

اثر ترمیمی فنی توئین بر زخم‌های ناشی از جراحی لثه

دکتر جنان قبانچی*، دکتر فریده حقیقی**، دکتر غلامرضا ده پور***

* بخش بیماری‌های دهان و تشخیص، دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ** بخش پرودنتولوژی دانشکده دندانپزشکی شیراز، *** بخش فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

کوتاه کردن دوره ترمیم زخم‌های ناشی از جراحی‌های مختلف مزیت‌های زیادی دارد. برای بررسی اثر درمانی فنی توئین زخم‌های ناشی از جراحی لثه تحقیقی بر روی ۱۰ عدد موش صحرایی انجام شد. پس از بیهوش کردن حیوانات و فلپ (Flap) دادن لثه فک بالا و پایین آن‌ها، در فلپ پنج حیوان لایه یکنواختی از پودر فنی توئین قرار داده شد. پنج حیوان دیگر به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند. در روزهای چهارم و هفتم پس از عمل جراحی از لثه حیوانات نمونه برداری شد و از لحاظ بافت شناسی بررسی شد. در روز چهارم بافت جوانه‌ای تشکیل شده در گروه تحت درمان با فنی توئین فعالتر بود و در این بیماران ادم و التهاب کمتری نسبت به گروه شاهد مشاهده شد. در روز هفتم نیز در گروه تحت درمان فیبروز بیشتر، ادم کمتر و بلوغ اپی تلیالی واضحتری نسبت به گروه شاهد به چشم می‌خورد. در نمونه انسانی کاهش درد و سوزش و تسریع ترمیم زخم به دنبال مصرف موضعی پودر فنی توئین پس از عمل Gingivectomy مشاهده گردید.

کلید واژه: فنی توئین، ترمیم زخم، جراحی لثه

مقدمه

اثرات ضد درد، ضد باکتریل، ضد التهاب و تسریع کننده ترمیم بافتی این دارو برای اولین بار توسط یک دندان پزشک در سال ۱۹۵۸ مورد مطالعه قرار گرفت. یافته‌های شاپیرو (Shapiro) ۳۰ سال بعد، به آرزوی دیرینه جراحان جامعه عمل پوشاند و نقطه عطفی در جهان پزشکی شد. فنی توئین اثرات تثبیت کننده ای بر غشاهای تحریک پذیر مانند غشاء سلولهای عصبی و سلولهای عضلانی قلب دارد. این دارو

کنترل درد و عفونت بیماران پس از اعمال جراحی مختلف یکی از مهمترین اصول پزشکی است. کلیه پزشکان و دندانپزشکان جهت برطرف ساختن این مشکلات از داروهای مسکن و آنتی بیوتیک استفاده می‌کنند. مصرف موضعی فنی توئین بر روی زخمهای مختلف با نتایج خارق العاده همراه بوده است.

گروه شاهد و ۵ قطعه دیگر بعنوان گروه تحت درمان انتخاب شدند. کلیه حیوانات با ۵۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلو گرم وزن بدن کتامین (Ketamin-HCl) و ۱۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن کلرپرومازین بیهوش شدند. پس بیهوشی لته‌های فک بالا و پایین حیوانات فلپ (flap) داده شد و با استفاده از یک الواتور پریوست ظریف کنار زده شد. ناحیه زیر فلپ کاملاً کورتاژ و root planning شد. در عمق فلپ بالا و پایین گروه تحت درمان لایه یکنواختی از پودر فنی توئین خالص قرار داده شد. گروه شاهد دارویی دریافت نکرد. در روزهای چهارم و هفتم پس از عمل جراحی از لته هر دو گروه نمونه برداری شد و بعد از رنگ‌آمیزی H&E با میکروسکوپ نوری مورد مطالعه قرار گرفت.

در مرحله دوم، جهت بررسی بالینی اثر دارو بر ترمیم زخمهای ایجاد شده بدنبال جراحی لته در انسان فنی توئین برای دختر ۱۴ ساله‌ای که با شکایت هیپرتروفی و تورم و خونریزی لته به بخش پرودنتولوژی دانشگاه تهران مراجعه کرده بود و جهت درمان وی عمل gingivectomy پیشنهاد شده بود، تجویز شد. بیمار از لحاظ سیستمیک مشکل خاصی نداشت و دارویی مصرف نمی‌کرد.

در این بیمار از یک فک برای درمان با فنی توئین و از فک دیگر به عنوان شاهد استفاده شد. در ابتدا فک بالا (شاهد) تحت عمل gingivectomy قرار گرفت. بیمار در روز دهم و چهاردهم برای تهیه نمونه از لته‌ها و تعویض coe-pack مراجعه نمود. دو هفته بعد فک پایین (درمان) تحت عمل قرار گرفت. در فک پایین بر روی زخم ناشی از جراحی لته لایه‌ای از پودر

بابستن کانالهای سدیم و کاهش نفوذپذیری غشاء عصبی به این یون مانند یک بیحس کننده موضعی عمل می‌کند^(۱). از مهمترین عوارض مصرفی این دارو هیپرتروفی لته است. به نظر گروهیاز محققین شدت هیپرتروفی لته با میزان داروی مصرفی رابطه دارد. این در حالی است که گروه دیگر وجود پلاکهای باکتریایی و عوامل محرک موضعی را در بوجود آمدن این عارضه دخیل می‌دانند^(۲). بررسی میکروسکوپی لته این بیماران، افزایش میزان همبند آکانتوز (acantosis) و تقسیم rete pegs را نشان می‌دهد. مطالعات اولیه دال بر افزایش اجزای پرتوئینی بافت همبندی بود، در حالی که بررسی‌های بعدی نشان داد که میزان کلاژن بافت و همچنین فعالیت فیبروبلاستهای جدا شده از لته هیپرتروفی شده دو برابر حد معمول است^(۳) مصرف فنی توئین باعث افزایش میزان ماده خارج سلولی و پروتئین بافت همبند، کاهش فعالیت آنزیم کلاژناز^(۳)، کاهش میزان اسید فولیک^(۳ و ۴) و افزایش ساخت کلاژن می‌گردد. این دارو آنزیمهای متابولیزه کننده استروژن را فعالتر کرده باعث افزایش میزان تقسیم فیبروبلاستها و کاهش تجزیه کلاژن میگردد^(۳).

فیبروبلاستهای جدا شده از لته هیپرتروفی شده قادر به تولید مقادیر بیشتری گلیکوز آمینوگلیکان سولفات هستند. وجود این مواد برای واکنش‌های حیاتی مختلف بدن از جمله ترمیم زخمها و تولید ساختارهای مختلف بافتی لازم است.

روش مطالعه

این مطالعه در دو مرحله انجام گرفت. در مرحله اول ۵ قطعه موش صحرائی (rat) بعنوان

مسئله ممن است بدنبال اثر القایی بافت همبند بر روی اپیتلیوم بوجود آمده باشد.

در مطالعه بر روی انسان به نظر می‌رسید که التیام زخم فک پایین (درمان با فنی توئین) در روز هفتم بهتر از خم فک بالا (شاهد) در روز دهم پس از جراحی بود. بعلاوه بیمار اظهار می‌کرد که میزان درد و سوزش پس از عمل لثه پایین (تحت درمان) به مراتب کمتر از هنگام عمل بر روی فک بالا (شاهد) بوده و از این لحاظ بیمار کاملاً راحتتر بوده و عمل جراحی را بهتر تحمل کرده است. تغذیه بیمار نیز پس از عمل فک پایین بهتر از زمان بعد از عمل فک بالا بوده است.

بحث

اثرات التیام بخش فنی توئین، قبلاً طی تحقیقات متعددی نشان داده شده بود. اولین یافته‌ها در مورد کاهش درد و التهاب بدنبال مصرف این دارو کاملاً بطور تصادفی بدست آمد.

در سال ۱۹۴۵ بادکین (Bodkin) متوجه اثر فنی توئین خوراکی بر کاهش ناراحتی و تسریع ترمیم زخمهای ناشی از خارش مقعد شد. در سال ۱۹۵۸، شاپیرو (Shapiro) متوجه شد که اعمال جراح لثه بر روی آن عده از بیمارانی که بنا بدلایلی غیر از صرع از فنی توئین استفاده میکردند با سرعت ترمیم بیشتر و مقدار درد کمتری همراه است. بدنبال این یافته تحقیقات گسترده ای انجام شد و محققان متوجه شدند که مصرف موضعی این دارو در تسریع ترمیم زخمهای پوستی، سوختگیهای درجه دو و بیماری پریودونتال نقش بسزایی دارد.

فنی توئین خالص قرار داده شد. سپس ناحیه با coe-pack پوشیده شد.

در روز هفتم و چهاردهم پس از عمل، بیمار برای تهیه نمونه از لثه‌ها و بررسی زخم و تعویض coe-pack مراجعه نمود.

نتیجه

بررسی میکروسکوپی نمونه‌های لثه حیوانات در روز چهارم پس از عمل جراحی، نشان داد که این بافت در گروه درمان شده با فنی توئین از بلوغ بیشتری برخوردار است. عروق خونی ناحیه متسع‌تر و کامل‌تر بودند و فیبروبلاستهای بافت همبندی از تمایز بیشتری نسبت به فیبروبلاستهای گروه کنترل برخوردار بودند. شاخص‌های آماسی از جمله ادم و تعداد سلولهای التهابی نیز در گروه تحت درمان با فنی توئین کمتر از گروه کنترل بود.

بررسی نمونه‌های تهیه شده در روز هفتم بعد از عمل نیز حاکی از تمایز بافتی بیشتر در گروه تحت درمان با فنی توئین بود. در این گروه عروق متسع‌تر بالغتر و دارای سلولهای اندوتلیال کاملاً کشیده‌ای بودند. فیبروبلاستها تبدیل به فیبروسیت شده بودند و تعداد الیاف کلاژن بافت همبند نیز، در مقایسه با گروه کنترل از افزایش واضحی برخوردار بود. در گروه کنترل بافت جوانه‌ای (granulation tissue) فعالتر با تمایز کمتر عروق جوانتر سلولهای در حال تقسیم و ادم و آماس بافت همبند بیشتری نسبت به گروه تحت درمان با فنی توئین مشاهده شد.

بلوغ اپیتلیوم نیز در گروه تحت درمان با فنی توئین بیشتر از گروه کنترل بود که این

زخم می‌شود^(۷). تحقیقات دیگر نشانگر اثر مثبت فنی توئین بر لیکن پلان (lichen planus) پوستی بود. مصرف سیستمیک و موضعی دارو در این بیماران باعث بهبودی ضایعات جلدی می‌شود احتمالاً فنی توئین با تعدیل سیستم ایمنی سلولی و کاهش مهاجرت گلبولهای سفید به محل ضایعه در بهبودی این ضایعات ایفای نقش می‌کند^(۸).

در کشور هند، مطالعاتی در مورد اثرات فنی توئین موضعی بر آبسه‌های شکمی صورت گرفت که در کلیه بیماران کاهش درد، التهاب و ترمیم سریع آبسه‌ها مشاهده شد^(۹).

در تحقیق حاضر اثر فنی توئین در ترمیم زخم‌های لته و تأثیرات دیگر آن از جمله کاهش درد و سوزش و تقلیل التهاب ناحیه نشان داده شد. این نتایج با یافته‌های سایر محققین مطابقت دارد^(۵ و ۱۰). این داروی ارزان قیمت و فراوان با تأثیر بر بافت همبند دارویی مؤثر در بهبود زخم لته بیماران است. با توجه به اثرات سودمند این دارو در ترمیم ضایعات دهانی، تأثیرات این دارو بر بهبود زخم‌های آفتی دهان از چند سال پیش تاکنون تحت بررسی است.

تحقیقات دیگری نیز بر روی مبتلایان به بیماری‌های recessive dystrophic epidermolysis losa و buljunctional epidermolysis bullosa انجام شد که مؤید تأثیر مثبت این دارو در کاهش تعداد تاولها و تسریع در ترمیم زخم‌های ایجاد شده بود^(۱۱،۱۰). در سال ۱۹۸۹ در طی جنگ ایران و عراق در هر دو کشور از فنی توئین به شکل موضعی بر روی زخم‌های ناشی از گلوله استفاده شد. تمامی این تحقیقات حاکی از اثرات خارق‌العاده این دارو در تسریع بهبود زخم‌ها کاهش درد بیماران و از همه مهمتر اثر ضد باکتریال آن بود^(۵ و ۶). یافته دیگر این بررسیها تأثیر بیشتر فنی توئین خالص نسبت به ملح سدیم فنی توئین بود. نداشتن هیچگونه عارضه جدی (بجز خارش) پس از مصرف موضعی فنی توئین خالص از مشخصه این دارو بحساب می‌آید به نظر می‌رسد که فنی توئین با تعدیل Ph ناحیه زخم و همچنین بهبود گردش خون ناحیه، اثرات ضد باکتریال خود را اعمال می‌کند^(۵). این دارو بر زخم‌های جذام مقاوم به درمان‌های معمولی مؤثر بوده و منجر به بهبودی نسبی تا کامل این

with topical phenytoin in wound healing in a war zone. *Military Medicine* 1989;15(4):178-80.

7. Bogaert H, Slateta B, Snachez E, Garcia B: Trophic leprosy ulcers: treatment with topical and systemic phenytoin. *Int J Dermatol* 1990;(2):156-7.
8. Bogaert H, Sanchez E: Lichen planus; treatment of thirty cases with systemic and topical phenytoin. *Int J Dermatol* 1990;(2): 157-8.
9. Lodha SC, Loiya ML, Vyas MCR, et al: Role of phenytoin in healing of large abcess cavities. *Br J Surg* 1991;186:105-8
10. Bauer EA, Cooper T, Tuckers DR, Esterly NB: Phenytoin therapy of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *N Engl J Med* 1980;303:776-81.
11. Jhonson L, Fine JD: Efficacy of systemic phebytoin in the treatment of junctional epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1988;124(9):1402-6.

منابع

1. Alfred Goodman, Gillman, Ral TW, Niels AS, Taylor P: *The pharmacological basis of therapeutics*. 8th ed. Maxwell Macmillan Pergamon, 1991:439-43.
2. Carranza FA (eds): *Glickmans: Clinical periodontology*. 7th ed. Saunders, 1990:130-4.
3. Stinnet E, Rodu B, Gnizzle WE: New development in understanding phenytoin induced gingival hyperplasia. *JADA* 1987; 114:814-6.
4. Drew HJ, Vogel R, Molofsky W, et al: Effect of folate on phenytoin hyperplasia. *J Clin Periodont* 1987;14:350.
5. Jamshidi AD, Modaghegh S, Salehian B, et al: Use of phenytoin in healing of war and nonwar wounds. A pilot study of 25 cases. *Int J Dermatol* 1989;28(5):347-9.
6. Shafik Goda Elzayat: Preliminary experiences

ABSTRACT

Reducing pain and enhancement of wound healing have several advantages. To study the therapeutic effect of phenytoin on gingival surgical wound healing, this study was conducted on 10 rats. After anesthesia, maxillary and mandibular flaps were made in 10 rats. Pure phenytoin powder was instilled into flaps of 5 animals. The remaining 5 rats were treated as control. Gingival biopsy performed on postoperative days 4 and 7. On the 4th day, in phenytoin-treated group, the granulation tissue was more active, and the edema and inflammation were lesser than those of control group. On the 7th day, the treatment group had more fibrosis, lesser edema, and

more pronounced epithelial maturation compared with the control group. The beneficial effect of topical phenytoin in reducing pain and burning sensation and enhanced wound healing after gingivectomy in a girl was shown.