع‌ترین شکایت پوستی در مرحله مزمن است که بود یا نبود آن تأثیر فراوانی در کیفیت زندگی مصدومان ایجاد می‌کند. در این پژوهش به بررسی میزان اثربخشی ترکیب موضعی فنول ۱٪ و منتول ۱٪ در جانبازان شیمیایی (به خصوص روی خارش) و مقایسه اثر آن با پلاسبو پرداخته شد.

روش اجرا: این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور بود که روی مصدومان شیمیایی‌ای صورت گرفت که دچار خارش پوستی ناشی از سولفورمستارد شده بودند. ۸۰ نفر از این جانبازان به صورت تصادفی به دو گروه ۴۰ نفری تقسیم شدند که یک گروه با ترکیب موضعی فنول ۱٪ و منتول ۱٪ و گروه دیگر تحت درمان با دارونما به مدت ۶ هفته تحت درمان قرار گرفتند و نتایج حاصل از درمان بر اساس سیستم درجه بندی خارش ارزیابی شد.

یافته‌ها: میزان خارش در گروه دارو بعد از درمان با میزان خارش در گروه دارونما کاهش معنی‌داری داشت ($P=0/026$).

نتیجه گیری: استفاده موضعی از ترکیب فنول ۱٪ و منتول ۱٪ در درمان خارش ناشی از سولفورمستارد در جانبازان شیمیایی دارای تأثیر قابل توجهی است.

واژگان کلیدی: فنول، منتول، ضایعه‌های مزمن پوستی، سولفورمستارد، خارش

فصلنامه بیماری‌های پوست ۱۳۸۵؛ دوره ۹ (۲): ۱۱۴-۱۲۱

وصول مقاله: ۸۴/۹/۲۹ پذیرش ۸۴/۱۲/۷

مقدمه

است که در معرض گاز خردل قرار می‌گیرد و به دلیل وسعت آن، در مقایسه با سایر اعضا، معمولاً بیش‌ترین آسیب را نیز متحمل می‌شود. تقریباً ۸۰ درصد از خردل مایعی که روی پوست قرار می‌گیرد تبخیر می‌شود، ۱۰ درصد از آن که از سطح پوست نفوذ می‌کند با بافت پوست ثابت و مابقی جذب سیستمیک می‌شود. خردلی

سولفورمستارد (گاز خردل) ترکیبی است که در بسیاری از سلاح‌های شیمیایی به کار می‌رود. آثار سمی خردل ممکن است موضعی، سیستمیک یا هر دو باشد که به شرایط محیط، اندام‌های آلوده شده و وسعت و زمان آلودگی بستگی دارد (۱-۳). پوست از اولین اعضای بدن

مؤلف مسؤول: دکتر یونس پناهی - تهران، خیابان ملاصدرا، خیابان شیخ بهایی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه اله (عج)

پست الکترونیک: yunespanahi@yahoo.com

مزمّن پوستی (به ویژه خارش) ناشی از سولفور موس‌تارد در مصدومان شیمیایی و مقایسه آن با دارونما پرداخته شد.

روش اجرا

این تحقیق به روش کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور روی مصدومان شیمیایی با سولفور موس‌تارد همراه با ضایعه‌های مزمّن پوستی ناشی از آن صورت گرفت. قبل از اجرای تحقیق از بیماران رضایت‌نامه کتبی و از کمیته اخلاق پژوهشکده طب نظامی مجوز اجرای تحقیق اخذ شد. معیارهای ورود به مطالعه در افراد فوق شامل خارش مقاوم به درمان‌های معمول (آنتی‌هیستامین‌های خوراکی و کورتیکواستروئیدهای موضعی) یا ابتلا به عوارض مصرف طولانی مدت کورتیکواستروئیدهای موضعی بود. افراد دارای حساسیت به ترکیب داروی مورد مطالعه و خارش ناشی از بیماری‌های پوستی و سیستمیک غیرشیمیایی از مطالعه کنار گذاشته شدند.

قبل از شروع مداخله، تمامی داروهای مصرفی مربوط به ضایعه مورد مطالعه در بیماران قطع شد. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه دریافت‌کننده فنول ۱٪ و منتول ۱٪ با پایه اوسرین و حلال روغن بادام و دارونما، حاوی اوسرین و روغن بادام تقسیم شدند.

بیماران به مدت ۶ هفته تحت درمان و طی ۶ هفته پس از درمان مورد ارزیابی قرار گرفتند. امتیاز شدت خارش بیماران بر اساس جدول استاندارد (جدول شماره ۱) تعیین و امتیاز ۱-۱۶ خارش خفیف، ۱۷-۳۲ متوسط و ۳۲-۴۸ شدید قلمداد شد. تجزیه و تحلیل آماری از طریق نرم‌افزار SPSS Ver 13 با استفاده از آزمون‌های مربع کای و t با قبول مرز معنی‌داری روی ۰/۰۵ $P <$ صورت گرفت.

را که وارد پوست و با بافت آن ثابت شود، نمی‌توان به هیچ طریقی از پوست خارج کرد (۴-۶). عوارض پوستی ناشی از گاز خردل به دو دسته حاد و مزمّن تقسیم می‌شود. عوارض پوستی حاد خردل بیش‌تر در نواحی گرم و مرطوب بدن نظیر کشاله ران، اسکروتوم و ناحیه زیربغل دیده می‌شوند که علت آن کاهش سریع تبخیر موس‌تارد و تسریع حلقوی شدن آن در نواحی مزبور است. شایع‌ترین شکایت پوستی در مرحله مزمّن خارش می‌باشد که می‌تواند با شکایت از خشکی پوست نیز همراه باشد. هم‌چنین بعضی بیماران از سوزش یا ظهور تاول به خصوص در هوای گرم شکایت دارند. پیگمانتاسیون پوست اغلب دچار تغییر است که این تغییر می‌تواند به شکل کاهش یا افزایش باشد. اگزما و کهیر مزمّن که الگوی خاصی ندارند در مجروحان شیمیایی بیش‌تر دیده می‌شوند که به درمان‌های رایج مقاوم هستند (۷-۹). درمان عوارض مزمّن به شکل درمان علامتی است. چنانچه، بیماران از خارش شکایت داشته باشند برای آن‌ها از آنتی‌هیستامین‌های خوراکی استفاده می‌شود. در مواردی که خشکی پوست ملاحظه شود استفاده از نرم‌کننده‌های موضعی و کاستن از دفعات استحمام، ضرورت دارد (۱۰ و ۱۱). با توجه به این که شایع‌ترین ضایعه مزمّن پوستی، خارش است (۱۲)، بود یا نبود آن در کیفیت زندگی مصدومان شیمیایی تأثیر فراوانی به وجود آورده است. در حال حاضر درمان‌های رایج اثربخشی اندک و عوارض فراوانی دارند، اگر بتوان برای ضایعه‌های مزمّن پوستی به ویژه خارش درمان مناسبی پیدا کرد که دارای آثار مفید و عوارض اندکی باشد می‌توان در بهبود کیفیت زندگی مصدومان شیمیایی تأثیر بسزایی گذاشت. بر این اساس، در این پژوهش، به بررسی میزان اثربخشی ترکیب فنول ۱٪ و منتول ۱٪ در بهبود ضایعه‌های

جدول شماره ۱ - محاسبه شدت خارش (۱۹)

شاخص	صبح	بعدازظهر	شب	جمع
دوره	۱	۱	۱	۳
شدت	۵	۵		۱۰
پراکندگی	۵	۵		۱۰
فراوانی	۵	۵		۱۰
خواب			۱۰	۱۰
بیدارشدن			۵	۵
جمع	۱۶	۱۶	۱۶	۴۸

شدت: الف - خارش بدون نیاز به خاراندن (۱ امتیاز)، ب - خارشی که گاهی نیاز به خاراندن دارد (۲ امتیاز)، ج - خاراندن مکرر (۳ امتیاز)، د - تسکین نیافتن خارش با خاراندن (۴ امتیاز)، ه - خارش همراه با ناراحتی در تمام مدت (۵ امتیاز)

پراکندگی: الف - برای هر یک از اعضا (بازوها، تنه یا پاها) (۱ امتیاز)، ب - خارش تمامی نواحی بدن (۵ امتیاز)

فراوانی: الف - دو دوره کم‌تر از ده دقیقه یا یک دوره خارش بیش از ده دقیقه (۱ امتیاز)، ب - ده دوره کم‌تر از ده دقیقه یا پنج دوره بیش از ده دقیقه (۵ امتیاز)

خواب: الف - اختلال خواب در تمام مدت شبانه روز (۱۰ امتیاز)، ب - هفت ساعت یا بیش‌تر خواب شبانه (۵ امتیاز)

بیدار شدن: به ازای هر بار بیدار شدن از خواب حداکثر (۵ امتیاز)

یافته‌ها

در این تحقیق ۸۰ جانباز مرد مصدوم شیمیایی مبتلا به خارش ناشی از سولفورموستارد در دو گروه ۴۰ نفری، دریافت‌کننده فنول - متول (گروه تجربی) و دارونما (گروه گواه) مورد مطالعه قرار گرفتند. میانگین سنی گروه اول و دوم به ترتیب $44/3 \pm 6/3$ و $41/1 \pm 6/2$ سال بود (NS). قبل از مداخله، بین دو گروه، اختلافی از نظر گرفتاری پوستی (سوزش، هیپرپیگمانتاسیون و هیپوپپیگمانتاسیون ثانوی، تاول، پوسته‌ریزی و خشکی پوست) وجود نداشت. بعداز مداخله در هر دو گروه و به خصوص در گروه دریافت‌کننده فنول - متول گرفتاری پوستی، دارای کاهش شد. کاهش خارش و خشکی پوست در گروه دارو نسبت به گروه دارونما به لحاظ آماری معنی‌دار بود (به ترتیب

$P < 0/05$ و $P < 0/001$ ، جدول شماره ۲).

در دو گروه مورد مطالعه قبل از مداخله از نظر محل ضایعه‌های خارش‌دار اختلاف معنی‌دار آماری وجود نداشت. بعداز مداخله، در ضایعه‌های خارش‌دار ناحیه سر دو گروه تفاوتی مشاهده نشد و ضایعه‌های ژنرالیزه در گروه دارو کاهش نشان داد در صورتی که این ضایعه‌ها در گروه دارونما فاقد تفاوت بود. ضایعه‌های بقیه نواحی در هر دو گروه دارای کاهش بود. کاهش مشاهده شده در گروه دارو نسبت به گروه دارونما در ناحیه پشت معنی‌دار بود ($P < 0/04$ ، جدول شماره ۳).

بین دو گروه از نظر وضعیت خارش قبل از مداخله اختلافی وجود نداشت. در بیماران گروه دارو بعداز مداخله خارش از حالت شدید به متوسط و خفیف تغییر پیدا

۶۵٪ بیماران گروه دارو و دارونما اریتم باقی ماند ($P < ۰/۰۰۲$).

۱۱ نفر از گروه دارو و ۷ نفر از گروه دارونما از چرب بودن فرآورده دارویی و ۳ نفر از هر دو گروه از بوی تند آن شکایت داشتند. ۲ بیمار از هر دو گروه نیز طی هفته نخست درمان در محل مصرف دارو دچار سوزش شدند.

کرد (جدول شماره ۴). میانگین امتیاز شدت خارش در دو گروه دارو و دارونما قبل از درمان به ترتیب ۱۹ و ۲۰/۷۲ و بعد از درمان به ترتیب ۱۵/۱۵ و ۲۱/۳۵ بود. کاهش امتیاز شدت خارش به دنبال مداخله در گروه دارو نسبت به گروه دارونما معنی‌دار بود ($P < ۰/۰۰۱$). قبل از درمان ۴۲/۵٪ بیماران گروه دارو و ۷۷/۵٪ بیماران گروه دارونما دارای اریتم بودند ($P < ۰/۰۰۱$). پس از درمان به ترتیب در ۳۰٪ و

جدول شماره ۲ توزیع جانبازان مصدوم با گاز خردل بر اساس گرفتاری‌های پوستی قبل و بعد از درمان با فنول - منتول و دارونما

خصوصیات بیماری	وضعیت نسبت به درمان	فنل - منتول (%)	دارونما (%)
خارش	قبل	۱۰۰	۱۰۰
	بعد *	۸۵	۱۰۰
سوزش	قبل	۳۰	۱۵
	بعد *	۱۷/۵	۱۲/۵
هایپرپیگمانتاسیون ثانویه ناشی از خارش	قبل	۵۲/۵	۳۷/۵
	بعد	۵۰	۳۵
هایپوپپیگمانتاسیون ثانویه ناشی از خارش	قبل	۱۵	۷/۵
	بعد	۷/۵	۵
تاول	قبل	۱۷/۵	۲/۵
	بعد	۱۲/۵	۰
پوسته ریزی	قبل	۳۷/۵	۳۰
	بعد	۲۷/۵	۲۵
خشکی پوست	قبل	۷۷/۵	۹۲/۵
	بعد *	۷۵	۷۵

* $P < ۰/۰۵$

جدول شماره ۳ - توزیع جانبازان مصدوم با گاز خردل بر اساس محل ضایعه‌ها خارش دار قبل و بعد از درمان با فنول - متتول و دارونما

محل بیماری	وضعیت نسبت به درمان	مداخله (%)	دارونما (%)
سر	قبل	۷/۵	۷/۵
	بعد	۷/۵	۷/۵
صورت	قبل	۳۵	۴۷/۵
	بعد	۲۲/۵	۳۷/۵
سینه	قبل	۷۲/۵	۷۵
	بعد	۴۵	۶۵
پشت	قبل	۷۲	۷۲/۵
	بعد*	۴۲/۵	۶۵
اندام فوقانی	قبل	۵	۷/۵
	بعد	۲/۵	۲/۵
کشاله ران	قبل	۷۵/۵	۶۰
	بعد	۷۰	۵۷/۵
ژنیتال و پریته	قبل	۲۲/۵	۱۰
	بعد	۱۷/۵	۲/۵
زیر بغل	قبل	۷۰	۶۵
	بعد	۵۷/۵	۶۲/۵
ژنرالیزه	قبل	۵	۲/۵
	بعد	۰	۲/۵

* $P < 0.05$

جدول شماره ۴ - توزیع جانبازان مصدوم با گاز خردل بر اساس امتیاز خارش قبل و بعد از درمان با فنول - متتول و دارونما

شدت خارش	قبل از درمان		بعد از درمان	
	دارو	دارونما	دارو	دارونما
خفیف	۲۲/۵	۲۵	۸۰	۲۰
متوسط	۷۵	۷۰	۲۰	۷۲/۵
شدید	۲/۵	۵	۰	۷/۵
P	۰/۷۹۷		۰/۰۰۱	

بحث

ضایعه‌های مزمن خارش‌دهنده پوستی از عوارض شایع و دیررس ناشی از مواجهه با سولفور موس‌تارد هستند که می‌توانند همراه با سوزش، تاول، پوسته‌ریزی، خشکی پوست و اختلال‌های پیگمانتاسیون باشند. از آنجایی که این ضایعه‌ها معمولاً بیمار را از نظر روحی نیز گرفتار می‌کنند و سبب اختلال در خواب فرد می‌شوند می‌توانند موجب کاهش کیفیت زندگی وی شوند. نکته‌ی قابل توجه این که، بر اساس برخی گزارش‌ها ضایعه‌های پوستی گاز خردل می‌توانند کارسینوژن باشند که البته در مطالعه‌های قبلی در ایران، هیچ موردی از بدخیمی پوستی مشاهده نشده است ولی از آنجایی که همواره چنین احتمالی را باید مد نظر داشت به‌تر است درمان ضدخارش در مراحل اولیه آغاز شود تا از Excoriation و اسکار و نهایتاً کانسره‌های احتمالی جلوگیری شود. طی مطالعه‌ای که دکتر طوسی و همکاران وی انجام دادند شایع‌ترین شکایت پوستی در ۵۶۶۸ جانباز شیمیایی ناشی از سولفور موس‌تارد، خارش است که در ۷۵/۱ درصد مردان و ۸۳/۵ درصد از زنان وجود داشته است. ازسوی دیگر در تحقیق مزبور، شایع‌ترین علامت یافته شده در معاینه، اسکار (۳۱/۲ درصد از مردان و ۸/۷ درصد از زنان) بوده است (۱۳). هم چنین در مورد ارتباط خارش و خشکی پوست اختلاف نظر وجود دارد. دکتر فکری (۱۴) و دکتر حیدری (۱۵) در مطالعه خود چنین ارتباطی را قایل شده‌اند اما دکتر طوسی و همکاران وی اعتقادی به آن ندارند (۱۳)، لذا نمی‌توان به آسانی قضاوت کرد که آیا با درمان خشکی پوست با استفاده از داروها و مواد مرطوب‌کننده و حذف این عامل مستعدکننده احتمالی برای خارش می‌توان به خوبی و به طور کامل این شکایت بیماران را مرتفع کرد یا خیر. ولی با این اوصاف در مطالعه حاضر نیز بهبود خشکی پوست با کاهش خارش بیماران همراه بوده است و بین بهبود خشکی

پوست و بهبود خارش ارتباط معنی‌داری وجود داشت ($P < 0.05$).

با نگاهی به نتایج این مطالعه درمی‌یابیم که خارش (۱۰۰ درصد) و خشکی پوست (۷۷/۵ درصد) در جانبازان مورد بررسی شایع‌ترین شکایت پوستی بوده و محل ضایعه‌ها نیز معمولاً در نواحی باز و بدون محافظ بدن (سر و صورت) است. در بررسی مشابهی توسط دکتر الیاسی و همکاران ایشان نشان داده شد که فراوانی سوزش ۳۶ درصد، اریتم ۳۴ درصد، تاول ۲۹/۷ درصد، خارش ۱۹ درصد و اختلال‌های پیگمانتاسیون ۱۶ درصد است (۷). در مورد تأثیر فنول و منتول در درمان انواع مختلف خارش مطالعه‌های بسیاری صورت گرفته است (۱۶ و ۱۷) که برخی از آن‌ها در مورد تأثیر این داروها به صورت ترکیبی با درصدهای مختلف در درمان خارش ناشی از بیماری‌های مختلف مانند درماتیت تماسی (۱۷) و خارش نوروتیک (۱۸) بوده است. مکانیسم اثر ترکیب ۱ درصد فنول و منتول با تأثیر بر گیرنده‌های سرما و افزایش حساسیت آن‌ها است و آن را جزو Cooling Agents طبقه‌بندی می‌کنند ولی در مورد اثر بلوک‌کننده آن بر کانال‌های سدیمی نیز مطالعه‌هایی صورت پذیرفته است (۱۹). در تحقیق کنونی، اکثر جانبازان بر اساس امتیاز شدت خارش، دچار خارش خفیف و متوسط بوده‌اند که پس از استفاده از ترکیب ۱٪ فنول و منتول، علاوه بر بهبود نسبی این موارد، افراد دچار خارش شدید نیز بهبودی قابل توجهی داشته‌اند و خارش آن‌ها به حالت خفیف و متوسط تبدیل شده است. اگر قضاوت را بر اساس امتیاز شدت خارش بیماران قرار دهیم، متوجه اختلاف قابل ملاحظه و شاخص این امتیاز در قبل و بعد از درمان می‌شویم که مؤید تأثیر ترکیب مورد استفاده در این مطالعه در درمان خارش بیمارها است.

ترکیب ۱ درصد فنول و ۱ درصد منتول، تأثیر به سزایی در بهبود خارش، خشکی، سوزش و حتی سایر

درمان بر اساس یافته‌های آزمایشگاهی و پاتولوژی و مدیاتورهای مرتبط با خارش کنترل شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله وظیفه خود می‌دانند از سرکار خانم کاویانی برای همکاری در این تحقیق نهایت تشکر و امتنان داشته باشند.

گرفتاری‌های پوستی ناشی از گاز خردل دارند. در این جا و با توجه به مجموعه یافته‌ها و نتایج حاصله پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های پوستی مصدومان شیمیایی، اولاً علت خارش آن‌ها بر اساس بیوپسی و پارامترهای آزمایشگاهی و پاتولوژیک تشخیص داده شود و ثانیاً معیارهای پاسخ به

References

- 1-Croddy E, editor. Chemical and biological warfare. Copernicus Books: New York 2002.
- 2-Davison M, Uyers L. Metabolism of sulfur mustard. Biochem Pharmacol 1961; 7: 65-75.
- 3-Reutter SH. Hazards of chemical weapons release during war: New perspective. Env Health Pers 1999; 107: 985-90.
- 4-Smith WJ, Dunn MA. Medical defense against blistering chemical warfare agents. Arch Dermatol 1991; 127: 1207-13.
- 5-Somani SM, Babu SR. Toxicodynamics of sulfur mustard. Int Clin Pharmacol Ther Toxicol 1989; 27: 419-35.
- 6-Balali MM, Hefazi M. The clinical toxicology of sulfur mustard. Arch Iranian Med 2005; 8: 162-79.
- ۷-الیاسی ح. آسیب بدنی در جنگ خردل گوگردی. چاپ اول، مرکز اطلاع رسانی و خدمات علمی جهاد سازندگی، ۱۳۷۲: ۱۴-۲۱.
- 8-Momeni AZ, Enshaeih S, Meghdadi M, Amindjavaheeri M. Skin manifestations of mustard gas: A clinical study of 535 patients exposed to mustard gas. Arch Dermatol 1992; 128: 775-80.
- 9-Balali MM, Hefazi M, Mahmoudi M, et al. Long-term complication of sulfur mustard poisoning in severely intoxicated Iranian veterans. Fund Clin Pharmacol 2005; 19: 713-21.
- ۱۰-چراغعلی ع. پیشگیری و درمان عوارض ناشی از سلاح‌های شیمیایی. پژوهشکده طب رزمی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا...، ۱۳۸۰: ۱۱۰-۱۰۷.
- 11-Mars CT, Maynard RL. Chemical warfare agents. Toxicology and treatment 1996; 15: 221-29.
- 12-Balaskas EV, Bamihas GI, Karamouzis M, et al. Histamine and serotonin in uremic pruritus: Effect of ondansetron in CAPD-pruritic patients. J Nephron 1998; 78: 395-402.
- ۱۳-طوسی پ، جواتبخت الف، حیدریان مقدم م و همکاران. بررسی عوارض دیررس پوستی در جانبازان شیمیایی. مجله پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۱۳۸۱؛ شماره ۳: ۲۰۹-۲۱۲.
- ۱۴-فکری ع، جانقربانی م. عوارض دیررس پوستی در مجروحان شیمیایی جنگ تحمیلی استان کرمان. مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان. ۱۳۷۴؛ شماره ۳: ۱۰۸-۱۱۹.
- ۱۵-حیدری م ر، انصاری ح. بررسی شیوع عوارض توکسیک تأخیری سلاح‌های شیمیایی در مصدومین جنگ تحمیلی. خلاصه مقاله‌های ششمین همایش سالانه بررسی عوارض مزمن گازهای شیمیایی جنگی، ۱۳۷۶: ۲۸.
- 16-Greco PJ, Endo J. Pruritus: a practical approach. J Gen Intern Med. 1992; 7: 340-49.

- 17-Burkhardt CG, Burkhardt HR. Contact irritant dermatitis and anti-pruritic agents: the need to address the itch. *J Drugs Dermatol* 2003; 2: 143-46.
- 18-Tennyson H, Levine N. Neurotropic and psychotropic drugs in dermatology. *Dermatol Clinic* 2001; 19: 179-97.
- 19-Haeseler G, Maue D, Grosskreutz J, et al. Voltage-dependent block of neuronal and skeletal muscle sodium channels by thymol and menthol. *Eur Anaesthesiol* 2002; 19: 571-79.