

بررسی تأثیر کوتاه مدت سوسپانسیون فنی توئین ۱٪ موضعی بر میزان درد و تغییرات ابعادی ساینز ناحیه دهنده پیوندهای آزاد لثه

دکتر مهدی کدخدازاده*، دکتر امین خدادوستان**، دکتر نورالسادات سیف***، دکتر رضا عمید*

چکیده

سابقه و هدف: از آنجا که یکی از بزرگترین پیامدهای جراحی پریدونتال، وجود زخم و درد بعد از جراحی در ناحیه می‌باشد، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات ترمیمی و ضد درد داروی فنی توئین صورت پذیرفت.

مواد و روشها: در این مطالعه که از نوع مداخله‌ای کارآزمایی بالینی شاهددار می‌باشد از میان مراجعه کنندگان به مطب خصوصی و دانشکده دندانپزشکی همدان ۱۰ بیمار انتخاب و به روش تصادفی ناحیه جراحی و گروه مداخله و شاهد تعیین شد و ساینز زخم کام با کولیس دیجیتال اندازه‌گیری می‌شد. در گروه مداخله روی کام سوسپانسیون فنی توئین و در گروه شاهد داروی پلاسبو مالیده می‌شد. در روز ۱۴ و ۲۸ ساینز زخم محاسبه و نسبت به روز جراحی سنجیده شدند. میزان درد طی ۱۴ روز اول جراحی (به دو صورت VAS و انتخاب گزینه) در فرم اطلاعاتی ثبت گردید و با نرم افزار SPSS و آزمون های تی زوجی و ویل کاکسون مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: در گروه مداخله سطح زخم در روز ۱۴، $(p=0/078, \alpha=0/1)$ ، و در روز ۲۸، $(p=0/049, \alpha=0/05)$ نسبت به روز جراحی بهبودی بهتری داشته است. در گروه مداخله فراوانی میزان درد طی چهارده روز اول، به طور معنی‌دار آماری نمره درد پایین‌تر $(p=0/18)$ و انتخاب گزینه سطح درد کمتری نسبت به گروه شاهد داشتند $(p=0/41)$.

نتیجه‌گیری: فنی توئین در تسریع ترمیم زخم کام و کاهش درد بعد از جراحی‌های پریدونتال موثر می‌باشد.

کلید واژگان: پیوند آزاد لثه، فنی توئین، ترمیم، ناحیه دهنده.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۱۲/۶ تاریخ اصلاح نهایی: تاریخ تأیید مقاله: ۱۳۹۰/۱۲/۱۱

مجله دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دوره ۲۹، ویژه‌نامه، زمستان ۱۳۹۰، ۳۶۷-۳۶۱

مقدمه

بدنبال استفاده نادرست از مسواک، موقعیت دندانها (malposed)، التهاب، آسیب های وارده توسط خود فرد (self - inflicted) و سایر عوامل یاتروژنیک، بافت لثه دچار تحلیل می‌شود. برای درمان این آسیب‌ها، یکسری جراحی صورت می‌گیرد که یکی از شایع‌ترین روش‌ها استفاده از پیوند اتوژن است که از بافت کراتینیزه ناحیه کام به عنوان ناحیه دهنده پیوند در این جراحی‌ها استفاده می‌شود (۱) و این خود باعث ایجاد زخم جدیدی می‌شود و لازم است جهت کاهش درد، تورم و زخم و بهبود کیفیت زندگی بیماران ترمیم این ناحیه هر چه سریعتر صورت گیرد. قبلاً برای کاهش درد پس از جراحی از مسکن و دهانشویه استفاده می‌کردند اما برای تسریع در ترمیم زخم

هنوز راه حل خاصی پیدا نشده است. مراقبت از زخم و نحوه ترمیم آن ذهن آدمی را به خود جلب کرده تا از عوارضی مثل عفونت، کوتاهی بافت اسکارهای محدود کننده، زیبایی و عوارض آن جلوگیری کند دست یابی به راهی که باعث بهبودی سریعتر زخم شود هنوز هم یکی از اهداف مهم در علم پزشکی است. فنی توئین (Hydantoin) دارویی است که اولین بار توسط Merritt و Putnam در سال ۱۹۳۸ برای درمان تمام فرم های اپی لپسی غیر از petitmal معرفی شد (۲). اثرات ضد درد، ضد باکتریال، ضدالتهاب و تسریع‌کننده ترمیم بافتی این دارو اولین بار توسط یک دندانپزشک در سال ۱۹۵۸ مورد مطالعه قرار گرفت، یافته‌های Shapiro ۳۰ سال بعد، به آرزوی دیرینه

*استادیار گروه پرودانتیکس، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی.

**نویسنده مسئول: استادیار گروه پرودانتیکس، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان.

دانشکده دندانپزشکی همدان و مطب خصوصی، طی ۲۴ ماه ۱۰، بیمار (۶ زن و ۴ مرد) با متوسط سنی ۳۳ سال انتخاب شدند. شرایط ورود به مطالعه به شرح ذیل بود:

- ۱- اندیکاسیون جراحی پیوند لثه در دو سمت حفره دهان وجود داشته باشد.
- ۲- هیچ گونه مشکل سیستمیک وجود نداشته باشد.
- ۳- بیماران باردار یا شیرده نباشند.
- ۴- سابقه مصرف دارو طی سه ماه گذشته وجود نداشته باشد.

۵- سابقه مصرف الکل، سیگار و هرگونه ماده مخدر وجود نداشته باشد.

۶- بهداشت بیمار قبل از جراحی به حد مطلوب (پلاک ایندکس زیر ۲۰٪) رسیده باشد.

۷- بیمار تمایل و توانایی مراجعه جهت ویزیت مکرر را داشته باشد.

قبل از هر جراحی، آموزش بهداشت و فاز I درمان انجام گردید و بیماران با رضایت آگاهانه وارد مطالعه شدند. به روش تصادفی (پرتاب سکه)، سمت مورد نظر و گروه مداخله تعیین می شد و قبل از شروع جراحی، بیمار ۱ دقیقه محلول کلرهگزیدین ۰/۲٪ را دهانشویه می کردند. طبق پروتکل Karring (۷)، بافت مورد نیاز از کام برداشته می شد (۱) و سائز زخم کام با کولیس دیجیتالی (Mitutoyo ABSOLUTE Crop - توکیو - ژاپن) توسط فرد ثالثی که با نحوه کار با کولیس آشنایی داشت و از طرفی از اهداف پژوهش و نوع درمان آگاهی نداشت اندازه گیری شد. جهت افزایش دقت کار، اندازه گیری ۳ بار تکرار می شد و میانگین آن به عنوان عدد مورد نظر ثبت می گردید.



شکل ۱- ناحیه دهنده پیوند

جراحان جامعه عمل پوشاندن و نقطه عطفی درجهان پزشکی شد (۳).

از آنجا که درد یکی از شایع ترین علائم در دندان پزشکی است و ترس ازدرد همواره تأثیرمهمی بر زندگی روزمره افراد جامعه دارد، بسیاری از بیماران بدلیل ترس، از مطب دندانپزشکی گریزان هستند (۴ و ۵). کلیه پزشکان و دندانپزشکان جهت کاهش و برطرف کردن این مشکل از داروهای مختلف نظیر مسکن و آنتی بیوتیک و... استفاده می کنند.

در سال ۱۹۵۸ Shapiro متوجه شد که اعمال جراحی لثه بر روی آن عده از بیمارانی که بنا به دلایلی غیرازصرع، فنی توئین استفاده می کردند، با سرعت ترمیم بیشتر و درد کمتری همراه است (۳). به دنبال این یافته متوجه شدند که فنی توئین در تسریع ترمیم زخم های پوستی، سوختگی های درجه ۲ و بیماری پریودنتال نقش بسزایی دارد.

تحقیقات دیگری بر بیماری های لیکن پلان پوستی و Epidermolysis Bullosa انجام گرفت و مصرف موضعی و سیستمیک دارو باعث بهبودی ضایعات جلدی شد و مؤید تأثیر مثبت فنی توئین در کاهش تعداد تاولها و تسریع در ترمیم زخمها بود که احتمالاً فنی توئین با تعدیل سیستم ایمنی سلولی و کاهش مهاجرت گلبول های سفید به محل ضایعه در بهبودی این ضایعات ایفای نقش می کند (۳).

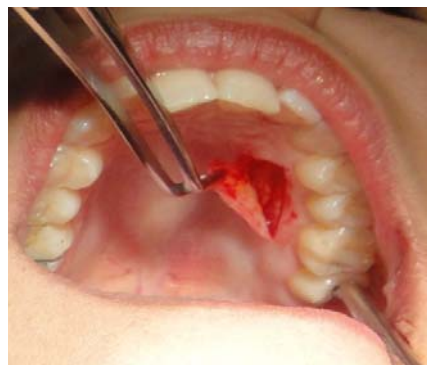
درهنگام مطالعاتی در مورد اثر فنی توئین بر آبسه های شکمی انجام گرفته که در کلیه بیماران کاهش درد، التهاب و تسریع در ترمیم آبسه ها مشاهده شد (۳). مطالعات متعددی هم اثر این داروی ارزان قیمت و فراوان را در ترمیم ضایعات دهانی و زخم های آفتی دهان بررسی کرده اند (۶)، لذا به دنبال راهی جهت بهبودی سریعتر زخم های جراحی بودیم زیرا موادی که اکنون به عنوان پک پانسمان به کار می روند، تنها اثر حمایتی داشته و دارو یا مواد شیمیایی خاصی جهت تسریع التیام زخم و کاهش ناراحتی های بعد از جراحی وجود ندارد.

مواد و روشها:

این مطالعه در جلسه مورخه ۸۹/۱۲/۲۳ کمیته اخلاق در پژوهش مطرح و تأیید شد. در این مطالعه که از نوع مداخله ای (Interventional) بود که به صورت pilot study، از میان مراجعه کنندگان به بخش تخصصی پریودنتیکس



شکل ۵- مالیدن سوسپانسیون به ناحیه دهنده



شکل ۲- آماده‌سازی ناحیه کام



شکل ۶- اندازه‌گیری توسط کولیس دیجیتال

جهت تهیه سوسپانسیون ۱٪ فنی توئین محتوی پودری ۲ عدد کپسول فنی توئین ساخت شرکت الحاوی را با ۲۰mm آب مقطر مخلوط کرده و جراح بوسیله گوش پاک کن با حرکات مالشی و با نیروی ملایم دارو را روی ناحیه دهنده کام می‌مالید. در گروه شاهد هم گوش پاک کن به سرم فیزیولوژی آغشته و روی موضع مالیده می‌شد.



شکل ۳- آماده‌سازی سوسپانسیون



شکل ۷- بخیه زده شده به کام

در پایان کار با کمک خمیر پانسمن پریودنتال (Coe pack Periodontal dressing Regular، میشگان، آمریکا) ناحیه پانسمن گردید (تصاویر ۸-۱).



شکل ۴- انتقال سوسپانسیون

$$\text{سطح زخم در روز اول} / \text{سطح زخم در روز } X = \text{سطح زخم } \% \times 100$$

درصد سطح زخم - ۱۰۰ = درصد ترمیم

تمام جراحی‌ها توسط دو جراح ماهر انجام شدند و اندازه گیری‌ها توسط یک نفر صورت گرفت. اطلاعات بدست آمده تحت آنالیز آماری با نرم افزار SPSS و با استفاده از آزمون‌های تی زوجی و تی مستقل و ضریب همبستگی پیر سن و یا آزمون‌های ناپارامتریک معادل آنها قرار گرفت.



شکل ۸- میزان ترمیم ناحیه کام پس از ۲۸ روز

یافته‌ها:

در این مطالعه طی ۲۴ ماه، ۱۰ بیمار که اندیکاسیون جراحی پیوند آزاد لثه را در دو سمت حفره دهان داشتند، در ۲ حالت استفاده و عدم استفاده از داروی فنی توئین بررسی شدند. فراوانی میزان درد در ۲ حالت استفاده و عدم استفاده از دارو با توجه به مقیاس VAS نشان می‌دهد که جهت آزمون وجود تفاوت معنی دار آماری از آزمون ویل کاکسون استفاده شده که این آزمون نشان داد در طی چهارده روز اول افرادی که از دارو استفاده کرده بودند، به طور معنی دار آماری دارای نمره درد پایین‌تر داشتند و همچنین اختلاف میانگین رتبه ای دو گروه برابر ۶/۷ که این مقدار از نظر آماری ($\alpha=0/05$) معنی دار می‌باشد ($p=0/18$) (جدول ۲).

در این مطالعه چون هر بیمار کنترل خودش بود، می‌توان اعتبار زیادی برای آن در نظر گرفت. در روز ۱۴ بعد از جراحی از بیمار در مورد میزان درد طی دوره ۱۴ روز سؤال شد و خواسته شد که فرم VAS را علامت بزنند، همچنین گزینه سنجش درد را هم جهت مقایسه درون گروهی پر کنند. همچنین در روز ۱۴ یک پانسمان برداشته و بخیه‌ها کشیده شدند و سائز زخم در این روز (روز ۱۴) و همچنین روز ۲۸ اندازه گرفته شد و پس از تعیین مساحت زخم و کسر عددی آن از سطح زخم در روز ایجاد زخم، میزان بهبودی زخم تعیین گردید.

جدول ۱- میانگین، انحراف معیار و نتایج آزمون تی زوجی جهت مقایسه مساحت زخم در روز ۱۴ و ۲۸ نسبت به روز جراحی در دو حالت مورد مطالعه (با فنی توئین و بدون فنی توئین)

متغیر	گروه	تعداد	انحراف معیار \pm میانگین	آزمون تی زوجی
تفاوت سطح زخم روز ۰	دارو	۱۰	$16/223 \pm 24/569$	$t = -1/989$
تفاوت سطح زخم روز ۱۴	بدون دارو	۱۰	$42/767 \pm 40/457$	$P = 0/078$
تفاوت سطح زخم روز ۰	دارو	۱۰	$15/409 \pm 22/949$	$t = -2/268$
تفاوت سطح زخم روز ۲۸	بدون دارو	۱۰	$46/062 \pm 34/750$	$P = 0/049$

جدول ۲- مقایسه فراوانی میزان درد در ۲ حالت استفاده و عدم استفاده از دارو با توجه به VAS

متغیر	تعداد کل	VAS											
		۰	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰	
دارو	۱۰	۰	۴	۵	۱	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۷/۱۵
بدون دارو	۱۰	۰	۱	۲	۳	۰	۱	۲	۰	۱	۰	۰	۱۳/۸۵

بودند، به طور معنی‌دار آماری گزینه سطح درد پایین تری داشتند. ($p=0.041$) و همچنین اختلاف میانگین رتبه ای دو گروه برابر ۶ است که این مقدار از نظر آماری ($\alpha=0.05$) معنی‌دار می‌باشد (جدول ۳).

بررسی میزان درد در ۲ حالت استفاده و عدم استفاده از دارو با توجه به انتخاب گزینه سطح درد توسط بیمار نشان می‌دهد که جهت آزمون وجود تفاوت معنی‌دار آماری از آزمون ویل کاکسون استفاده شده که این آزمون نشان داد در طی چهارده روز اول افرادی که از دارو استفاده کرده

جدول ۳- مقایسه مقایسه دو حالت (با دارو و بدون دارو) با توجه به میزان بررسی درد و تعداد افراد مربوط به هر گروه

متغیر	تعداد کل	بدون درد	خفیف در لمس	درد متوسط - عدم ایجاد مشکل در فعالیت روزمره		Mean Rank
				درد شدید- ایجاد مشکل در فعالیت روزمره	درد شدید- ایجاد مشکل در فعالیت روزمره	
دارو	۱۰	۵	۵	۰	۰	۷/۵۰
بدون دارو	۱۰	۱	۵	۲	۲	۱۳/۵۰

تفاوت مساحت زخم در روز ۱۴ و ۲۸ نسبت به روز جراحی (روز صفر) را نشان می‌دهد به طوری که در حالتی که از دارو (فنی توئین) استفاده شده بود نسبت به حالتی که از دارو استفاده نشده بود، سطح زخم کام آنها در روز ۱۴ نسبت به روز جراحی بیشتر بهبود یافته است و این بهبودی با سطح اطمینان ۹۰ درصد معنی‌دار بوده است ($p=0.078$). مطالعه yadav و Kolbert نیز در توافق با یافته‌های مطالعه حاضر فنی توئین را موجب تسریع بهبود زخم دانسته‌اند. یکی از دلایل دیگر افزایش قدرت ترمیمی در اثر استفاده از فنی توئین را به افزایش میزان تکثیر فیبروبلاستی نسبت داده‌اند. بطوریکه Shapiro و همکاران (۹) نشان دادند که کاربرد ژل فنی توئین بدلیل ارگانیزاسیون سریع لخته خون و تشکیل سریع اجزای بافت همبندی موجب آثار مطلوب ترمیمی می‌شود. همچنین در مطالعات دیگر نشان داده شده است که فنی توئین موجب تحریک فیبروبلاست‌ها و تسهیل در رسوب کلاژن می‌گردد (۸). همچنین نتایج حاصله بیانگر آنست که سطح زخم کام در روز ۲۸ نسبت به روز جراحی در حالت استفاده از دارو در مقایسه با عدم استفاده از دارو بهبودی بهتری داشته و این بهبودی در سطح اطمینان ۹۵

بحث:

فنی توئین دارویی است که ابتدا به منظور کنترل حملات صرعی تجویز می‌شده است که اثرات جانبی آن در ایجاد هیپریپلازی لثه در بیماران اپی لپتیک اثبات شده است (۷ و ۸). اثرات جانبی فنی توئین بر روی لثه، محققان را تشویق نمود که به بررسی مکانیسم اثر این دارو بر التیام زخم بپردازند. طبق فرضیات مطرح شده توسط محققان فنی توئین از طریق افزایش پرولیفراسیون فیبروبلاست، افزایش میزان کلاژن نسوج، موجب التیام سریع و جوش خوردن زخم می‌گردد (۷). فنی توئین همچنین دارای اثرات ضد درد می‌باشد. طبق مطالعات انجام شده اثرات ضد درد فنی توئین در ارتباط با مکانیسم مهارى عضلات دیواره زخم باشد (۹). از آنجائیکه طبق پروتکل Karring و همکاران (۱۰) مناسب‌ترین ناحیه کام برای برداشت بافت، حد فاصل دندان کائین تا مزیال ریشه پالاتال دندان مولر اول است (زیرا این ناحیه بیشترین ضخامت بافت مورد نیاز را دارد)، لذا در این مطالعه نیز حد فاصل دندان کائین تا مزیال ریشه پالاتال دندان مولر اول برای برداشت بافت استفاده شد. یافته‌های مطالعه حاضر

اثرات ضد درد فنی توئین به تسهیل مکانیسم مهاری و مقابله با مکانیسم برانگیختگی در عضلات نسبت داده شده است.

نتیجه‌گیری:

با توجه به یافته های این مطالعه به نظر می‌رسد که فنی‌توئین در تسریع ترمیم زخم کام و کاهش درد بعد از جراحی‌های پریودنتال موثر می‌باشد.

پیشنهادات:

انجام مطالعات با حجم نمونه بزرگتر و سایر مدل های ترمیم زخم با فرمولاسیون های متفاوت و راههای تجویز و غلظت های مختلف فنی توئین و درسین مختلف توصیه می‌گردد و می‌توان در کنار بررسی کلینیکی به بررسی پاتولوژی روند ترمیم نیز پرداخت. همچنین در مطالعات بعدی دارو تعداد دفعات بیشتری به صورت دهان شویه چند بار در روز و یا به صورت ترکیبی به پک پریودنتال اضافه گردد تا اختلاف گروه مورد بررسی با گروه placebo از لحاظ آماری واضح تر گردد.

تقدیر و تشکر:

این پژوهش با حمایت دانشگاه علوم پزشکی همدان به انجام رسیده است.

References

1. Caranza FA , Newman MG, Takei HH. Clinical Periodontology .1th ed .philadelphia:W .B.Saunders. 2006;P :345,377.1005-1021.
2. Jarrahi M, Vafaei A. Effect of topical phenytoin cream on linear incisional wound healing in Albino Rats.DARU 2004; 12:156-158.
3. Vozmediano F.Topical Phenytoin for Wound healing. Dermatology online Journal 2005;14:1-2.
4. Moghbel A.The Effect of Tragacanth mucilage on the healing of full – thickness wound in rabbi.Arch Iranian Med 2005;8:257-262.
5. Kasj A.Effectiveness of a topical salve on pain sensivity and early wound healing following nonsurgical periodontal therapy.Eur J Med Res 2007;12:196-199.
6. Sinha SN ,Amarasena I . Does Phenytoin have a role in the treatment of pressure ulcers? Wound practice and research 2008;16: 37-41.

درصد معنی دار بوده است ($p=0/049$). در مطالعه دکترلایق و همکاران (۳) نیز در توافق با یافته های مطالعه حاضر نشان داده شد که استفاده از فنی توئین باعث کاهش سائز زخم و درد بیماران می شود. درمطالعه ابریشمی و همکاران نیز در سال ۱۳۸۱ بر روی اثرتجویز ژل فنی توئین ۱٪ در بهبود پارامترهای پریودنتال در بیماران مبتلا به پریودنتیت مزمن، نتایج مشابه بدست آمد که بیانگر آنست که تفاوت بین میانگین های گروه شاهد و آزمون در هفته هشتم بیشتر از سایر زمانها است. دلیل این یافته را می توان به طولانی بودن فرآیند ترمیم پارامترهای پریودنتال در مقایسه با زخمهای جراحی نسبت داد. بررسی فراوانی میزان درد در ۲ حالت استفاده و عدم استفاده از دارو با توجه به مقیاس VAS نیز نشان داد که در طی چهارده روز اول افرادی که از دارو استفاده کرده بودند، به طور معنی دار آماری دارای نمره درد پایین تر ($p=0/18$) و همچنین انتخاب گزینه سطح درد کمتری ($p=0/41$) نسبت به افرادی که از دارو استفاده نکرده بودند، می باشند. بطوریکه در گروه افرادی که از دارو استفاده نموده بودند نیمی از افراد شرکت کننده تجربه درد نداشته و نیمی از آنان درد خفیفی را تجربه کرده بودند ولیکن در گروه شاهد ۲۰ درصد افراد درد متوسطی را که مشکلی در فعالیت روزمره ایجاد نمی کند داشته اند. همچنین در حدود ۲۰ درصد آنان درد شدیدی را تجربه نموده بودند. نتیجه حاصله از کاهش میزان تجربه درد در گروه آزمون در توافق با یافته های مطالعه Kasaj و همکاران و Vaitkeviciene و همکاران (۱۰) همخوانی دارد. در مطالعه Winckelmann و همکاران (۱۱) در سال ۲۰۰۸ میلادی،

7. Winckelmann SL, Spriet I, Willems L. Therapeutic drug monitoring of phenytoin in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2008; 28; 1391-1400.
8. Turan M, Saraydyn SU, Bulut HE, Elagoz S, Cetinkaya O, Karadayi K, Canbay E, Sen M. Do vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor promote phenytoin wound healing effect in rat? An immunohistochemical and histopathologic study. *J Dermatol Surg* 2004;30:1303-9.
9. Dacosta ML, Regan MC, Alsader M, Leader M, Bouchier Hayes D. Diphenylhydantoin sodium promotes early and marked angiogenesis and results in increased collagen deposition and tensile strength in healing wounds. *J Surg* 1998; 123: 287-290.
10. Houck J. The effect of Sodium Dilantin administration upon the chemistry of the skin. *Biochemical Research* 1960;1758-1762.
11. Vaitakeviciene I. Clinical effectiveness of dentin sealer in treating dental root sensitivity. *Eur J Med Res* 2006;42:195-200.

Archive of SID