

بررسی تأثیر کوتاه مدت سوسپانسیون فنی توئین ۱٪ موضعی بر میزان درد و تغییرات ابعادی ساینج 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 پریودنتال، 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 ساینج 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 ساینج 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 آزمون‌های تی زوجی و ویل کاکسون مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: در گروه مداخله سطح زخم در روز ۱۴، $(p=0.078, \alpha=0.01)$ 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 $(p=0.018)$ و انتخاب گزینه سطح درد کمتری نسبت به گروه شاهد داشتند $(p=0.041)$.

نتیجه‌گیری: فنی توئین در تسریع ترمیم زخم کام و کاهش درد بعد از جراحی‌های پریودنتال 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، آسیب‌های 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 فرم‌های اپی لپسی غیر از petitmal معرفی شد (۲۱). 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.

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

از آنجا که درد یکی از شایع‌ترین علائم در دندان پزشکی است و ترس از درد همواره تأثیر مهمی 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 می‌کنند.

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

تحقیقات دیگری بر بیماری‌های 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 گلبول‌های سفید به محل ضایعه در بهبودی این ضایعات ایفای نقش می‌کند (۲).

در هند، مطالعاتی در مورد اثر فنی توئین بر آبسه‌های شکمی انجام گرفته که در کلیه بیماران کاهش درد، التهاب و تسریع در ترمیم آبسه‌ها مشاهده شد (۲). مطالعات متعددی هم اثر این داروی ارزان قیمت و فراوان را در ترمیم ضایعات دهانی و زخم‌های آفتی دهان بررسی کرده‌اند (۶)، لذا به دنبال راهی جهت بهبودی سریعتر زخم‌های جراحی بودیم زیرا موادی که اکنون به عنوان پک پانسمان به کار می‌روند، تنها اثر حمایتی داشته و دارو یا مواد شیمیایی خاصی جهت تسریع التیام زخم و کاهش ناراحتی‌های 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

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.

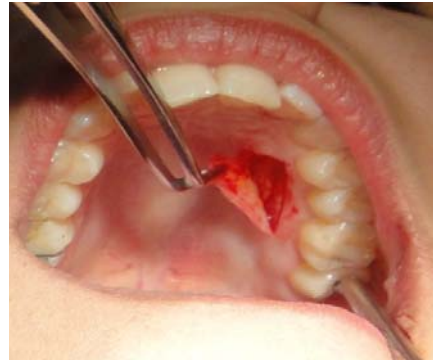
قبل از هر جراحی، آموزش بهداشت و فاز I درمان انجام گردید و بیماران با رضایت آگاهانه وارد مطالعه شدند. به روش تصادفی (پرتاب سکه)، سمت مورد نظر و گروه مداخله تعیین می‌شد و قبل از شروع جراحی، بیمار ۱ دقیقه محلول کلرهگزیدین ۰/۲٪ را دهانشویه می‌کردند. طبق پروتکل Karring (۷)، بافت مورد نیاز از کام برداشته می‌شد (۱) و ساین 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 می‌شد و میانگین آن به عنوان عدد مورد نظر ثبت می‌گردید.



شکل ۱- ناحیه دهنده پیوند



شکل ۵- مالیدن سوسپانسیون به ناحیه دهنده



شکل ۲- آماده سازی ناحیه کام



شکل ۶- اندازه گیری توسط کولیس دیجیتالی

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 می مالید. در گروه شاهد هم گوش پاک کن به سرم فیزیولوژی آغشته و روی موضع مالیده می شد.



شکل ۳- آماده سازی سوسپانسیون



شکل ۷- بخیه زده شده به کام

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



شکل ۴- انتقال سوسپانسیون

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

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	$16/223 \pm 24/569$	$t = -1/989$
۰ با روز ۱۴	بدون دارو	۱۰	$42/767 \pm 40/457$	$P = 0/078$
تفاوت سطح زخم روز ۰	دارو	۱۰	$15/409 \pm 22/949$	$t = -2/268$
۰ با 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										Mean Rank
		۰	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	
دارو	۱۰	۰	۴	۵	۱	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۷/۱۵
بدون دارو	۱۰	۰	۱	۲	۳	۰	۱	۲	۰	۱	۰	۱۳/۸۵

بودند، به طور معنی‌دار آماری گزینه سطح درد پایین تری داشتند. ($p=0.41$) 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		درد شدید- ایجاد مشکل در فعالیت روزمره		Mean Rank
				درد متوسط - عدم ایجاد مشکل در فعالیت روزمره	مشکل در فعالیت روزمره	درد شدید- ایجاد مشکل در فعالیت روزمره	در فعالیت روزمره	
دارو	۱۰	۵	۵	۰	۰	۰	۰	۷/۵۰
بدون دارو	۱۰	۱	۵	۲	۲	۲	۲	۱۳/۵۰

بحث:

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 ($p=0.78$). 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

فنی توئین دارویی است که ابتدا به منظور کنترل حملات صرعی تجویز می‌شده است که اثرات جانبی آن در ایجاد هیپرپلازی 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 مهار عضلات دیواره زخم باشد (۹). از آنجائیکه طبق پروتکل Karring و همکاران (۱۰) مناسب‌ترین ناحیه کام برای برداشت بافت، حد فاصل دندان کانین تا مزیا ریشه پالاتال دندان مولر اول است (زیرا این ناحیه بیشترین ضخامت بافت مورد نیاز را دارد)، لذا در این مطالعه نیز حد فاصل دندان کانین تا مزیا 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.

نتیجه گیری:

با توجه به یافته های این مطالعه به نظر می رسد که فنی توئین در تسریع ترمیم زخم کام و کاهش درد بعد از جراحی های پریودنتال موثر می باشد.

پیشنهادهات:

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 می گردد و می توان 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.

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. در مطالعه ابریشمی و همکاران نیز در سال ۱۳۸۱ بر روی اثر تجویز 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،

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.

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 phenytoins 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. Diphenylhydantion sodium promotes early and marked angiogenesis and results in creased 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. Vaitakevience I . Clinical effectiveness of dentin sealer in treating dental root sensivity. *Eur J Med Res* 2006;42:195-200.