

## تأثیر بالینی داروی فنی توین مخاط چسب و تریامسینولون استوناید بر بهبود آفت مینور

حکیمه احدیان<sup>۱</sup>، محمد حسن اخوان کرباسی<sup>۲</sup>، یاسمن صباغزادگان<sup>۳\*</sup>

<sup>۱</sup> دانشیار گروه بیماریهای دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران  
<sup>۲</sup> استادیار گروه بیماریهای دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران  
<sup>۳</sup> دستیار تخصصی گروه بیماریهای دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران  
 تاریخ ارائه مقاله: ۹۹/۲/۱۴ - تاریخ پذیرش: ۹۹/۷/۱۴

## Comparison of the Clinical Effect of Mucoadhesive Cream of Phenytoin and Triamcinolone Acetonide on the Improvement of Minor Aphthous Ulcer

Hakimeh Ahadian<sup>1</sup>, Mohammadhasan AkhavanKarbasi<sup>2</sup>, Yasaman Sabaghzadegan<sup>3\*</sup><sup>1</sup> Associate Professor, Dept of Oral Medicine, School of Dentistry, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran<sup>2</sup> Assistant Professor, Dept of Oral Medicine, School of Dentistry, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran<sup>3</sup> Postgraduate student, Dept of Oral Medicine, School of Dentistry, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran

Received: 3 May 2020; Accepted: 5 October 2020

**Introduction:** Recurrent aphthous stomatitis is a painful and common oral ulcer with an incidence rate of 25%. The treatment is non-specific and is mainly based on corticosteroids. Given the systemic side effects of the corticosteroids, this study aimed to compare the efficacy of phenytoin with triamcinolone acetonide on minor aphthous ulcers. It is hoped to take a step to prescribe medications with fewer side effects in this regard.

**Materials and Methods:** This double-blind clinical trial was conducted randomly on 60 patients referred to the Department of Oral Medicine, School of Dentistry, Yazd, Iran, with minor aphthous ulcers. The patients were divided into two groups of triamcinolone acetonide (n=30) and phenytoin (n=30). The pain severity and burning sensation experienced by the patients were measured by visual analogue scale, and the size of the lesion was estimated by transparent calibration grid before treatment and on days 3, 5, and 7 after treatment. The data were analyzed in SPSS software (version 22).

**Results:** According to the results, both groups showed a reduction in the mean of the largest recurrent aphthous stomatitis diameter before treatment and 3, 5, and 7 days after treatment; however, the difference was not significant between the groups in this regard (P=0.59). Furthermore, both groups reported a decrease in the pain severity and burning sensation (P<0.0001); nevertheless, the difference was not significant between the groups in this regard (P=0.23).

**Conclusion:** Triamcinolone acetonide and phenytoin are effective in decreasing the recurrent aphthous stomatitis diameter, pain severity, and burning sensation. However, no significant difference was observed between the groups in this regard.

**Key words:** Phenytoin, Recurrent aphthous stomatitis, Triamcinolone acetonide

**Corresponding Author:** drahadian@ssu.ac.ir , drsabaghzadegan@gmail.com

*J Mash Dent Sch 2021; 44(4): 317-27.*

## چکیده

**مقدمه:** استوماتیت آفتی راجعه یکی از شایع ترین بیماری های مخاطی های دهان با شیوع حدود ۲۵ درصد می باشد. درمان این بیماری غیراختصاصی و به طور عمده براساس استروئیدها می باشد. با توجه به عوارض سیستمیک استروئیدها، این مطالعه با هدف مقایسه تأثیر داروی فنی توین و تریامسینولون بر آفت مینور انجام شد تا شاید بتوان گامی در جهت تجویز دارویی با عوارض کمتر برداشت.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه کارآزمایی بالینی و دوسویه کور که بصورت تصادفی انجام شد، ۶۰ بیمار از مراجعین بخش بیماری های دهان دانشکده دندانپزشکی یزد، مبتلا به آفت مینور دهانی مورد بررسی قرار گرفتند. ۳۰ بیمار از داروی A (تریامسینولون استوناید) و ۳۰ بیمار از داروی B (فنی توین مخاط چسب) استفاده کردند. میزان درد و سوزش توسط VAS و اندازه ضایعه توسط قرار دادن کاغذ میلیمتری قبل از شروع درمان و روزهای ۳، ۵ و ۷ بعد درمان اندازه گیری شد. داده های بدست آمده پس از جمع آوری در محیط نرم افزار SPSS با ویرایش ۲۲ مورد ارزیابی قرار گرفتند.

\* مولف مسؤول، نشانی: یزد، دانشکده دندانپزشکی، گروه بیماری های دهان، تلفن ۰۹۱۳۲۷۳۵۵۴۶

E-mail: drahadian@ssu.ac.ir , drsabaghzadegan@gmail.com

**یافته ها:** میانگین بیشترین قطر زخم آفتی راجعه قبل از درمان و سه، پنج و هفت روز بعد درمان در دو گروه کاهش یافت ولی این تغییرات در هر دو گروه تقریباً یکسان بود ( $P=0/59$ ). همچنین در هر دو گروه میزان درد و سوزش کاهش داشت ( $P<0/0001$ ). ولی این کاهش در هر دو گروه تفاوت معنی داری نداشت ( $P=0/23$ ).

**نتیجه گیری:** هر دو داروی فنی توپین و تریامسینولون استوناید در کاهش درد و سوزش آفت راجعه موثر بودند و این تأثیر بین دو گروه اختلاف معنی داری نداشت.

**کلمات کلیدی:** استوماتیت آفتی راجعه، تریامسینولون استوناید، فنی توپین. مجله دانشکده دندانپزشکی مشهد / سال ۱۳۹۹ دوره ۴۴ / شماره ۴: ۲۷-۳۱۷.

## مقدمه

گذاشتن اسکار رخ می‌دهد. هیچ روش آزمایشگاهی قطعی برای تشخیص وجود ندارد.<sup>(۸-۳۹)</sup> از آنجا که تست‌های آزمایشگاهی اختصاصی برای این ضایعه وجود ندارد، تشخیص استوماتیت آفتی راجعه بر اساس تاریخچه و خصوصیات بالینی می‌باشد. تاریخچه پزشکی می‌تواند بیماری‌های کراون، سیلیاک، نوتروپنی دوره‌ای، عفونت HIV و سندرم بهجت را کنار بگذارد. در حال حاضر درمان این بیماری غیراختصاصی بوده و در بیشتر موارد بر پایه مطالعات تجربی می‌باشد و هیچ یک منجر به بهبودی دائمی نمی‌گردد. از مهم‌ترین اهداف درمان می‌توان به تخفیف درد و ناتوانی، همچنین کاهش پاسخ‌های التهابی و تعداد دفعات بروز بیماری اشاره کرد. درمان باید هرچه سریع‌تر در ساعات اولیه شروع شود. شناسایی و حذف عوامل مستعدکننده، دفعات عود را کاهش می‌دهد.<sup>(۵-۳)</sup> به منظور درمان‌های موضعی استاندارد می‌توان از داروهایی نظیر ضددردها، بی‌حس‌کننده‌ها، داروهای ضدالتهابی، آنتی‌سپتیک، استروئیدها، سوکرافات، تتراسایکلین و نیترات نقره بهره جست. از سوی دیگر استفاده از تنظیم‌کننده‌های سیستم ایمنی نظیر داپسون، تالیدومید، سیکلوسپورین A، اینترفرون الف، کلشی سین، پردنیزولون، پنتوکسی‌فیلین، متوتروکسات، آنتاگونیست‌های TNF و آزاتیوپرین در مبتلایان به نوع مقاوم استوماتیت آفتی راجعه و یا انواعی از آن که همراه با درگیری سیستمیک می‌باشند، سودمند است.

استوماتیت آفتی راجعه یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مخاطی دهان است. شیوع آن در جوامع مختلف بین ۱ تا ۷۸ درصد و بطور متوسط در ایران ۲۵ درصد می‌باشد.<sup>(۳-۱)</sup> ضایعات استوماتیت آفتی راجعه بیشتر در دهه دوم زندگی و بین سنین ۲۰-۳۰ سالگی بروز می‌نماید. تحقیقات نشان داده‌اند که شیوع استوماتیت آفتی راجعه در زنان بیشتر از مردان است.<sup>(۴)</sup> استوماتیت آفتی راجعه بیماری چند عاملی است، اما اتیولوژی دقیق آن هنوز شناخته نشده است. وراثت، سوء تغذیه، آلرژی به برخی از دسته‌های دارویی، استرس و اختلالات روحی روانی، ترومای موضعی، اختلالات هورمونی، عفونت، بهداشت دهانی ضعیف و بیماری‌های زمینه‌ای نظیر آئمی ناشی از فقر آهن و فولیک اسید، نقص جذب ویتامین B12، نوتروپنی دوره‌ای و بیماری سیلیاک و سوءتغذیه به عنوان عوامل موثر در بروز بیماری مطرح شده‌اند. این ضایعات بسیار دردناک بوده و با نمای گرد یا بیضی شکل، با حاشیه مشخص که با غشای کاذب سفید خاکستری پوشیده شده است، تظاهر می‌یابند و اطراف این ضایعات با هاله‌ی اریتماتوز احاطه می‌شود. استوماتیت آفتی راجعه، مخاط غیرکراتینیزه و به ویژه مخاط لب‌ها، گونه، کام نرم، کناره‌ها و سطح شکمی زبان و کف دهان را درگیر می‌سازد. قبل از بروز ضایعات علائمی مثل احساس خارش و سوزش در ناحیه ممکن است ظاهر شود. بهبود زخم‌ها در عرض ۱۰ تا ۱۴ روز و بدون بر جای

از ۷۲ نفر بیماران مبتلا به آفت مینور مراجعه کننده به بخش بیماری های دهان، فک و صورت دانشکده دندانپزشکی یزد که شرایط ورود به مطالعه را داشتند، ۱۲ نفر به علت عدم مراجعه جهت معاینه مجدد از مطالعه حذف شدند و این ۶۰ بیمار به دو گروه تقسیم شدند.

پس از انجام معاینات بالینی کامل و گرفتن تاریخچه پزشکی دقیق از بیماران و تایید تشخیص آفت توسط متخصص بیماری های دهان و پس از کسب موافقت از تمام شرکت کنندگان رضایت نامه کتبی گرفته شد و تمام اطلاعات بطور محرمانه ثبت گردید. تمام بیماران بر اساس معیارهای ورود به مطالعه انتخاب شدند. بیماران در محدوده سنی بین ۲۰ تا ۴۰ سال بودند. بیش از یک روز از شروع زخم های آفتی آنها نگذشته بود، قبل از مراجعه از روش درمانی دیگری برای ضایعات آفتی خود استفاده نکرده بودند و دارای بیماری سیستمیک شناخته شده مرتبط با ایجاد زخم های آفتی نبودند و علائم مشکوک به بیماری های سیستمیک مرتبط با زخم های آفتی را نیز نداشتند. معیارهای خروج شامل: استفاده از دارویی دیگر به طور همزمان با داروهای تجویز شده برای درمان آفت، عدم استفاده از دارو به صورت توصیه شده بنا به اظهارات خود بیمار، عدم مراجعه بیمار جهت معاینه مجدد و وجود ضایعات در ناحیه لوزه ها و ۱/۳ خلفی دهان بود.

برای هر بیمار یک زخم آفتی در نظر گرفته شد. سپس اطلاعات بیمار شامل سن، جنس، اندازه ضایعه و میزان درد و سوزش ثبت شد. پس از جمع آوری اطلاعات مورد نظر هر بیمار، برای تصادفی سازی نمونه ها در هر گروه از نرم افزار Pass15 استفاده گردید و نمونه ها در یکی از دو گروه مداخله A (تریامسینولون) یا B (فنی توئین) قرار گرفتند. از آنجایی که دوره بهبودی آفت مینور شناخته شده

در کل پیش آگهی استوماتیت آفتی راجعه مطلوب بوده و می تواند پس از چند روز به طور خودبه خودی بهبود یابد. (۱۱-۹ و ۱۰ و ۱۱)

مطالعات متعددی اثر بهبود زخم های مزمن مختلف را با استفاده از فنی توئین نشان داده اند، ولی مکانیسم دقیق آن در کاهش درد نامشخص است؛ هرچند گفته شده که بلاک کانال های سدیمی در خاصیت ضد دردی آن شرکت دارند. بعلاوه مطالعات مختلف پیشنهاد دادند که فنی توئین می تواند در روند بهبودی شرکت داشته باشد، که مکانیسم آن شامل تحریک تکثیر فیروبلاست ها و شکل گیری بافت گرانولیشن، کاهش فعالیت کلاژناز، اجازه رسوب کلاژن و سایر اجزای بافت همبندی، کاهش آلودگی باکتریایی و کاهش ترشح زخم می باشد. (۱۶-۱۲)

باتوجه به استفاده استروئیدهای موضعی در همراهی ادهزیوها، نظیر تریادنت، که در ایران بطور رایج برای درمان آفت استفاده می شود، ما در این پژوهش به بررسی مقایسه ای اثر کرم فنی توئین با کرم تریادنت در درمان استوماتیت آفتی پرداختیم.

### مواد و روش ها

در این مطالعه، پس از توضیح در خصوص نحوه انجام مطالعه از کلیه بیماران جهت شرکت در مطالعه رضایت کتبی آگاهانه گرفته شد. لازم به ذکر است که این مطالعه در کمیسیون اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد به شماره IR.SSU.REC.1397.116 تصویب شده است. این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسویه کور تصادفی شده با کد IRCTID: 20081109001442N3 در مرکز مطالعات کارآزمایی های بالینی ایران ثبت شده است. براساس مطالعات قبلی، سطح اطمینان ۹۵ درصد و توان ۸۰ درصد، حجم نمونه مورد نیاز در هر گروه حداقل سی نفر معین شد. (۱۵ و ۱۶)

خمیر طوری ساخته شد که بتواند به مخاط دهان چسبندگی مناسبی داشته باشد و دارو را در سطح مخاط آسیب دیده متمرکز نماید. این فرآیند در دانشکده داروسازی یزد انجام شد. لازم به ذکر است جهت دو سویه کور کردن مطالعه، خمیرها توسط داروساز به کدهای A (تریامسینولون استوناید) و B (فنی توئین) تقسیم شد، به طوری که بیمار و پزشک از نوع دارو اطلاعی نداشتند.

نحوه استفاده از دارو بدان صورت بود که به هر بیمار یک بسته داده شد و به وی آموزش داده شد که ابتدا سطح مخاط زخم را به آرامی خشک نموده و سپس با اپلیکاتور مقداری از دارو را بر روی ضایعه آفتی قرار دهد، سپس تاکید شد دهان دو دقیقه باز باشد و این عمل را به دفعات ۳ بار در روز انجام دهد. به بیمار آموزش داده شد دارو بعد از خوردن غذا استفاده شود و تا یک ساعت بعد، از خوردن و آشامیدن پرهیز شود. لازم به ذکر است که مدت زمان تجویز دارو بر اساس دستورالعمل کارخانه سازنده دارو بود.

مراجعه مجدد بیماران سه، پنج و هفت روز بعد از شروع تجویز دارو بود. در روزهای مراجعه، شدت سوزش و درد با VAS و اندازه زخم مجدد اندازه گیری و ثبت شد. در صورتی که زخم در زمان مراجعه بهبود یافته بود، اظهارات بیماران از لحاظ زمان برطرف شدن سوزش و بهبودی ضایعه دهانی از لحاظ اندازه زخم در پرسشنامه آنها ثبت می شد.

داده ها پس از جمع آوری در محیط نرم افزار SPSS با ویرایش ۲۲ به رایانه وارد شد و از آزمون  $t$ ، من-ویتنی و اندازه گیری های تکراری برای مقایسه ی نمره درد و اندازه ضایعه بین دو گروه استفاده شد. برای بررسی میزان تأثیر دارو در هر کدام از گروه های مورد بررسی، از آزمون Chi-Square استفاده شد.

است و معمولاً ۷ تا ۱۰ روز طول می کشد، لذا نیازی به گروه کنترل منفی نبود.

اندازه ضایعه براساس بیشترین قطر زخم به روش قرار دادن کاغذ شطرنجی یک میلیمتری (خط کش های کاغذی شفاف که به صورت واحدهای ۱ میلیمتری مشخص شده بودند و یکبار مصرف بودند) تعیین قطر شد. (تصویر ۱) میزان درد و سوزش بیمار بر حسب VAS (Visual Analogue Scale) که یک پاره خط صد میلیمتری است، مورد ارزیابی قرار گرفت. صفر به معنای بدون درد و صد نشان دهنده بیشترین دردی بود که بیمار در طول عمر تجربه کرده بود.<sup>(۱۰)</sup>



تصویر ۱: نحوه اندازه گیری زخم آفتی

کرم مخاط چسب تریامسینولون استوناید ۰/۱ درصد ساخت شرکت داروسازی رها برای ۳۰ بیمار استفاده شد. جهت ساخت خمیر مخاط چسب فنی توئین از پلیمرهای مخاط چسب و زیست تخریب پذیر مانند کربوکسی متیل سلولز و سدیم آلژینات در پایه های هیدروفیل و نیز مقداری هیدروفوب روغنی همراه با غلظت ۱ درصد از پودر فنی توئین (از کارخانه داروپخش تهران) استفاده شد. این

## یافته ها

در این مطالعه کارآزمایی بالینی و تصادفی دو سویه کور، افراد مورد مطالعه از بیماران مبتلا به استوماتیت آفتی راجعه مراجعه کننده به بخش بیماری های دهان، فک و صورت دانشکده دندانپزشکی یزد طی آبان سال ۱۳۹۷ تا مرداد ۱۳۹۸ انتخاب شدند که شامل ۶۰ بیمار (۲۷ مرد و ۳۳ زن) به عنوان نمونه آماری بودند. نسبت جنس با گروه به وسیله Chi-Square آزمون شد و اختلاف معنی داری وجود نداشت. میانگین سنی نمونه های مورد بررسی ۳۰/۲۵±۵/۸ سال با دامنه تغییرات از ۲۰ تا ۴۰ سال بود و دو گروه تفاوت آماری معنی داری به لحاظ سنی نشان ندادند. (جدول ۱)

میانگین بیشترین قطر زخم بر حسب mm (میلی متر) در روزهای مختلف در بین دو گروه بر اساس جدول ۲ می باشد. این میانگین در روز اول یا قبل از مداخله (گروه A، ۶/۰۲±۲/۲۵ و گروه B، ۵/۷۲±۲/۰۴)، روز سوم (گروه A، ۴/۴۰±۱/۷۷ و گروه B، ۳/۷۷±۱/۲۸)، روز پنجم (گروه A، ۲/۷۹±۱/۲۴ و گروه B، ۲/۴۶±۱/۰۹) و روز هفتم (گروه A، ۱/۳۳±۰/۹۹ و گروه B، ۱/۲۳±۰/۸۸) بود که بر اساس آزمون، بین میانگین قطر زخم در بین دو گروه در روزهای متفاوت مراجعه، اختلاف معنی داری مشاهده نگردید ( $P>0/05$ ).

میانگین شدت سوزش زخم (VAS) در روزهای مختلف در بین دو گروه بر اساس جدول ۳ می باشد. که در

روز اول یا قبل از مداخله (گروه A ۳/۳۵±۰/۸۵ و گروه B ۳/۱۰±۰/۰۹)، روز سوم (گروه A ۱/۷۳±۰/۸۵ و گروه B ۱/۶۶±۰/۹۵)، روز پنجم (گروه A ۰/۷۳±۰/۷۳ و گروه B ۰/۵۸±۰/۷۸) و روز هفتم (گروه A ۰/۱۰۰±۰/۳۰ و گروه B ۰/۴۳±۰/۱۳۳) بود و بر اساس آزمون من-ویتنی، شدت سوزش زخم بیماران، در دو گروه، در روزهای مختلف، تفاوت معنی داری نشان نداد ( $P>0/05$ ).

تغییرات قطر زخم آفتی در روزهای مختلف در دو گروه در نمودار ۱ آورده شده است. با استفاده از آزمون اندازه گیری های مکرر (Repeated measurement)، کاهش میانگین قطر زخم در طی زمان بین دو گروه اختلاف معنی داری نداشت ( $P=0/227$ ).

تغییرات شدت سوزش زخم در روزهای مختلف مورد بررسی در دو گروه در نمودار ۲ مشخص شد. شدت سوزش با استفاده از آزمون Friedman سنجیده شد و نشان داد که میزان کاهش شدت سوزش در روزهای مختلف مورد بررسی معنی دار بوده است ( $P<0/001$ ). ولی بین دو گروه تفاوت میزان کاهش شدت سوزش معنی دار نبود.

مقایسه میانگین کاهش شدت سوزش و کاهش قطر زخم بین دو گروه در روزهای مختلف براساس آزمون من-ویتنی تفاوت معنی داری بین دو گروه A (تریامسینولون) و B (فنی توئین) نشان نداد ( $P>0/05$ ) (جدول ۴).

جدول ۱: تعیین و مقایسه میانگین سن و توزیع فراوانی جنسیت بین دو گروه

P-value	داروی B (فنی توین)	داروی A (تریامسینولون)		
$P=0/436$	۱۲(۴۰/۰)	۱۵(۵۰/۰)	مذکر	<sup>۱</sup> جنس
	۱۸(۶۰/۰)	۱۵(۵۰/۰)	مؤنث	
$P=0/186$	$31/20 \pm 5/56$	$29/20 \pm 5/99$		<sup>۲</sup> سن (سال)

<sup>۱</sup> Chi-Square test<sup>۲</sup> t-test

جدول ۲: تعیین و مقایسه میانگین بیشترین قطر زخم (mm) در روزهای مختلف بین دو گروه

P-value <sup>1</sup>	میانگین قطر زخم (mm)	گروه	روز
0/595	$6/02 \pm 2/25$	A (تریامسینولون)	روز اول
	$5/72 \pm 2/04$	B (فنی توین)	
0/131	$4/40 \pm 1/77$	A (تریامسینولون)	روز سوم
	$3/77 \pm 1/28$	B (فنی توین)	
0/279	$2/79 \pm 1/24$	A (تریامسینولون)	روز پنجم
	$2/46 \pm 1/09$	B (فنی توین)	
0/683	$1/33 \pm 0/99$	A (تریامسینولون)	روز هفتم
	$1/23 \pm 0/88$	B (فنی توین)	

<sup>1</sup> T-test

جدول ۳: تعیین و مقایسه میانگین شدت سوزش در روزهای مختلف بین دو گروه

P-value <sup>1</sup>	میانگین سوزش $\pm$ SD	گروه	روز
0/23	$3/35 \pm 0/85$	A (تریامسینولون)	روز اول
	$3/10 \pm 0/09$	B (فنی توین)	
0/718	$1/73 \pm 0/85$	A (تریامسینولون)	روز سوم
	$1/66 \pm 0/95$	B (فنی توین)	
0/320	$0/73 \pm 0/73$	A (تریامسینولون)	روز پنجم
	$0/58 \pm 0/78$	B (فنی توین)	
0/966	$0/100 \pm 0/30$	A (تریامسینولون)	روز هفتم
	$0/133 \pm 0/43$	B (فنی توین)	

<sup>1</sup> Man-whitny test

جدول ۴: مقایسه میانگین کاهش شدت سوزش، کاهش قطر زخم در روزهای مختلف بین دو گروه

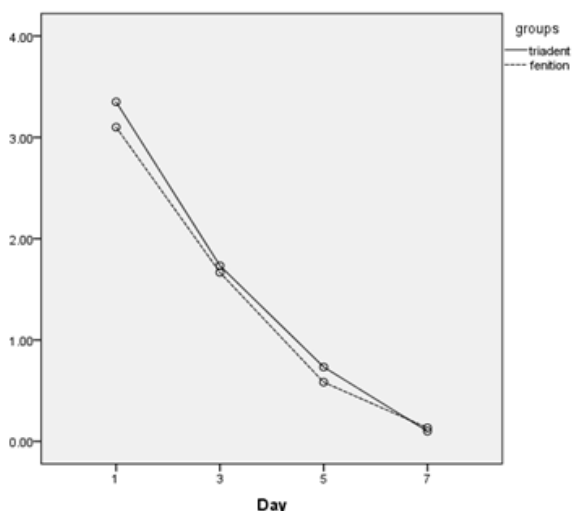
P-value <sup>1</sup>	کل			B (فنی توپین)			A (تریامسینولون)			
	SD	تعداد	میانگین	SD	تعداد	میانگین	SD	تعداد	میانگین	
۰/۲۰۶	۰/۹۰	۶۰	۱/۷۸	۰/۹۲	۳۰	۱/۹۵	۰/۹۶	۳۰	۱/۶۱	کاهش قطر ۱
۰/۱۵۴	۰/۶۳	۶۰	۱/۴۶	۰/۴۹	۳۰	۱/۳۱	۰/۷۳	۳۰	۱/۶۱	کاهش قطر ۲
۰/۰۸۳	۰/۴۷	۶۰	۱/۳۴	۰/۴۴	۳۰	۱/۲۳	۰/۴۷	۳۰	۱/۴۶	کاهش قطر ۳
۰/۲۱۶	۰/۵۱	۶۰	۱/۵۲	۰/۵۵	۳۰	۱/۴۳	۰/۴۶	۳۰	۱/۶۱	کاهش سوزش ۱
۰/۴۳۱	۰/۵۱	۶۰	۱/۰۴	۰/۵۷	۳۰	۱/۰۸	۰/۴۵	۳۰	۱/۰۰	کاهش سوزش ۲
۰/۲۸۰	۰/۵۹	۶۰	۰/۵۴	۰/۵۳	۳۰	۰/۴۵	۰/۶۴	۳۰	۰/۶۳	کاهش سوزش ۳

<sup>1</sup>Man-whitny test

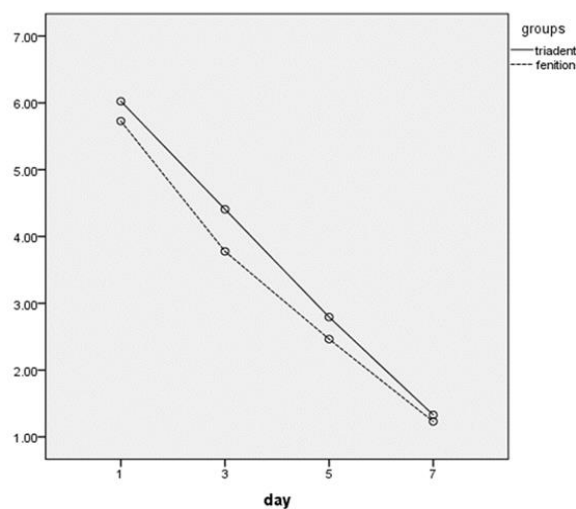
با اختلاف روز ۰-۳ = کاهش ۱

با اختلاف روز ۳-۵ = کاهش ۲

با اختلاف روز ۵-۷ = کاهش ۳



نمودار ۲: تغییرات شدت سوزش زخم در روزهای مختلف مورد بررسی در دو گروه



نمودار ۱: تغییرات قطر زخم آفتی در روزهای مختلف در دو گروه

## بحث

استفاده می شود، کرم تریامسینولون استوناید با نام تجاری تریادنت بیشترین تجویز را دارد. به علت از بین رفتن سد دفاعی مخاط در بیماری آفت و همچنین به علت ماندگاری مواد چسبنده، احتمال جذب سیستمیک داروی کورتیکواستروئید وجود دارد که ممکن است با استفاده

استوماتیت آفتی راجعه یکی از شایع ترین بیماری های مخاطی دهان است. با توجه به شیوع بالای بیماری در ایران که حدود ۲۵ درصد می باشد و همراهی آن با درد و سوزش، نیاز به درمان آن ضروری می باشد. در میان کورتیکواستروئیدهایی که برای بیماران آفتی در ایران

روش معتبر و دقیق اندازه گیری حدود ضایعات است. با این حال در اکثر مطالعات انجام شده، از این روش استفاده نشده است و قطر زخم با پروپ یا Vernier caliper (کولیس ورنیه) استریل اندازه گیری شده است که دقت کمتری دارد. (۲۰، ۲۴ و ۲۶)

Bhatia و همکاران<sup>(۱۸)</sup> به بررسی فنی توئین موضعی جهت بهبود زخم پرداخته بودند. آنها به این نتیجه رسیدند که فنی توئین فرایند ترمیم را در سطوح مختلف تقویت میکند که شامل تحریک و تکثیر فیروبلاست، افزایش تشکیل بافت گرانولیشن، کاهش فعالیت کلاژناز، اجازه رسوب کلاژن و سایر اجزای بافت همبند، کاهش تجمع باکتری و کاهش آگزودا می باشد. در این مطالعه مشاهده کردند که کاربرد فنی توئین در نواحی با زخم باز می تواند همراه با نئوواسکولاریزیشن، کلاژنیزس و کاهش PMN ها باشد.

مهدی پور و همکاران<sup>(۲۵)</sup> به مقایسه تریادنت با دهانشویه حاوی زینک روی بیماران آفتی پرداختند. مطالعه بر روی ۲۰ نفر در قالب دو گروه انجام شد. به یک گروه دهانشویه زینک و به گروه دیگر تریادنت تجویز شد. از بیماران خواسته شد دهانشویه را روزی سه بار و کرم تریادنت را روزی ۲ بار استفاده کنند. در این مطالعه درد و اندازه ی ضایعات مورد بررسی قرار گرفت. درد بیماران با VAS اندازه ی زخم آفتی با پرگار دیجیتال Caliper بررسی شد. به این نتیجه رسیدند که استفاده موضعی از زینک می تواند در فرایند ترمیم زخم موثر باشد و موجب کاهش شدت درد و سوزش و میانگین اندازه ضایعات شود ولی از نظر آماری معنی دار نبود. نکته ی قابل توجه در این مطالعه عدم یکسان بودن ماهیت دو داروی مورد بررسی می باشد که مقایسه دقیقی نیست ولی در مطالعه ی ما هر دو نوع دارو به شکل مخاط چسب برای یکسان بودن شرایط به کار رفته اند.

مکرر، عوارض آن ظاهر شود، پس بهتر است که دارویی با عوارض کمتر مورد استفاده قرار بگیرد. (۱۲ و ۱۶)

باتوجه به الزام کاربرد کورتیکواستروئیدها در درمان آن و از طرفی دیگر با توجه به عوارض زیاد کورتیکواستروئیدها، هدف از این مطالعه بررسی تأثیر فنی توئین و مقایسه آن با تریامسینولون استوناید در درمان استوماتیت آفتی راجعه جهت یافتن درمان با عوارض کمتر و کمک به بیماران بود.

مطالعه ی حاضر، به صورت کارآزمایی بالینی دو سوبه کور به روش تصادفی انجام شد که مشابه برخی دیگر از مطالعات<sup>(۱۳، ۱۶، ۲۵)</sup> و برخلاف مطالعه Fani بود.<sup>(۱۵)</sup> در مطالعه ما ۶۰ بیمار مراجعه کننده به بخش بیماری های دهان انتخاب شدند. این تعداد، مشابه با مطالعه Fani بود و از اکثر مطالعات بیشتر بود.<sup>(۱۵، ۲۱ و ۲۲ و ۲۵)</sup> با توجه به معیارهای سخت ورود به مطالعه و همچنین مدت محدود، امکان نمونه گیری بیشتر در مطالعه ما وجود نداشت. از طرفی باتوجه به موانع اخلاقی که لزوم انجام درمان برای بیماران علامت دار بود، انتخاب گروه منفی (عدم تجویز دارو) امکان پذیر نبود ولی در دو مطالعه ی Bahravand و همکاران<sup>(۱۷)</sup> و Nolan و همکاران<sup>(۲۴)</sup> گروه کنترل (پلاسبو) یا عدم تجویز دارو وجود داشت.

شاخص های مورد بررسی در این مطالعه میزان درد و سوزش و اندازه ضایعه بود که درد و سوزش به روش VAS اندازه گیری شد. این روش اندازه گیری درد و سوزش یک روش معتبر برای اندازه گیری دردهای مزمن و حاد در ضایعات دهانی نظیر زخم ها میباشد و در تحقیقات متعددی به کار رفته است.<sup>(۱۶ و ۲۵)</sup>

دیگر متغیر مورد بررسی، اندازه ی ضایعه بود که در این مطالعه بزرگترین قطر زخم استوماتیت آفتی عود کننده به روش قرار دادن کاغذ شفاف میلیمتری تعیین شد؛ که یک



بیماری بهجت، که واسکولیت موضعی (در عروق متوسط) وجود دارد، احتمالاً موثر خواهد بود. ولی فنی توئین با مکانیسم ترمیمی خود بهبود زخم را شروع می کند و تنها به شکل موضعی و در آفت خالص موثر است. ولی مطالعه ی ما صرفاً روی بیماران دارای آفت مینور انجام شد.

اکثر مطالعات تمایل به مصرف تریادنت به عنوان داروی ارجح برای زخم استوماتیت آفتی داشتند و کم توجهی به سایر داروهای موضعی که فاقد عوارض سیستمیک باشند باعث شد ما در این مطالعه به مقایسه اثرات درمانی کرم مخاط چسب تریامسینولون استوناید (تریادنت) و کرم مخاط چسب فنی توئین بپردازیم. نتیجه ای که از این مطالعه به دست آمد همان نتیجه ای بود که اکثر مطالعات با مصرف کورتیکواستروئید موضعی در درمان استوماتیت آفتی دریافت کرده بودند به این صورت که شاخص VAS و اندازه ضایعات بعد از موعد مقرر یک هفته ای کاهش معنی داری را نشان داد.

### نتیجه گیری

نتایج حاصل از پژوهش حاضر نشان داد که درمان با فنی توئین موضعی در کاهش قطر و تسکین درد و سوزش استوماتیت آفتی راجعه نظیر تریامسینولون استوناید موثر است. پس می توان فنی توئین به شکل مخاط چسب را پس از طی مراحل فارماکولوژیک مربوطه، به عنوان جایگزینی برای درمان آفت توصیه نمود.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از سرکار خانم دکتر فریماه شمسی جهت انجام مشاوره آماری پژوهش تشکر به عمل می آید.

Fani و همکارانش<sup>(۱۵)</sup> در یک مطالعه، به مقایسه ی درمان فنی توئین به شکل سوسپانسیون با تریامسینولون استوناید به شکل مخاط چسب روی زخم های استوماتیت آفتی پرداختند. و بعد از گذشت یک هفته بیماران را بررسی نمودند و به این نتیجه رسیدند که تریامسینولون استوناید موثرتر از شربت فنی توئین است، که به نظر می رسد به علت تفاوت در ماهیت این دو ماده به کار رفته باشد. دهان شویه مدت زمان تماس کمتری نسبت به مخاط چسب روی سطح ضایعات دارد؛ در حالی که در مطالعه ی ما هر دو شکل دارویی به صورت مخاط چسب بررسی شدند. تاکنون در هیچ مطالعه ای، این دو نوع دارو با شکل کاربردی یکسان با هم مقایسه نشدند که این تفاوت از نقاط قوت این مطالعه می باشد. نکته ی قابل توجه دیگر اینکه در مطالعه Fani و همکاران<sup>(۱۵)</sup> معیار ورودی وجود نداشته است و همه بیماران مبتلا به بیماری بهجت وارد مطالعه شده بودند ولی در پژوهش ما یکی از معیارهای ورود سخت گیرانه به مطالعه، بیماران استوماتیت آفتی فاقد هر نوع بیماری سیستمیک بوده است. از دیگر برتری های مطالعه ی ما ارزیابی اندازه ی ضایعات و شدت سوزش در روزهای ۳، ۵، ۷ بعد از استفاده از دارو بوده است. ولی در مطالعه ی ذکر شده تنها یک تاریخ برای بررسی بیماران به عنوان انتهای درمان وجود داشت که ارزش کمتری در قیاس با مطالعات پیگیری روزانه دارد. همچنین تفاوت بین مکانیسم درمانی دو دارو در این مطالعه در نظر گرفته نشده است. تریامسینولون با مکانیسم ضدالتهابی خود در درمان آفت موثر است یعنی در ناحیه زیر مخاط تهاجم لنفوسیت ها را با تداخل در عملکرد آنها مختل می سازد. بنابراین در بیماران مبتلا به اتوایمیونیتی سیستمیک مثل

## منابع

1. Saikaly SK, Saikaly TS, Saikaly LE. Recurrent aphthous ulceration: a review of potential causes and novel treatments. *J Dermatolog Treat* 2018; 29(6):542-52.
2. Edgar NR, Saleh D, Miller RA. Recurrent aphthous stomatitis: a review. *J Clin Aesthet Dermatol* 2017; 10(3):26-36.
3. Soylu Ozler G, Okuyucu S, Akoglu E. The efficacy of sucralfate and chlorhexidine as an oral rinse in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Adv Med* 2014; 2014:986203.
4. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2006; 12(1):1-21.
5. Koybasi S, Paralak AH, Serin E, Yilmaz F, Serin D. Recurrent aphthous stomatitis investigation of possible etiologic factors. *Am J Otolaryngol* 2006; 27(4):229-32.
6. Masannan Mozaffari H, Masannan Mozaffari P, Masannan Mozaffari P, Pakfetrat A, Amirchaghmaghi M, et al. Diagnosis of a case of celiac disease based on oral manifestations. *J Mashhad Dent Sch* 2014; 38(1):85-92.
7. Sanatkhani M, Manteghi A, Pakfetrat A, Mohammadian F. Psychiatric evaluation of patients with recurrent aphthous ulceration referred to oral disease department of Mashhad Dental School-Iran (2006-2007). *J Mashhad Dent Sch* 2010; 34(3):219-30.
8. ArbabiKalati F, Niazi A, Sarabadani J, Sajedi V. Investigation of serum iron, zinc and ferritin levels in patients with recurrent aphthous stomatitis referring to oral medicine department of Zahedan dental school in 2006. *J Mashhad Dent Sch* 2009; 33(3):191-6.
9. Khazaeli P, Kamyab N, Pourzamani M, Moeinzadeh F, Sheikh Fathollahi M. Effect of green tea mucoadhesive paste on recurrent aphthous stomatitis treatment. *J Mashhad Dent Sch* 2020; 44(3):279-88.
10. Archana JP, Prabhakaran AC. Pharmacotherapy of recurrent aphthous ulcers. *Chronicles Young Sci* 2011; 2(3):134.
11. Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 46(3):198-206.
12. McBride DR. Management of aphthous ulcers. *Am Fam Physician* 2000; 62(1):149-54.
13. Younes N, Albsoul A, Badran D, Obedi S. Wound bed preparation with 10-percent phenytoin ointment increases the take of split-thickness skin graft in large diabetic ulcers. *Dermatol Online J* 2006; 12(6):5.
14. Fonseka HF, Ekanayake SM, Dissanayake M. Two percent topical phenytoin sodium solution in treating pyoderma gangrenosum: a cohort study. *Int Wound J* 2010;7(6):519-23.
15. Fani MM, Ebrahimi H, Poursahidi S, Aflaki E, Shafiee Sarvestani S. Comparing the effect of phenytoin syrup and triamcinolone acetonide ointment on aphthous ulcers in patients with Behcet's syndrome. *Iran Red Crescent Med J* 2012; 14(2):75-8.
16. Deshmukh RA, Bagewadi AS. Comparison of effectiveness of curcumin with triamcinolone acetonide in the gel form in treatment of minor recurrent aphthous stomatitis: a randomized clinical trial. *Int J Pharm Investig* 2014; 4(3):138-41.
17. Baharvand M, Lafzi A, Ahmad R, Taheri JB, Mortazavi H, Alirezaei S. Formulation of a new phenytoin-containing mucoadhesive and evaluation of its healing effects on oral biopsy ulcers. *Open J Stomatol* 2014; 2014:41630.
18. Bhatia A, Prakash S. Topical phenytoin for wound healing. *Dermatol Online J* 2004; 10(1):5.
19. Hassamnis A, Mohanty B, Muralikrishna B, Patil S. Evaluation of wound healing effect of topical phenytoin on excisional wound in albino rats. *J Young Pharm* 2010; 2(1):59-62.
20. Baharvand M, Sarrafi M, Alavi K, Jalali Moghaddam E. Efficacy of topical phenytoin on chemotherapy-induced oral mucositis; a pilot study. *Daru* 2010; 18(1):46-50.
21. Rashidi Maybodi F, Haerian-Ardakani A, Nabi-Maybodi M, Nasrabadi N. Effect of 1% phenytoin muco-adhesive paste on improvement of periodontal status in patients with chronic periodontitis: a randomized blinded controlled clinical study. *J Dent* 2016; 17(3 Suppl):256-61.
22. Babadi F, Poodeh RM. Comparison of the effect of Salvizan Gel with Teriident in patients with minor aphthous ulcers. *World Fam Med J* 2017; 99(4216):1-5.
23. Sharma D, Garg R. A comprehensive review on aphthous stomatitis, its types, management and treatment available. *J Dev Drugs* 2018; 7:1000188.
24. Nolan A, Baillie C, Badminton J, Rudralingham M, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 2006; 35(8):461-5.

25. Mehdipour M, Taghavi Zenooz A, Sohrabi A, Gholizadeh N, Bahramian A, Jamali Z. A comparison of the effect of triamcinolone ointment and mouthwash with or without zinc on the healing process of aphthous stomatitis lesions. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 2016; 10(2):87-91.
26. Ahadian H, Akhavan Karbassi M, Vahidi A, Owlia F. Comparison of two corticosteroids mouthwashes in treatment of symptomatic oral lichen planus. *J Dent* 2012; 13(2):49-53.
27. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Nunziata M, Piccolo S, et al. Guidelines for diagnosis and management of aphthous stomatitis. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(8):728-32.