

بررسی اثر درمانی آنتروکینون بر آفت مینور دهان

دکتر حسن حسین پور جاجرم^۱ - دکتر سیدعلی بنی هاشم راد^۲ - دکتر سیدجواد میردامادی^۳

۱- دانشیار گروه آموزشی بیماریهی دهان و تشخیص دانشکده و مرکز تحقیقات دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد.

۲- استادیار گروه آموزشی پرودنتیکس دانشکده و مرکز تحقیقات دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد.

۳- استادیار گروه آموزشی فارماسوتیک دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد.

چکیده

زمینه و هدف: آفت دهان به وسیله زخمهای منفرد یا متعدد دردناک و عودکننده مشخص می شود. در این مطالعه آنتروکینون (Antrokinon) یک ترکیب گیاهی با خاصیت ضد التهابی است که در درمان ضایعات پوستی و زخمهای ناشی از سوختگی مورد استفاده قرار گرفته است. هدف از این مطالعه ارزیابی اثرات درمانی آنتروکینون بر زخمهای آفتی دهان می باشد.

روش بررسی: در این مطالعه که یک کارآزمایی بالینی است اثرات درمانی آنتروکینون در مقایسه با دارونما (پلاسبو) نزد هشتاد نفر از مراجعان به دانشکده دندانپزشکی مشهد که مبتلا به آفت دهانی بودند بررسی شد. روش مطالعه دوسو-کور بود. دارو و دارونما از نظر رنگ کاملاً مشابه و به شکل قطره و درون ظروف پنج میلی لیتری قرار داشتند. دارو و دارونما چهار بار در روز به فواصل منظم هر بار پنج قطره مخلوط با پنج سی سی آب به صورت دهان شویه استفاده شد. آنالیز آماری با استفاده از تست Mann-Withney صورت گرفت. یافته ها: نتایج نشان داد که دارو به طور قابل ملاحظه ای نسبت به دارونما بر طول زمان بهبودی زخم تأثیر مثبت دارد و کاهش چشمگیری در طول مدت بالینی زخم بعد از استفاده از داور در مقایسه با دارونما دیده شد. ($P < 0/05$) همچنین دارو نسبت به دارونما به طور قابل ملاحظه ای باعث کاهش طول مدت سوزش گردید. ($P < 0/05$)

نتیجه گیری: آنتروکینون باعث کاهش مدت سوزش و مدت بالینی زخمهای آفتی دهان می شود.

کلید واژه ها: آفت دهانی - آنتروکینون - درمان.

پذیرش مقاله: ۱۳۸۷/۵/۳

اصلاح نهایی: ۱۳۸۷/۳/۲۸

وصول مقاله: ۱۳۸۶/۹/۴

نویسنده مسئول: گروه آموزشی بیماریهی دهان و تشخیص دانشکده و مرکز تحقیقات دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد e.mail:h.hoseinpourj@yahoo.com

مقدمه

استوماتیت آفتی عودکننده جزو بیماریهی شایع مخاط دهان است، (۱-۲) که به وسیله زخمهای منفرد یا متعدد دردناک و عود کننده و محدود به حفره دهان مشخص می شود. (۳)، شیوع آن در جمعیت های مختلف از ۵٪ - ۶۶٪ گزارش شده و متوسط شیوع آن ۲۰٪ است. (۴-۵)، در جنس مونث از برتری نسبی برخوردار می باشد. (۴-۵)، عوامل اتیولوژیکی مختلفی را برای آن گزارش کرده اند که مجموعه آنها را می توان در سه دسته کلی قرار داد. (۱، ۲ و ۵)

۱- اختلال تنظیم ایمنی ناشی از عواملی همچون استرس، سندروم های نقص ایمنی، استعداد ژنتیکی.

۲- کاهش یا تخریب سد مخاطی دهانی ناشی از تروما، کمبودهای تغذیه ای مانند کمبود آهن، B12، اسید فولیک و

تأثیرات هورمونی.

۳- افزایش تماس یا آنتی ژن نظیر استرپتوکوک HSV، L-Form و یا آنتی ژن های غذایی.

به دلیل درد نسبتاً شدیدی که این زخمها برای بیماران ایجاد می کنند روشهای درمانی مختلفی پیشنهاد شده که با مکانیسم های متفاوتی توانسته اند تا حد زیادی باعث تسکین درد و سوزش، کاهش دوره التیام و به تأخیر انداختن عود زخمها شوند، اگرچه داروهای مصرفی دارای عوارض جانبی نسبی هم بوده اند. (۶)، به طور کلی ترکیباتی که در رابطه با درمان زخمهای آفتی مورد استفاده قرار گرفته اند را می توان در (جدول ۱) خلاصه کرد. (۷ و ۸-)

در این میان طب گیاهی هم به عنوان یکی از روشهای طب

جدول ۱: ترکیبات دارویی مواد مورد استفاده در درمان زخمهای آفتی

کورتیکواستروئیدهای موضعی	هیدروکورتیزون، همی سوکسینات، تریامسینولون استوناید، بتامتازون والرات و ...
آنتی باکتریال	تتراسیکلین موضعی، داکسی مایسین، کلرهگزیدین گلوکونات
تنظیم کننده‌های سیستم ایمنی	لوامیزول، کلشی سین، آزاتیوپراین، تاکرولیموس، داپسون، کورتیکواستروئیدسیستمیک
سایر موارد	شیرین بیان، سوکرافیت، مهارکننده‌های منوآمینواکسیداز، آزلاتین، لیزر کم توان و ...

ضد التهابی داشته و تا اندازه‌ای هم قابض هستند (۹)، هدف از این مطالعه هم بررسی اثرات درمانی آنتروکینون بر زخمهای آفتی دهان می‌باشد.

روش بررسی

در این روش که به صورت کارآزمایی بالینی دوسوکور صورت گرفته به اثرات درمانی آنتروکینون بر روی زخمهای آفتی دهان پرداخته شده است در این رابطه بیماران به طور تصادفی در دو گروه مورد و شاهد قرار گرفته‌اند. روش نمونه‌گیری غیراحتمالی آسان از بین مراجعان به بخش بیماریهای دهان و کلینیک ویژه دانشکده دندانپزشکی مشهد در مدت ۱۸ ماه انتخاب شدند. تعداد بیماران پس از حذف کسانی که شرایط ورود به طرح را نداشتند هشتاد نفر (پنجاه مورد و سی شاهد) بود که ۲۳ نفر مذکر و ۴۷ نفر مؤنث بودند و میانگین سنی آنها هم ۳۱/۹ سال بود. در این بررسی مبتلایان به آفت با سابقه کمتر از سه بار در سال و کسانی که بیشتر از سه روز از زمان ایجاد زخمهای دهانی آنها می‌گذشت و کسانی که به دلیل درمان این زخمها و یا به دلایل دیگر از داروهای ضد التهاب استروئیدی و یا غیر استروئیدی استفاده می‌کردند و همچنین افرادی که مبتلا به بیماری سیستمیک خاص بودند و بالاخره خانمهای حامله از مطالعه حذف می‌شدند.

جهت تعیین میزان درد و سوزش زخمها قبل از درمان و تغییرات آن در طول درمان با دارو و دارونما از معیار پذیرفته شده Perceived-pain-ratiny-scale (بدون درد صفر، درد خفیف و قادر به غذا خوردن ۱، درد متوسط اما قادر به خوردن بیش از نصف غذا ۲، درد شدید و نمی‌تواند بیش از نصف غذا را بخورد ۳) استفاده گردید و رسیدن بیمار به درجه صفر ملاک بهبودی درد و سوزش بود (۱۰)، کاهش درد و سوزش به همراه کاهش تعداد و اندازه زخمها و یا

مکمل در درمان اکثر بیماریها از جمله زخمهای آفتی دارای جایگاه خاص می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی اثرات درمانی آنتروکینون در زخمهای آفتی دهان است.

آنتروکینون یک ماده گیاهی است که در قارچها و گل‌سنگها و به میزان کمتری در خزه‌ها یافت می‌شود لیکن در گیاهانی مثل صبرزرد (Aloe vera)، ریوندچین (Rheum palmatum) سنا (Coronila varia)، آسپرول معطر (Galium odoratum) به مقدار بیشتری وجود دارد.

این ماده اغلب به شکل گلیکوزید و بیشتر به صورت یک و هشت دی هیدروکسی آنتروکینون می‌باشد (۹)، آنتروکینون در طب سنتی کاربردهای متفاوتی دارد که از آن جمله می‌توان به اثر ضد توموری، ضد افسردگی و همچنین اثرات درمانی آن در اختلالات گوارشی و پوستی و مخاطی اشاره کرد. یکی از کاربردهای درمانی و اثرات بارز مشتقات آنتروکینون استفاده از آنها جهت التیام ضایعات پوستی - مخاطی از جمله پسوریازیس، آفت دهانی و التیام زخمهای ناشی از سوختگی می‌باشد (۹)، Chrysarobin یکی از فرآورده‌های آنتروکینونی است که از تنه درختان Leguminasea به دست می‌آید، این فرآورده که به پودر Goa معروف است در واقع مخلوطی از مشتقات آنتروکینونی است که از آن برای درمان پسوریازیس اگزمای مزمن و برخی عفونتهای قارچی استفاده می‌شود (۹)، یکی دیگر از کاربردهای آنتروکینون و گیاهان محتوی آنها مانند صبرزرد (Aloe veral) تأثیر در التیام زخمهای آفتی و جراحات ناشی از آفتاب سوختگی می‌باشد (۹)، مکانیزم‌های متفاوتی را برای این‌گونه اثرات مشتقات آنتروکینون ذکر کرده‌اند که مهمترین آنها بیوسنتز اجزای متصل شونده به پلی ساکاریدهای موجود در بافتهای پوستی - مخاطی است که اثر ممانعت کننده از تغییرات غیر طبیعی سلول‌های جدید پوست و مخاط دارد (۹)، به علاوه این ترکیبات تا حدی اثر

Mann-withney با $P < 0.05$ نشان داد که اختلاف معنی دار بوده و تعداد زخمها در گروه شاهد بیشتر از مورد است. (جدول ۲)

جدول ۲: توزیع فراوانی افراد تحت مطالعه بر حسب تعداد زخم

تعداد زخم	دارو		دارونما	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
۱	۲۱	۴۲	۵	۱۶/۷
۲	۱۲	۲۴	۷	۲۳/۳
۳	۱۰	۲۰	۸	۲۶/۷
۴	۶	۱۲	۳	۱۰
۵	۱	۲	۷	۲۳/۳
کل	۵۰	۱۰۰	۳۰	۱۰۰
میانگین + انحراف معیار				
نتیجه آزمون				
$2/0.8 \pm 1/14$				
$3/1 \pm 1/6$				
$P.V = 0.004$				
$Z = -2/88$				

همچنین در این مطالعه مشخص شده که از پنجاه بیمار گروه مورد بعد از مصرف دارو و در معاینات دوره‌ای چهار و هفت روز بعد از درمان (در روزهای ۱۱ و ۱۴ چون تمام بیماران بهبودی یافتند ترجیحاً در جدول آورده نشده است) به ترتیب میزان بهبودی درد و سوزش سی نفر معادل ۶۰٪ و ۴۴ نفر برابر ۸۸/۲٪ بود که در مقایسه با افراد گروه شاهد که به ترتیب چهار نفر معادل ۱۳/۳٪ و ۱۱ نفر برابر ۲۶/۷٪ از مجموع سی نفر بودند از افزایش بهبودی قابل ملاحظه‌ای برخوردار است. در همین رابطه نتیجه تست Mann-withney با $P < 0.05$ حاکی از معنی دار بودن این اختلافات است. (جدول ۳)، این نتیجه در حالی محقق شده است که شدت درد و سوزش بیماران قبل از درمان در گروه مورد به ترتیب ۳۳ نفر معادل ۶۶٪، درجه سه و ۱۷ نفر برابر ۳۴٪ درجه دو بودند و در گروه شاهد به ترتیب ۱۵ نفر معادل ۵۰٪، درجه سه و ۱۵ نفر برابر ۵۰٪ از درجه دو برخوردار بودند. علاوه بر این مقایسه میانگین زمان بهبودی بالینی پس از شروع درمان در دو گروه مورد و شاهد نشان می‌دهد که دارو در مقایسه با دارونما باعث کاهش قابل ملاحظه آماری در طول زمان بهبودی می‌شود و نتیجه آزمون مربوط با $P < 0.05$ حاکی از معنی دار بودن این اختلاف است.

عدم ایجاد زخم جدید به عنوان شاخصهای بهبودی بالینی در نظر گرفته شد. دارو و دارونما به صورت قطره‌های پنج سی‌سی بدون اطلاع عمل کننده در شیشه‌های A و B جهت استفاده قرار گرفت. پس از ثبت اطلاعات مورد نظر در فرم‌های تهیه شده بیماران تحت درمان با دارو و دارونما قرار می‌گرفتند. نحوه استفاده بدین شکل بود که پنج قطره از محلول A و B با پنج سی‌سی آب مخلوط و به صورت دهان شویه چهار بار در روز و هر بار به مدت ۲-۳ دقیقه در داخل دهان مزمره شده و سپس بیرون ریخته شود و به مدت بیست دقیقه بعد از مصرف از خوردن و آشامیدن پرهیز نماید و این عمل را برای مدت دو هفته ادامه دهد. چون زخمهای آفتی مورد مطالعه می‌توانند در فاصله زمانی حدوداً ۱۰-۱۴ روز بهبودی خودبه‌خودی داشته باشند لذا جهت ارزیابی بهتر، بیماران در فواصل زمانی ۴، ۷، ۱۱ و ۱۴ روز بعد از مصرف مورد معاینه قرار می‌گرفتند و میزان درد و سوزش و شاخصهای تعیین شده برای بهبودی بررسی و در فرم‌های مربوطه ثبت می‌گردید و با مقیاسهای ثبت شده قبل از درمان در رابطه با محلول A و B مقایسه می‌شد. آزمونهای آماری t برای سن، تست X^2 برای جنس و میزان درد و سوزش قبل از درمان، آزمون ناپارامتری Mann-withney برای تعداد زخم و ارزیابی درد و سوزش و بهبودی بالینی بعد از درمان مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها

توزیع فراوانی افراد تحت مطالعه بر حسب سن دو گروه با توجه به میانگین و انحراف معیار در گروه دارو $30/2 \pm 11/8$ سال و در گروه دارونما $32 \pm 10/3$ سال بود که این اختلاف با توجه به تست آماری t و $P > 0.05$ معنی دار نبوده و هر دو گروه از نظر سن همگن بودند، از نظر جنس افراد تحت بررسی در گروه دارو ۲۳ نفر معادل ۴۶٪ مذکر و ۲۷ نفر معادل ۵۴٪ مونث بودند که این آمار در گروه دارونما به ترتیب ده نفر معادل ۳۳/۳٪ و بیست نفر معادل ۶۶/۷٪ بود که تست آماری Chi-square و $P > 0.05$ نشان داد که اختلاف معنی دار نبوده و دو گروه از نظر جنس همگن هستند.

میانگین و انحراف معیار تعداد زخمها در دو گروه شاهد و مورد به ترتیب $3/1 \pm 1/6$ و $2/0.8 \pm 1/14$ به دست آمد. آزمون

جدول ۲: توزیع فراوانی افراد بهبود یافته و نیافته از نظر درد و سوزش در دو گروه مورد و شاهد بعد از درمان در معاینات دوره‌ای

معاینات دوره‌ای (روز)	گروه		جمع کل
	مورد	شاهد	
۴	۳۰	۴	۳۴
	٪۶۰	٪۱۳/۳	
۴۶	۲۰	۲۶	۴۶
	٪۳۰	٪۵۶/۷	
۷	۴۴	۱۱	۵۵
	٪۸۸/۲	٪۲۰/۷	
۲۵	۶	۱۹	۲۵
	٪۱۲	٪۷۶/۳	

بحث

در این بررسی مشخص شد که میزان ابتلا جنس مؤنث در هر دو گروه مورد و شاهد بیشتر از مذکر بود که این مسئله شیوع بیشتر زخمهای آفتی را در جنس مؤنث نشان می‌دهد که با نتایج حاصل از مطالعه Ship (۱۱-۱۲) که بر روی گروهی از دانشجویان پزشکی دانشگاه پنسیلوانیا انجام داد و ابتلا جنس مؤنث را ۵۷/۲٪ و مذکر را ۴۸/۳٪ گزارش کرد مطابقت دارد.

مطالعات قبلی بیانگر این نکته است که این زخمها بیشتر در دهه دوم تا چهارم اتفاق می‌افتد که با نتیجه حاصل از این بررسی با توجه به میانگین سنی به دست آمده در دو گروه شاهد و مورد مطابقت دارد. (۱، ۲، ۵، ۱۱)

از لحاظ تعداد زخمهای آفتی در اولین مراجعه در این بررسی اکثر بیماران دارای یک تا چهار زخم بودند که در سایر منابع و بررسیها تعداد زخمها بین ۱-۵ و یا ۲-۶ عدد گزارش شده است. (۱، ۲، ۵ و ۱۱)، اگر چه در این مطالعه با

توجه به آزمونهای آماری میانگین رتبه‌ای بهبودی بالینی بعد از شروع درمان در دو گروه مورد و شاهد معنی‌دار می‌باشد اما به لحاظ اینکه در مطالعات قبلی تعریف مشخص و یکسانی برای بهبودی بالینی ذکر نگردیده و تجزیه و تحلیل آماری دقیقی هم صورت نگرفته است لذا قیاس نتیجه این مطالعه با سایر بررسیها مشکل بوده که این خود یکی از مشکلات و محدودیتهای این بررسی به شمار می‌رود. بالاخره در رابطه با تغییر وضعیت درد و سوزش بیماران که همواره اصلترین شکایت آنها می‌باشد، بررسی حاضر روشن کننده این واقعیت است که تأثیر دارو در مقایسه با دارونما در رابطه با بهبودی درد و سوزش قابل توجه می‌باشد و خصوصاً اینکه بیماران زیادی در معاینه دوره‌ای اول (چهار روز بعد از درمان) این بهبودی را نشان می‌دهند، اگر چه امکان مقایسه این وضعیت با مطالعات مشابه (به دلیل عدم انجام) بر روی ماده مورد نظر وجود نداشت اما در مقایسه با استفاده از ترکیباتی همچون کورتون موضعی و سوکرافیت تقریباً از اثر مشابهی خصوصاً در معاینه اول بعد از درمان برخوردار بوده و در مقایسه با ترکیباتی همچون لوامیزول و تتراسیکلین از میزان بهبودی بیشتری برخوردار می‌باشد. (۱۳)، که این اثرات عمدتاً مربوط به خاصیت ضد التهابی آنتروکینون و تا حدی هم در رابطه با اثر ممانعت کننده از تغییرات غیرطبیعی سلولهای جدید پوست و مخاط می‌باشد که به دنبال بیوسنتز اجزای متصل شونده به پولی ساکاریدهای موجود در بافتهای پوستی-مخاطی تأمین می‌شود. (۹)

نتیجه‌گیری

بررسی حاضر بیانگر این مطلب است که آنتروکینون باعث کاهش مدت سوزش و مدت بالینی زخمهای آفتی دهان می‌شود.

REFERENCES

1. Bradw N, Douglass D, Carlm A, Jerrye Do. Oral & maxillofacial pathology. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2002, 285-290.
2. Martins G, Michael G. Burket's. Oral medicine diagnosis and treatment. 11th ed. [S.L]: Hamilton BC Decker Inc; 2008, 58-60.

3. Rattan J, Schneider M, Arber N. Sucralfate suspension as treatment of recurrent aphthous stomatitis. J Inter Med. 1994; Sep 236;(3):341-3.
4. Sonis S, Fazio R, Fany L. Principle and practice of oral medicine. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1995, 376-9.
5. Weusten B, Van d ewiel A. Aphthous ulcer and vitamin B12 deficiency. Nether J of Med. 1998 Oct;53(4):172-5.
6. Casiglia JM. Recurrent aphthous stomatitis: Etiology diagnosis and treatment. Gen Dent. 2002 Mar-Apr; 50(2): 157-66.
7. Scullyc. Handbbok of oral disease diagnosis and management. 2nd ed. Martin Dunits; 2001,73 -83.
8. James W. little, Donald A. falace, cradigs. Miller. Nelson L. Rhodus. Dental manegment of medically compromised patinetions. 7th ed. [S.L]: Mosby; 2007, 576-87.
9. Ghasemi Dehkordi N, Sajadi SE, Taleb AM. Iranian herbar farmacopea. J of Hakim Res. 1383; Fall 6(3):63-69.
10. Barker G, Loftus L, Cuddy P, Barker B. The effects of sucralfate suspension and diphenhydramin. Syrup plus kaolin pectin on radiotherapy mucositis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1991; Mar 71(3):288-293.
11. Miller MF, Ship ll.A retrospective study the prevalance and incidence of recurrent aphthous ulcer in professional population 1985-1971. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1997; Apr 43(4)532-7.
12. Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, Henson BS, Sarmadi M. Recurrrent aphthous stomatitis. Quintessence Int. 2000 Feb; 31(2): 95-112.
13. Rattan J, Schneider M, Arber N. Sucralfate suspension as treatment of recurrent aphthous stomatitis. J Inteven Med. 1994; Sep 236 (3):341-3.