

بررسی مقدماتی میزان اثر بخشی مخاط چسب آفتوژل در درمان زخم‌های آفتی مینور مخاط دهان

دکتر غلامرضا جهانشاهی^{*}، دکتر محسن صنیعی^۱

چکیده

مقدمه: اثر بخشی تریامسینولون در درمان علامتی آفت دهانی، در منابع پزشکی به عنوان بهترین درمان معرفی شده است. یکی از چالش‌های بزرگ دارو درمانی در تمام دنیا، طریقه دارو رسانی به بافت‌های هدف است و این‌که چگونه می‌توان از کمترین میزان دارو به بهترین نحو برای دسترسی به اندام آسیب دیده استفاده کرد. هدف از این پژوهش مقدماتی، تمرکز بر حداقل مقدار داروی لازم بر روی زخم آفتی مینور مخاط دهان و بررسی کارایی این روش بود.

مواد و روش‌ها: برای انجام این کار آزمایی بالینی مقدماتی (Pilot) دوسوکور، شکل جدید مخاط چسب با هدف دوگانه تمرکز دارو و پانسمان زخم آفت، طراحی و ساخته شد. با اضافه نمودن داروی تریامسینولون به پایه مخاط چسب آزمایش‌های بالینی بر روی ۴۰ بیمار بدون بیماری سیستمیک و یا سابقه مصرف دارو، انجام شد که تنها ۲۳ نفر از آنان در این مطالعه تا پایان، همکاری نمودند و نتایج قابل استنادی از ایشان دریافت شد. ۱۴ نفر دارو و ۹ نفر دارونما دریافت کردند. درد بیماران با شاخص VAS (Visual analogue scale) و قطر آفت بر حسب میلی‌متر اندازه‌گیری و نتایج توسط نرم‌افزار SPSS و آزمون آماری Mann-Whitney تجزیه و تحلیل شد ($\alpha = 0.05$).

یافته‌ها: در گروهی که دارو دریافت کرده بودند، ابعاد ضایعه ($p \text{ value} = 0.026$) و درد آفت ($p \text{ value} = 0.043$)، در جلسه دوم به صورت معنی‌دار کمتر از گروه دارونما بود. اما در جلسه سوم تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($p \text{ value} < 0.05$).

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج این پژوهش، اضافه نمودن تریامسینولون به پایه مخاط چسب، در کوتاه مدت اثر معنی‌داری نسبت به دارونما بر روی اندازه و میزان درد آفت دهان دارا است و می‌توان از این روش جهت کاهش درد و تسریع روند بهبودی آفت استفاده نمود.

کلید واژه‌ها: استئوماتیت، آفت، روش دوسوکور، اثر دارونما.

* دانشیار، عضو مرکز تحقیقات دندان پزشکی ترابی‌نژاد، گروه آسیب‌شناسی دهان، فک و صورت، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران. (مؤلف مسؤول)
jahanshahi@dnt.mui.ac.ir

۱: داروساز، اصفهان، ایران.

این مقاله در تاریخ ۹۰/۶/۲۳ به دفتر مجله رسیده، در تاریخ ۹۰/۹/۵ اصلاح شده و در تاریخ ۹۰/۹/۲۹ تأیید گردیده است.

مجله دانشکده دندان پزشکی اصفهان
۱۳۹۰، ویژه‌نامه ۷ (۵)، ۶۱۹ تا ۶۲۷

مقدمه

آفت دهان، بیماری است با اتیولوژی نامعلوم که هرچند تعدادی عوامل زمینه‌ساز را به عنوان علل احتمالی برای ایجاد آن بر شمرده‌اند اما بیشتر مواقع برای کنترل آن فقط می‌توان درمان علامتی انجام داد. (RAS یا Recurrent aphthous stomatitis) یا (RAU یا Recurrent aphthous ulcer) در واقع یک بیماری التهابی مزمن و تکرار شونده است [۱] که به صورت زخمی در مخاط دهان ظاهر شده و معمولاً در سطح داخل لب و گونه‌ها، لثه و زبان گسترش می‌یابد [۲، ۳]. و آن را بر حسب وضعیت بالینی ضایعات بیماران مبتلا، به سه گروه طبقه‌بندی نموده‌اند:

۱- آفت مینور: (۸۵-۸۰ درصد موارد) قطر آن ۱-۱۰ میلی‌متر است و پس از ۱۴-۱۰ روز بدون برج‌گذاشتن اسکار خود به خود بر طرف می‌شود.

۲- آفت ماژور: (۱۵-۱۰ درصد موارد) این بیماری همچنین بیماری ساتون (Sutton disease) هم نامیده می‌شود. قطر آن بیش از ۱۰ میلی‌متر است و پس از ۳۰-۱۰ روز یا بیشتر با برج‌گذاشتن اسکار بهبود می‌یابد.

۳- آفت هرپتی فرم (۱۰-۵ درصد موارد) متشکل از خوشه‌ای از زخم‌های کوچک بوده که ممکن است سرتاسر مخاط دهان را در برگیرند و پس از ۱۴-۱۰ روز بر طرف می‌شوند [۴].

نوع مینور آن شایع‌تر بوده و معمولاً در طی ۳-۴ روز اول بسیار دردناک است و سپس به صورت طبیعی درد آن کاهش می‌یابد و در طول ۱۴-۱۰ روز بدون برج‌گذاشتن اسکار، خود به خود برطرف می‌شود [۴-۶].

این مطالعه بر روی نوع مینور صورت گرفته است بنابراین هرگاه به کلمه آفت اشاره می‌شود نوع مینور آن می‌باشد.

قبل از این‌که آفت آشکار شود حالت سوزن سوزن و گرم شدن در محل آن احساس می‌شود. و پس از ۲۴-۶ ساعت، به صورت یک زخم کوچک و گرد به قطر ۳-۹ میلی‌متر ملتهب و قرمز آشکار می‌گردد. قبلاً چنین پیش‌بینی می‌شد که آفت، منشأ ویروس یا باکتریایی داشته باشد. اما این تصور با نتایج کشت میکروبی، آزمایش‌های سرولوژی، مطالعات سیتوپاتولوژی یا میکروسکوپ الکترونی تأیید نشده است [۷]. به نظر می‌رسد فاکتورهای ژنتیکی، عامل بسیار مهمی در بروز بیماری RAS

باشد چرا که در بیماران با سابقه خانوادگی این بیماری بسیار شایع است.

تخمین زده می‌شود که ۱۵ تا ۲۰ درصد جمعیت به آفت دهان مبتلا می‌شوند و تقریباً در ۲ درصد موارد، حالت وخیم و بسیار دردناکی می‌یابد. وقوع آن در بچه‌ها حتی تا ۴۰ درصد نیز گزارش شده است.

از علل زمینه‌ساز ایجاد کننده بیماری به غیر از عامل ارث، اختلالات خونی و نقایص ایمنی نیز ذکر شده‌اند. سایر فاکتورهای مؤثر در این بیماری عبارتند از: تروما، استرس، اضطراب و حساسیت غذایی [۸، ۹].

تاکنون مطالعات زیادی برای روشن نمودن ساز و کار منجر به پیدایش این عارضه صورت گرفته است. اما تمامی این تلاش‌ها برای رسیدن به درمانی اتیولوژیک هنوز ثمربخش نبوده‌اند و با توجه به گستردگی بسیار فراوان این بیماری در جوامع مختلف و عدم وجود درمانی قاطع و تمام کننده، لازم است تحقیق و مطالعه تا به دست آوردن نتیجه درمانی مطلوب ادامه داشته باشد. از این رو در این مطالعه روشی که بیشترین تراکم دارو و در نتیجه حداقل مقدار دارو در مجاورت زخم را ایجاد می‌نماید، به عنوان درمانی علامتی با کمترین عوارض جانبی احتمالی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

کارآزمایی بالینی پس از ثبت در مرکز کار آزمایی بالینی ایران به شماره IRCT201111057999N1 به صورت دوسوکورو آینده‌نگر (Cohort) در فاصله زمانی تیر ماه ۱۳۸۸ تا بهمن ماه ۱۳۸۹ انجام شد. روش نمونه‌گیری آسان و به صورت غیر تصادفی در مورد بیماران مراجعه کننده به کلینیک دندان پزشکی قایدی، وابسته به دانشکده دندان پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به کار گرفته شد.

معیارهای ورود به مطالعه:

- ۱- وجود آفت مینور در فرد.
- ۲- اطمینان از رضایت بیمار و تکمیل فرم رضایت توسط شخص بیمار، برای این منظور مجوز چهل و دومین جلسه کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مورخ ۱۳۸۸/۳/۱۷ اخذ شد

۵- روزانه ۴ بار این عمل تکرار شود.

پس از ثبت نتایج در دوره‌های زمانی مختلف از بیمارانی که تا پایان در این مطالعه شرکت داشتند، آزمون Mann-Whitney برای آنالیز داده‌ها انجام شد.

هدف کلی در این پژوهش، تعیین و مقایسه شاخص‌های بهبود آفت با استفاده از دارو و دارونما بود و در این راستا تعیین میانگین زمان بهبودی و میزان درد بر اساس شاخص VAS (Visual analogue scale) و قطر ضایعه بر حسب میلی‌متر در گروه دارو و دارونما، پارامترهایی بودند که برای انجام این مقایسه مورد توجه قرار گرفتند.

در این بررسی با این فرض که استفاده از مخاط چسب در کاهش مدت زمان بهبودی و قطر زخم آفت مؤثر است، نوعی مخاط چسب به کار گرفته شد که قبلاً هرگز چنین فرمی از دارو در ایران استفاده نشده بود. لازم به توضیح است که شاخص VAS از میزان صفر تا ده می‌باشد و در واقع شاخصی برای بیان میزان درد آفت در نظر گرفته شد و با توجه به میزان دردی که بیمار احساس می‌کند باید اعداد بین ۰ تا ۱۰ را در ستون مربوطه مشخص کند. عدد ۱۰ بیانگر بیشترین درد، عدد صفر بیانگر عدم احساس درد می‌باشد که توسط متخصص در زمان مراجعه بیمار در هر جلسه کنترل گردید.

پس از تهیه فرمولاسیون، بسته‌بندی و کد گذاری دارو به قسمی که تشخیص دارو و دارونما از یکدیگر امکان‌پذیر نبود، در اختیار کلینیسین قرار گرفت و به صورت کاملاً اتفاقی در اختیار بیماران قرار داد شد.

جلسه اول هر بیمار به انتخاب خود شخص بود که زمان مراجعه اول محسوب می‌شود، در این زمان چنانچه بیمار شرایط ورود به مطالعه را احراز می‌نمود، پس از کسب رضایت بیمار، دریافت دارو و توضیح طریقه مصرف (که بر روی بسته‌بندی دارو نیز درج شده بود) میزان درد و قطر زخم آفت توسط کلینیسین اندازه‌گیری شد.

پس از این مرحله، با توجه به روند طبیعی سیر بیماری در جهت بهبود خود به خود در طی ۷ تا ۱۰ روز از بیماران خواسته شد که به صورت منظم در جلسات دوم و سوم به صورت سه روز در میان مراجعه نمایند.

و توجه کلیه بیماران در مورد این که ممکن است دارو یا دارونما دریافت نمایند و بیمار می‌تواند در هر مرحله‌ای از پژوهش از مطالعه خارج شود انجام گردید و پس از دریافت موافقت کتبی بیماران، دارو به ایشان تحویل داده شد.

۳- دامنه سنی بین ۲۰ تا ۴۰ سال.

۴- فقدان وجود بیماری‌های سیستمیک زمینه‌ساز پیدایش آفت مانند اوبیتامینوز یا آنمی.

۳- پس از تکمیل فرم رضایت، تشخیص ورود یا خروج بیمار از مطالعه توسط دندان‌پزشک متخصص تعیین گردید. بدیهی است در صورت عدم احراز هر یک از شرایط فوق بیمار برای مطالعه در نظر گرفته نشد.

بسته‌بندی مخاط چسب مشتمل بر ۲۵ برچسب، که هر یک به صورت لایه‌ای نازک و شفاف، انعطاف‌پذیر به ابعاد 1 cm^2 و به قطر کمتر از ۱ میلی‌متر است. این ترکیب به قسمی تهیه شده که هر برچسب محتوی ۱ میلی‌گرم تریامسینولون است و مستقیماً بر روی آفت چسبانده می‌شود.

پایه اصلی فرمولاسیون آن گلسیرین است که در آزمایشگاه شخصی همکار داروساز طرح ساخته شد و روش ساخت و آماده‌سازی آن در اداره کل ثبت شرکت‌ها و مالکیت صنعتی به شماره ۵۶۳۵۷ ثبت و محفوظ می‌باشد. این ماده از گلسیرین، کربوکسی متیل سلولز، آب و تریامسینولون ساخته شده است. تریامسینولون در آب دی‌یونیزه حل می‌شود و با گلسیرین و کربوکسی متیل سلولز مخلوط می‌گردد. البته در مراحل بعدی ۹۵ درصد آب موجود در فرمولاسیون تبخیر و فرآورده نهایی به صورت انعطاف‌پذیر و چسبنده به مخاط مرطوب دهان، تهیه می‌شود.

دستورالعمل نحوه استفاده از دارو که به بیماران آموزش داده می‌شد به این نحو بود:

۱- ابتدا بسته‌بندی دارو را باز کنید.

۲- یکی از برچسب‌ها را برداشته و با احتیاط روی آفت قرار دهید.

۳- روی آن را با بزاق دهان مرطوب کنید. آفتوزل به راحتی روی آفت می‌چسبد.

۴- به مدت ۳۰-۲۵ دقیقه برچسب در محل آفت بماند و سپس باقی‌مانده آن خارج شود (بلعیده شدن دارو بلامانع است).

صادق می‌باشد.

نتایج جلسه دوم مراجعه بیماران:

پس از دریافت دارو به مدت ۳ روز، در جلسه دوم مراجعه بیماران میزان درد ($p \text{ value} = ۰/۰۳۴$) و قطر زخم ($p \text{ value} = ۰/۰۲۶$) در گروهی که دارو دریافت کرده بودند به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود. بنابراین، مصرف دارو از جلسه اول تا دوم باعث کاهش درد و قطر زخم آفت شده بود.

نتایج جلسه سوم مراجعه بیماران:

ادامه درمان در کلیه بیمارانی که دارو دریافت کرده باعث کاهش درد به صفر و بیمارانی که دارونما دریافت کرده بودند، نزدیک به صفر بود (جدول ۲).

جدول ۲. نتایج به دست آمده از بررسی میزان درد

میزان درد در جلسه سوم	میزان درد در جلسه دوم	میزان درد در جلسه اول	خانم	آقا
۰	۰	۷	*	
	۰	۱	*	
۰	۱	۸	*	
	۲	۴	*	
۰	۱	۵	*	
۰	۱	۸	*	دارو
۰	۰	۵	*	
۰	۰	۵	*	
۰	۰	۰	*	
۰	۰	۱	*	
	۰	۳	*	
	۰	۲	*	
۰	۱	۲	*	
	۰	۱	*	
۰	۳	۳	*	
	۵	۳	*	
۰	۲	۷	*	
۱	۰	۲	*	
۱	۱	۵	*	دارونما
۰	۳	۵	*	
۰	۳	۱۰	*	
	۲	۲	*	
۰	۲	۲	*	

در این پژوهش ۴۰ بیمار شرکت نمودند که ۱۷ نفر فقط در جلسه اول حضور داشته و در جلسات بعد احتمالاً به علت بعد مسافت و یا دلایل شخصی دیگر (با توجه به این که ۱۱ نفر از افرادی که دارونما دریافت کرده بودند در جلسه دوم مراجعه نکرده‌اند، این احتمال وجود دارد که به علت عدم احساس بهبود، نیازی به همکاری احساس نکرده‌اند) حاضر نشدند. بنابراین تحقیق با ۲۳ نفر انجام شد که ۱۳ نفر زن بودند، از این افراد، ۱۴ نفر دارو و ۹ نفر دارونما دریافت نمودند (جدول ۱).

جدول ۱. فراوانی بیماران دریافت کننده دارو و دارونما بر حسب جنس

گروه	مرد	زن	جمع
دارو	۶	۸	۱۴
دارونما	۴۳	۵۷	۱۰۰
	۴	۵	۹
	۴۴	۵۶	۱۰۰

یافته‌ها

پس از انجام مطالعه و اندازه‌گیری درد و قطر آفت در جلسات سه‌گانه، پرونده هر بیمار بسته و نتایج در نرم‌افزار SPSS مورد بررسی قرار گرفت.

صحت تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط متخصص آمار همکار طرح مورد ارزیابی قرار گرفت.

قبل از انجام تحقیق، پیش‌بینی می‌شد که نتایج در دو گروه به هم نزدیک باشد و دلیل آن وجود مقادیر زیاد گلسیرین در پایه مخاط چسب است که اثرات خفیف بی‌حس‌کنندگی بافت مخاطی را دارد. همچنین انتظار می‌رفت پانسمان و پوشش زخم به وسیله مخاط چسب نتایج دو گروه را به هم نزدیک نماید.

اطلاعات جمع‌آوری شده در این پژوهش که بیش از یک و نیم سال به طول انجامید در مجموع به شرح زیر می‌باشد:

نتایج جلسه اول مراجعه بیماران:

بین میزان درد در دو گروه دریافت کننده دارو و دارونما در زمان شروع مطالعه، اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. که این امر بدیهی است چون هنوز هیچ درمانی آغاز نشده و فقط معاینه اولیه بر روی بیماران انجام شده بود.

همچنین قطر آفت اندازه‌گیری شده در دو گروه، یکسان بوده و تفاوت معنی‌دار وجود نداشت که دلیل فوق در این مورد نیز

و این اختلاف در کاهش قطر آفت نیز در گروه دریافت کننده دارو و دارونما به حداقل رسید به طوری که تفاوت معنی داری بین این دو به دست نیامد.

نتایج حاصل از بررسی درد در بیماران به صورت زیر می باشد (جدول ۲).

همان گونه که در جدول مشخص است حتی در افرادی که دارونما دریافت کرده اند میزان درد، کاهش قابل توجهی نشان می داد.

در جدول ۳ مقایسه بین دو گروه علاوه بر درد شامل تغییرات قطر زخم نیز می باشد.

آزمون Mann-Whitney نشان داد که:

۱- میانگین درد در جلسه اول در دو گروه آفتوژل و دارونما تفاوت معنی دار نداشت ($p \text{ value} = 0/802$).

۲- میانگین درد در جلسه دوم در دو گروه آفتوژل و دارونما تفاوت معنی دار داشت ($p \text{ value} = 0/043$).

۳- میانگین درد در جلسه سوم در دو گروه آفتوژل و دارونما تفاوت معنی دار نداشت ($p \text{ value} = 0/088$).

۴- میانگین قطر آفت در جلسه اول در دو گروه آفتوژل و دارونما تفاوت معنی دار نداشت ($p \text{ value} = 0/328$).

۵- میانگین قطر آفت در جلسه دوم در دو گروه آفتوژل و دارونما تفاوت معنی دار داشت ($p \text{ value} = 0/026$).

یکی دیگر از نکات جنبی اما در عین حال مهم، نظر بیماران در مورد فرم دارو از لحاظ راحتی مصرف و باقی ماندن دارو در مجاور زخم، طعم و بوی دارو می باشد. در این مورد بیماران مورد پرسش قرار گرفتند. ۱۵ نفر در این نظرسنجی شرکت کردند. نظرات ایشان به شرح زیر است (جدول ۴):

جدول ۳. نتایج آزمون Mann-Whitney برای مقایسه اثر دارو و دارونما در کاهش درد و اندازه آفت

قطر آفت - جلسه ۱	قطر آفت - جلسه ۲	درد - جلسه ۱	درد - جلسه ۲	درد - جلسه ۳	
۳/۴۲۳۱	۱/۷۶۹۲	۴/۴۶۱۵	۰/۸۴۶۲	۰/۰۰۰	میانگین
۱۳	۱۳	۱۳	۱۳	۱۱	تعداد
۱/۳۲۰۴۵	۱/۷۳۹۴۴	۲/۸۱۷۰۷	۱/۳۴۴۵۰	۰/۰۰۰	انحراف معیار
۴/۲۰۰۰	۳/۴۰۰۰	۴/۷۰۰۰	۲/۱۰۰۰	۰/۲۵۰۰	میانگین
۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	۸	تعداد
۱/۹۳۲۱۸	۱/۴۲۹۸۴	۲/۸۳۰۳۹	۱/۵۲۳۸۸	۰/۴۶۲۹۱	انحراف معیار
۳/۷۶۰۹	۲/۴۷۸۳	۴/۵۶۵۲	۱/۳۹۱۳	۰/۱۰۵۳	میانگین
۲۳	۲۳	۲۳	۲۳	۱۹	تعداد
۱/۶۲۲۷۸	۱/۷۸۰۴۴	۲/۷۶۰۵۳	۱/۵۲۹۶۸	۰/۳۱۵۳۰	انحراف معیار
۰/۳۲۸	۰/۰۲۶	۰/۰۸۰۲	۰/۰۴۳	۰/۰۸۸	p value

جدول ۴. میزان رضایت بیماران از داروی مصرفی

فراوانی	خیلی خوب	خوب	متوسط	ناخوشایند	جمع
افراد	۱	۱۰	۱	۳	۱۵
درصد	۷	۶۶	۷	۲۰	۱۰۰

بحث

هرچند این مطالعه مقدماتی بر مبنای درمان علامتی آفت صورت گرفت اما مطالعات بسیاری جهت روشن نمودن فیزیوپاتولوژی پیدایش زخم آفتی تاکنون صورت گرفته که همه آن‌ها در جهت رسیدن به درمانی اتیولوژیک بوده‌اند. چنانچه در این رابطه روشن شده است که در بیماران مبتلا به RAS تعداد سلول‌های لنفوسیت سیٹوتوکسیک CD8+ افزایش و سلول‌های کمک کننده CD4+ در خون کاهش را نشان می‌دهند ۱۰. نشان داده شده که در ضایعات آفت، سطح اینترفرون گاما، تومورنکروزیس فاکتور آلفا و اینترلوکین ۲، ۴، ۵ افزایش نشان می‌دهند [۱۱]. در یک مطالعه ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان مانند A, C, E در بزاق و سرم افراد آفتی اندازه گرفته شد مقدار این ویتامین‌ها در بزاق و سرم بیماران با زخم‌های آفتی نسبت به افراد سالم کاهش یافته بود [۱۲]. مطالعات از این دست بسیار هستند اما هنوز درمان‌های تجربی و علامتی جایگاه و کاربرد خود را حفظ کرده‌اند. هرچند معمولاً این نوع از درمان‌ها بدون عارضه نیستند در این‌جا جهت اجتناب از طولانی شدن کلام به طور فهرست‌وار به مواردی از آن‌ها اشاره و در صورت تشابه فقط از نظر شکل دارویی، نه میزان اثر بخشی مقایسه انجام می‌شود.

درمان تیپیک RAU استفاده از انواع ضد التهاب‌ها می‌باشد و داروهای تنظیم کننده ایمنی نیز به ندرت و در موارد وخیم کاربرد دارند.

استفاده موضعی از کورتیکواستروئید قوی ۴-۲ بار در روز باعث کوتاه شدن زمان بهبود RAS می‌گردد. مخصوصاً اگر در مراحل اولیه استفاده شود. استروئیدهای موضعی نسبت به مصرف سیستمیک ارجحیت دارند. در عین حال مصرف کورتیکواستروئیدها احتمال بروز کاندیدیازیس و سایر عفونت‌های ثانویه را افزایش می‌دهند. اما در پژوهش حاضر به علت میزان ناچیز دارو و تمرکز آن در مجاورت زخم در هیچ یک از بیماران عفونت قارچی مشاهده نگردید و لزومی نیز به تجویز پروپیلاکسی داروی ضد قارچ احساس نشد. این خود می‌تواند یکی از مزایای استفاده از این روش باشد. البته ژل کورتیکواستروئید بهتر از کرم یا پماد به آفت می‌چسبد به طوری که در صورت استفاده از اورابیس مدت اثر بخشی آن افزایش می‌یابد. که این خود یکی از داروهای شایع در درمان آفت مینور

در ایران می‌باشد [۱۳، ۱۲].

مخاط چسب آملکوسانوکس (Amlexanox paste 5%) که به صورت قرص دهان چسب در بعضی کشورها وجود دارد به خوبی درد آفت را کاهش می‌دهد [۱۵-۱۳]. در بیمارانی که به طور مرتب زخم‌های دهانی تکرار می‌شود قرار دادن یک نوبت از این دارو در زمان سوزش اولیه قبل از تشکیل آفت کمک آشکاری به مهار بیماری می‌نماید [۱۶].

اما در پژوهش حاضر همه بیماران زمانی مراجعه کرده بودند که زخم آفت به طور کامل تشکیل شده بود و بنابراین این موضوع قابل بررسی نبود.

مهار کننده‌های متالوپرتهیناز شامل تتراسیکلین، داکسی‌سیکلین و مینوسیکلین نیز در درمان RAS کاربرد دارند. داکسی‌سیکلین به صورت هیدروژل و مینوسیکلین به صورت محلول دهان‌شویه ۲ درصد [۱۷] به طور قابل ملاحظه‌ای باعث بهبود آفت و کاهش درد می‌گردند و مقادیر ناچیز دوز مصرفی دارو مانع از جذب سیستمیک و تغییر فلور دهان می‌گردد [۱۸]. این دسته دارویی نباید در زنان باردار و اطفال استفاده شود. با توجه به نوع متفاوت و مقدار کم داروی به کار رفته در مخاط چسب به نظر نمی‌رسد که جذب سیستمیک آن برای زنان باردار و یا اطفال ضرری داشته باشد.

از دیگر درمان‌های علامتی، استفاده از بی‌حس کننده‌ها و مواد پانسمان کننده است که معمولاً زمانی استفاده می‌شوند که آفت کوچک و تعداد آن محدود باشد که جهت کاهش درد و تسهیل در غذا خوردن کاربرد دارد. بنزوکائین معمول‌ترین بی‌حس کننده موضعی است که به صورت موقت باعث کاهش درد می‌شود و موقع لزوم (قبل از غذا) با پنبه روی موضع قرار می‌گیرد. فرآورده‌های متنوعی با غلظت ۴/۶ درصد تا ۲۰ درصد بنزوکائین به صورت (Over the counter یا OTC) یا بدون نیاز به نسخه در کشورهای مختلف وجود دارد از جمله Anbesol، Kank- A، Hurricaine liquid and gel، Oralief، Orabase B، Tanac، Senso- grad، Zilactin و B البته مقادیر زیاد بنزوکائین ممکن است منجر به سمیت نرونی شود. ژل لیدوکائین هم کاربرد دارد، البته در اطفال خطر ایجاد مسمومیت برای آن ذکر شده است. مخاط چسب پژوهش حاضر (بدون در نظر گرفتن گلیسرین که دارای اثرات خفیف بی‌حس

کنندگی است) فاقد مواد بی‌حس کننده بود، با این پیش‌فرض که پوشاندن زخم خود به تنهایی القا اثرات تسکینی نیز خواهد داشت که در طی مطالعه مشخص شد که حتی دارونما با اثر پوشاندگی خود سبب کاهش احساس درد شده بود به طوری که در ویزیت سوم تفاوت محسوسی با دارو از این حیث مشاهده نشد.

یکی دیگر از داروهای رایج در ایران استفاده از دیفن‌هیدرامین به صورت دهان‌شویه یا مصرف موضعی با پنبه و نیز ترکیب ۵۰:۵۰ با سوسپانسیون منیزیم هیدروکساید است که در کاهش درد مؤثر است. واضح است که استفاده از مخاط چسب به مراتب راحت‌تر از آن می‌باشد [۱۹].

اخیراً فرم جدیدی از مخاط چسب (Canker cover) به بازار دارویی در خارج از کشور معرفی شده که نمک منیزیم و افشردۀ لیمو آزاد می‌کند که باعث پوشش آفت و کاهش درد می‌گردد [۲۰]. فرآورده (Debacterol Canker Sore Pain Relief) که در آمریکا فقط با تجویز پزشک و فرآورده (Hyben X) که در اروپا به صورت OTC به فروش می‌رسد و در ایران به نام (ORALMEDIC) وجود دارد به صورت تک دوز درمانی کاربرد دارد [۲۱]. و به روش خشک کردن، تغییر ماهیت و انعقاد زخم عمل می‌کنند [۲۲].

مخاط چسب شیرین‌بیان در اصفهان با نام تجاری (Licorice) موجود است که باعث پانسمن و کاهش درد آفت می‌گردد [۲۳]. مقایسه آن با مخاط چسب حاوی کورتیکواستروئید می‌تواند زمینه‌ای برای تحقیقات بعدی باشد.

ژل پلی‌ونیل پیرولیدون و سدیم هیالورونات نیز با نام تجاری (Gelclair) که در زخم‌های ناشی از شیمی‌درمانی و پرتودرمانی کاربرد دارد گاهی در آفت‌های وخیم (Major) و دردناک به کار می‌رود [۲۴]. اما چون مطالعه فعلی بر روی شکل مینور آفت می‌باشد، نمی‌توان نتایج را مقایسه نمود.

مطالعات بسیار دیگری در زمینه درمان آفت انجام شده‌اند از قبیل استفاده از داروهای خوراکی مختلف و یا اصلاح رژیم غذایی با حذف و یا اضافه نمودن پاره‌ای از املاح و یا ویتامین‌ها [۲۵، ۲۶]؛ اما به علت عدم تشابه با مطالعه فعلی و غیر قابل مقایسه بودن از ذکر آن‌ها خودداری می‌شود. همان‌طور که از مطالب فوق مشخص می‌گردد تاکنون مطالعات گسترده‌ای در

راستای پیدا نمودن راهی برای حداقل کنترل آفت حتی به صورت علامتی صورت گرفته است که در بیشتر آن‌ها اولین هدف دارو درمانی در بیماران مبتلا به آفت دهان کاهش درد، بازگشت به تغذیه طبیعی، حتی بهبودی کامل و جلوگیری از تکرار تشکیل آفت بوده است؛ حتی اخیراً توجه به مخاط چسب‌های تهیه شده با فن‌آوری‌های پیشرفته مورد توجه قرار گرفته‌اند، از جمله مخاط چسب‌هایی متشکل از چندین لایه برای آزاد کردن داروهای با وزن مولکولی متفاوت [۲۷]. در اغلب موارد پیشنهاد شده که در آفت مینور بهتر است قبل از بروز بیماری درمان انجام شود. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که استفاده از دهان چسب می‌تواند یک راه آسان و مؤثر در کنترل این بیماری باشد، حتی پانسمن و پوشاندن زخم به تنهایی بدون استفاده از دارو نیز در کاهش درد و تسریع روند بهبودی مؤثر بود چنان‌چه در جلسه سوم معاینه هم به خاطر روند طبیعی سیر زخم آفت که معمولاً بعد از این مدت رو به بهبودی می‌رود و هم بخاطر پوشش زخم اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. اما در شروع مطالعه کاربرد مخاط چسب اثرات مثبت خود را آشکار کرد، به ویژه پذیرش بیماران (رضایت‌مندی بالای ۷۰ درصد) (جدول ۳) از بابت این که آفت نیز مانند هر زخمی نیاز به پانسمن دارد یکی دیگر از نکات مثبت استفاده از مخاط چسب می‌باشد.

در خاتمه از آن‌جا که پژوهش حاضر یک بررسی مقدماتی (Pilot) است بنابراین پیشنهاد می‌شود که مطالعه‌ای حتمی‌المقدور با حجم نمونه بزرگ‌تری انجام شود و امیدواریم که با این روش بتوان بسیاری از داروها را در مجاورت بافت مخاطی آزاد نمود. شاید انجام این پژوهش، قدمی اولیه‌ای است برای اثبات کاربردی بودن این روش و راه را برای تولید محصولات متنوع دارویی به این شکل هموار نماید.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج این کارآزمایی، اضافه نمودن تریامسینولون به پایه مخاط چسب، در کوتاه مدت اثر معنی‌داری نسبت به دارونما بر روی قطر و میزان درد آفت دهان دارا می‌باشد و می‌توان از این روش جهت کاهش درد و تسریع روند بهبودی استفاده نمود.

References

1. Ship JA. Recurrent aphthous stomatitis. An update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81(2): 141-7.
2. Stone OJ. Aphthous stomatitis (canker sores): a consequence of high oral submucosal viscosity (the role of extracellular matrix and the possible role of lectins). *Med Hypotheses* 1991; 36(4): 341-4.
3. Porter SR, Hegarty A, Kaliakatsou F, Hodgson TA, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis. *Clinics in Dermatology* 2000; 18(5): 569-78.
4. Porter SR, Scully C, Pedersen A. Recurrent aphthous stomatitis. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9(3): 306-21.
5. Vincent SD, Lilly GE. Clinical, historic, and therapeutic features of aphthous stomatitis. Literature review and open clinical trial employing steroids. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74(1): 79-86.
6. Jahanshahi GH. A guide book for differential diagnosis of oral lesions. 3rd ed. Isfahan: Isfahan University of Medical Sciences; 2006.
7. Tavangar A. Formulation and effect of Golnar herbal medicine on healing of oral recurrent Aphthous ulcers. [Thesis]. Isfahan: School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences 2009.
8. Burket LW, Greenberg MS, Glick MS. Burket's oral medicine. 10th ed. Hamilton: BC. Decker; 2003.
9. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc* 2003; 134(2): 200-7.
10. Bachtiar EW, Cornain S, Siregar B, Raharjo TW. Decreased CD4+/CD8+ ratio in major type of recurrent aphthous ulcers: comparing major to minor types of ulcers. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1998; 16(2-3): 75-9.
11. Buno IJ, Huff JC, Weston WL, Cook DT, Brice SL. Elevated levels of interferon gamma, tumor necrosis factor alpha, interleukins 2, 4, and 5, but not interleukin 10, are present in recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1998; 134(7): 827-31.
12. Holbrook WP, Kristmundsdottir T, Loftsson T. Aqueous hydrocortisone mouthwash solution: clinical evaluation. *Acta Odontol Scand* 1998; 56(3): 157-60.
13. Bell J. Amlexanox for the treatment of recurrent aphthous ulcers. *Clin Drug Investig* 2005; 25(9): 555-66.
14. Greer RO, Jr., Lindenmuth JE, Juarez T, Khandwala A. A double-blind study of topically applied 5% amlexanox in the treatment of aphthous ulcers. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51(3): 243-8.
15. Khandwala A, Van Inwegen RG, Alfano MC. 5% amlexanox oral paste, a new treatment for recurrent minor aphthous ulcers: I. Clinical demonstration of acceleration of healing and resolution of pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83(2): 222-30.
16. Murray B, McGuinness N, Biagioni P, Hyland P, Lamey PJ. A comparative study of the efficacy of Aphtheal in the management of recurrent minor aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 2005; 34(7): 413-9.
17. Gorsky M, Epstein J, Raviv A, Yaniv R, Truelove E. Topical minocycline for managing symptoms of recurrent aphthous stomatitis. *Spec Care Dentist* 2008; 28(1): 27-31.
18. Skulason S, Holbrook WP, Kristmundsdottir T. Clinical assessment of the effect of a matrix metalloproteinase inhibitor on aphthous ulcers. *Acta Odontol Scand* 2009; 67(1): 25-9.
19. Burgess JA, van der Ven PF, Martin M, Sherman J, Haley J. Review of over-the-counter treatments for aphthous ulceration and results from use of a dissolving oral patch containing glycyrrhiza complex herbal extract. *J Contemp Dent Pract* 2008; 9(3): 88-98.
20. Mizrahi B, Golenser J, Wolnerman JS, Domb AJ. Adhesive tablet effective for treating canker sores in humans. *J Pharm Sci* 2004; 93(12): 2927-35.
21. Porter SR, Al-Johani K, Fedele S, Moles DR. Randomised controlled trial of the efficacy of HybenX in the symptomatic treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2009; 15(2): 155-61.
22. Rhodus NL, Bereuter J. An evaluation of a chemical cautery agent and an anti-inflammatory ointment for the treatment of recurrent aphthous stomatitis: a pilot study. *Quintessence Int* 1998; 29(12): 769-73.
23. Moghadamnia AA, Motalebnejad M, Khanian M. The efficacy of the bioadhesive patches containing licorice extract in the management of recurrent aphthous stomatitis. *Phytother Res* 2009; 23(2): 246-50.
24. Buchsel PC. Polyvinylpyrrolidone-sodium hyaluronate gel (Gelclair): a bioadherent oral gel for the treatment of oral mucositis and other painful oral lesions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4(11): 1449-54.
25. Sharquie KE, Najim RA, Al-Hayani RK, Al-Nuaimy AA, Maroof DM. The therapeutic and prophylactic role of oral zinc sulfate in management of recurrent aphthous stomatitis (ras) in comparison with dapsone. *Saudi Med J* 2008; 29(5): 734-8.
26. Volkov I, Rudoy I, Freud T, Sardal G, Naimer S, Peleg R, et al. Effectiveness of vitamin B12 in treating recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Board Fam Med* 2009; 22(1): 9-16.
27. Rao S, Song Y, Peddie F, Evans AM. A novel tri-layered buccal mucoadhesive patch for drug delivery: assessment of nicotine delivery. *J Pharm Pharmacol* 2011; 63(6): 794-9.

A pilot study to evaluate the efficacy of mucoadhesive (Aphtogel) in the treatment of oral minor aphthous ulcers

Gholamreza Jahanshahi*, Mohsen Saniei

Abstract

Introduction: Triamcinolone has been introduced as the treatment of choice in symptomatic treatment of oral aphthous ulcers in the medical literature. One of the major challenges in drug therapy all over the world is how to deliver the drug to target tissues, and how to best deliver minimal amounts of the drug to the injured organ. The aim of this pilot study was to determine minimum dose of the required drug effective on the oral minor aphthous ulcers and evaluate its effectiveness.

Materials and Methods: In this double-blind pilot clinical trial, a new form of mucoadhesive with the dual aim of dressing of and concentration of the drug on the aphthous ulcers was designed and manufactured by adding triamcinolone to mucoadhesive base. The drug was applied to 40 patients with no systemic conditions or previous drug therapy. Only 23 of the patients cooperated during the whole trial and could provide documented data. Fourteen patients received the drug and 9 received a placebo. Pain severity was evaluated by VAS scale and maximum diameters of ulcers were measured in millimeter. Data were analyzed by SPSS software and Mann-Whitney test ($\alpha = 0.05$).

Results: In patients who received the drug the diameter (p value = 0.026) and pain severity (p value = 0.043) were significantly less during the second appointment in comparison with the patients receiving placebo. However, during the third appointment there were no significant differences between the two groups (p value < 0.05).

Conclusion: According to the results of this pilot clinical trial, addition of triamcinolone to the base of mucoadhesive has a significant effect on diminishing pain severity and diameter of oral ulcers in the short term in comparison to placebo and this approach can effectively be used to decrease pain severity accelerate ulcer healing.

Key words: Aphthous, Double-blind method, Placebo effect, Stomatitis.

Received: 14 Sep, 2011

Accepted: 20 Dec, 2011

Address: Associate Professor, Torabinejad Dental Research Center, Department of Oral and Maxillofacial Pathology, School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Email: jahanshahi@dnt.mui.ac.ir

Journal of Isfahan Dental School 2012; Special Issue 7 (5): 619-627.