

## مقایسه اثر تریامسینولون استوناید ۰/۱ درصد و دیکلوفناک ۱٪ در مبتلایان به آفت مینور دهانی

دکتر فرید عباسی<sup>۱</sup> دکتر اکرم زین الدینی<sup>۲#</sup> مهندس ناصر ولایی<sup>۳</sup>

۱- دانشیار گروه تشخیص بیماریهای دهان، دانشکده دندانپزشکی شاهد

۲- دستیار تخصصی تشخیص بیماریهای دهان، دانشکده دندانپزشکی شاهد

۳- عضو هیئت علمی مرکز تحقیقات تالاسمی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

### خلاصه:

### سابقه و هدف:

آفت دهانی شایعترین بیماری زخمی عودکننده دهان است که دردناک بوده و تاکنون درمان قطعی برای آن گزارش نشده است لذا به منظور مقایسه تاثیر دو داروی تریامسینولون و دیکلوفناک به شکل ژل موضعی در مبتلایان به آفت دهانی عودکننده این مطالعه انجام گرفت.

**مواد و روش‌ها:** تحقیق با طراحی کارآزمایی بالینی، بر روی ۲۵ بیمار شامل ۲ گروه ۱۲ و ۱۳ نفره انجام شد گروه مورد ژل دیکلوفناک و گروه شاهد ژل تریامسینولون دریافت کردند افراد ۲ گروه از لحاظ سن، جنس و ابتلا به آفت مینور و اندازه اولیه ضایعه مشابه بودند هر گروه روزانه ۳ بار دارو را محل زخم می‌گذاشتند میزان درد و اندازه ضایعه قبل از درمان و در روزهای ۲ و ۶ پس از درمان همراه با میزان بهبودی اندازه‌گیری شد و در داخل هر گروه و بین گروه‌ها با استفاده از آزمون‌های Wilcoxon, Mann- u- whitney و Fisher exact test مورد تحلیل آماری قرار گرفت.

**یافته‌ها:** میزان درد در گروه ژل دیکلوفناک در روز قبل از درمان و روز ششم بعد از درمان به ترتیب  $۵/۰۷ \pm ۳/۲۵$  و  $۱/۶ \pm ۲/۶$  در مقابل  $۳/۹ \pm ۶/۵$  و  $۱/۵ \pm ۲/۸$  در گروه ژل تریامسینولون بود که در هر دو گروه کاهش معنی‌دار یافته ( $P < ۰/۰۱$ ) اما بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P < ۰/۰۹$ ). اندازه زخم در گروه ژل دیکلوفناک در روز قبل از درمان و روز ششم بعد از درمان به ترتیب  $۵/۶ \pm ۲/۱$  و  $۲/۵ \pm ۴/۵$  در مقابل  $۶/۵ \pm ۲/۱$  و  $۲/۸ \pm ۴/۳$  در گروه ژل تریامسینولون بود که در هر دو گروه به طور معنی‌داری کاهش یافته ( $P < ۰/۰۱$ ) اما بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P < ۰/۰۷$ ).

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد هر دو دارو بر میزان درد، طول دوره درمان و اندازه زخم در آفت مینور دهانی اثر مشابهی دارند با توجه به عوارض شناخته شده داروهای کورتیکو استروئید به جای استفاده از ژل تریامسینولون، ژل دیکلوفناک توصیه می‌گردد.

**کلید واژه‌ها:** استوماتیت آفتی، عود کننده، تریامسینولون، دیکلوفناک، پس از درمان، درد سوزش

وصول مقاله: ۹۰/۱۱/۲ اصلاح نهایی: ۹۰/۱۱/۲۳ پذیرش مقاله: ۹۱/۲/۲

### مقدمه:

درمان‌های انجام شده، هیچکدام نمی‌تواند بر اتیولوژی بیماری مؤثر باشد لذا در مورد این ضایعات فقط به رفع آثار ظاهری و علائم آن پرداخته می‌شود. بطوری که هدف درمان، کاهش شدت درد و سوزش و طول دوره ضایعات است.<sup>(۱،۲)</sup> استوماتیت آفتی عود کننده یک بیماری است که با حضور زخم‌های عود کننده محدود به مخاط دهان دیده می‌شود این ضایعات حدود ۲۰ درصد جمعیت عمومی را مبتلا می‌کنند<sup>(۱)</sup> و شیوع آن بعد از کودکی و نوجوانی و در هر دو جنس تقریباً یکسان است<sup>(۳)</sup>

استوماتیت آفتی عود کننده یکی از شایعترین ضایعات مخاط دهان می‌باشد که با وجود شیوع بالایی که دارد، به دلیل عدم شناخت دقیق اتیولوژی و پاتوژنز آن، تا کنون درمان قطعی مورد توافقی برای آن ارائه نشده است.<sup>(۱-۳)</sup> لذا درمان‌های علامتی متنوعی برای آن پیشنهاد شده که در بعضی موارد دارای عوارض جانبی متعددی نیز می‌باشد.<sup>(۱)</sup> از آنجا که

# نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر اکرم زین الدینی، دستیار تخصصی تشخیص بیماریهای دهان دانشگاه دندانپزشکی شاهد، تلفن: ۰۹۱۲۳۶۸۱۳۰۹ Email: zeinodiniakram@yahoo.com

### مواد و روش ها:

تحقیق به روش کارآزمایی بالینی تصادفی انجام گرفت تعداد ۲۵ بیماری که دارای تشخیص قطعی نهایی آفت درمانی بودند وارد مطالعه شدند بعد از معاینه و تایید تشخیص زخم آفت دهانی مینور بر طبق معیارهای کتب مرجع<sup>(۱)</sup> در بیمارانی که تمایل به شرکت در پژوهش را داشتند پس از کسب رضایت نامه و تایید کمیته اخلاق پزشکی دانشکده دندانپزشکی شاهد نمونه‌گیری آغاز شد و بیماران مبتلا به بیمارهای سیستمیک مثل دیابت و افرادی که حساسیت به NSAID داشتند، خانم‌های باردار و افرادی که روز دوم و بعد مراجعه کردند از مطالعه خارج شدند. تخمین تعداد نمونه براساس مطالعه آزمایشی انجام شد و با سطح اطمینان ۹۵ درصد خطای ۵ درصد توان آزمون ۸۰ درصد ۲۵ نفر برآورد گردید. بیماران به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند و وضعیت اولیه درد با استفاده از معیار VAS و اندازه اولیه زخم با استفاده از شابلون روی زخم به صورت میلی مترمربع محاسبه و ثبت گردید.<sup>(۱۱،۱۰)</sup> سن و جنس و خصوصیات آفت دهانی (اندازه زخم و میزان درد) قبل از درمان ثبت شده و در هر گروه مشابه‌سازی شد ( $P < 0.05$ ). بیماران به طور تصادفی به ۲ گروه تقسیم شدند، در گروه شاهد ژل تریامسینولون با غلظت ۱/۰٪ طبق معیارهای استاندارد تهیه شد<sup>(۱۲)</sup> در گروه مورد ژل دیکلوفناک ساخت کارخانه رازک ایران استفاده شد در هر گروه توصیه شد برای هر بار مصرف دارو، قطعه کوچک پنبه بهداشتی به ابعادی حدود ۳×۵ سانتی متر را به دارو آغشته کنند و آنرا به مدت ۳۰ ثانیه در محل زخم نگه دارند. آنها روزانه ۳ بار این عمل را تکرار کرده و حداقل ۳۰ دقیقه بعد از انجام این کار، از خوردن و آشامیدن یا شستشوی دهان خودداری کردند تا تاثیر دارو بهتر باشد. یک نوبت استفاده نیز بعد از مسواک شب صورت می‌گرفت<sup>(۱۳)</sup> به بیماران توصیه شد که از داروهای ضد درد و ضد التهاب خوراکی استفاده نشود. نتیجه درمان در روزهای ۲ و ۶ با معاینه بیمار بررسی شد تاثیر درمان در روزهای پیگیری با تعیین میزان درد

درمان‌هایی همچون کورتیکو استروئیدهای موضعی، بی‌حس کننده‌های موضعی، مواد آنتی میکروبیال، ضد التهاب‌های موضعی، ضد دردهای موضعی را در درمان آفت دهانی می‌توان نام برد<sup>(۴)</sup> استروئیدهای موضعی، ترجیحاً به صورت دهانشویه یا ژل استفاده می‌شوند کاربرد این فرمولها برای بیماران نسبت به خمیرها راحت‌تر است<sup>(۱)</sup> از جمله استروئیدهای موضعی، تریامسینولون است که می‌تواند بدلیل از دست رفتن سد دفاعی مخاط دهان در بیماری آفت به خوبی جذب شود و نیز به دلیل ویژگی ضد التهابی کورتیکو استروئیدها که تریامسینولون نیز جزو آن است بازسازی آسیب‌ها زودتر انجام می‌شوند.<sup>(۵)</sup> اما از آنجا که کورتیکواستروئیدها عوارض سیستمیکی مانند: سرکوبی محور هیپوفیز- آدرنال، سندرم کوشینگ و عوارض موضعی مانند آتروفی اپی تلیالی، هیپرپیگمانتاسیون، استریا، تانژکتازی، فولیکولیت، کاندیدیازیس و آکنه دارند، بهتر است از داروی با عوارض کمتر استفاده شود.<sup>(۶،۷)</sup> همچنین در مطالعات متعددی نشان داده شده که ژل دیکلوفناک یک داروی ضد درد و ضد التهاب قوی برای استفاده موضعی در حفره دهان است.<sup>(۸)</sup> محتویات دیکلوفناک با آراشیدونیک اسید در یک رفتار وابسته به دوز با COX پلاکت باند می‌شود این باعث کاهش تولید پروستاگلاندین ها می‌شود و بنابراین کاهش التهاب، تورم و درد را بدنبال دارد. این دارو همچنین روی عملکرد لکوسیت‌های پلی مرفونوکلتر اثر می‌گذارد. بنابراین کموتاکسی، تولیدات رادیکال سمی سوپراکساید و تولیدات پروتئاز و در نتیجه التهاب را کاهش می‌دهد<sup>(۸،۹)</sup> بنابراین با توجه به شیوع آفت عود کننده دهانی در جمعیت، ایجاد ناراحتی در حفره دهان، اختلال در انجام کارهای روزانه و نیز علامتی بودن درمان‌های موجود، این تحقیق روی مبتلایان به آفت دهانی در مراجعین به بخش بیماری‌های دهان و دندان دانشکده دندانپزشکی شاهد در سال ۹۰-۱۳۸۹ انجام گرفت.

جدول ۱- میزان درد بیماران مبتلا به آفت بر حسب روزهای مورد بررسی و به تفکیک نوع ژل

نتیجه آزمون	میزان درد در روزهای			نوع ژل
	۶	۲	۰	
تریامسینولون (تعداد=۱۲ نفر) (P<۰/۰۱)	۱/۵±۲/۸	۴±۳/۲	۶/۵±۳/۹	
دیکلوفناک (تعداد=۱۳ نفر) (P<۰/۰۱)	۱/۶±۲/۶	۲/۷۶±۳/۳۹	۵/۰۷±۳/۲۵	
نتیجه آزمون	P<۰/۹	P<۰/۸	P<۰/۴	

اندازه آفت بیماران مورد بررسی بر حسب روزهای پیگیری و به تفکیک نوع ژل در جدول ۲ ارائه گردید و نشان می‌دهد اندازه زخم در ابتدای مطالعه در ۲ گروه مشابه بوده‌اند و اختلاف آنها در آزمون من‌ویتنی معنی‌دار نبود و همین طور در روز ۲ و ۶ نیز کاهش اندازه زخم بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌دار نداشت (P<۰/۷). اما هر دو دارو بطور معنی‌داری موجب کاهش اندازه زخم شده بودند (P=۰/۰۱)

جدول ۲- وسعت زخم آفت دهانی بر حسب زمان پیگیری و به تفکیک نوع ژل

نتیجه آزمون	اندازه زخم در روزهای			نوع ژل
	۶	۲	۰	
تریامسینولون (تعداد=۱۲ نفر) (P<۰/۰۱)	۲/۸±۴/۳	۴/۸±۳/۲	۶/۵±۲/۱	
دیکلوفناک (تعداد=۱۳ نفر) (P<۰/۰۱)	۲/۵±۴/۵	۳±۴/۳	۵/۶۱±۲/۱۴	
نتیجه آزمون	P<۰/۸	P<۰/۷	P<۰/۷	

توزیع بیماران بر حسب نتیجه درمان بیماری به تفکیک روزهای پیگیری در جدول ۳ ارائه شده است و نشان می‌دهد که بیماران گروه مورد (ژل دیکلوفناک) در روز دوم پیگیری ۷ نفر و در روز ششم پیگیری ۵ نفر درمان نشده‌اند و این ارقام در گروه شاهد (ژل تریامسینولون) به ترتیب ۹ نفر و ۶ نفر بودند و آزمون دقیق فیشر نشان داد که این اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار نیست (P<۰/۶). اما آزمون‌های من‌ویتنی Wilcoxon و exact test Fisher نشان داد

با روش VAS و اندازه‌گیری زخم با روش شطرنجی انجام شد. (۱۱۰،۱۱) بیماران از نوع ژل دریافتی اطلاعی نداشتند و همکاری که اثرات درمانی را بررسی می‌کرد از نوع درمان بیماران اطلاعی نداشت (دو سوکور) درخاتمه تحقیق، نتایج بوسه‌یله آزمونه‌ون هه‌ای Fisher exact و Wilcoxon، Mann-U-whitney test مورد تحلیل آماری قرار گرفت.

#### یافته‌ها:

تحقیق روی تعداد ۲۵ بیمار واجد شرایط انجام شد ۱۳ نفر ژل دیکلوفناک و ۱۲ نفر ژل تریامسینولون به صورت موضعی دریافت کردند افراد دو گروه از نظر سن و جنس و خصوصیات آفت دهانی (در دو اندازه) مشابه بودند.

در گروه دیکلوفناک ۹ نفر مرد و ۴ زن و در گروه تریامسینولون تعداد ۶ نفر مرد و ۶ نفر زن بودند و سن افراد گروه دیکلوفناک  $۱۱/۶ \pm ۳۳/۳$  و در گروه تریامسینولون  $۹/۸ \pm ۳۲$  سال بود و هیچکدام از افراد دو گروه سابقه مصرف دارو را نداشتند و اختلاف آنها به لحاظ آماری معنی‌دار نبود (P<۰/۷) میزان درد بیماران مورد مطالعه در روزهای قبل از درمان به ترتیب در روزهای دوم و ششم پس از درمان به تفکیک گروه درمانی در جدول ۱ ارائه شده است و نشان می‌دهد که اختلاف رتبه درد در روزهای مختلف و به تفکیک گروه درمانی مشابه بوده و آزمون Mann-U-whitney نشان داد که تفاوت معنی‌دار نیست (P<۰/۴).

در هر گروه میزان درد بیماران کاهش یافت و آزمون Wilcoxon نشان داد که این میزان کاهش درد در داخل هر گروه به لحاظ آماری معنی‌دار است (P<۰/۰۱).

که بیماران داخل هر گروه به طور معنی‌داری بهبود یافته‌اند ( $P < 0.05$ ).

جدول ۳- توزیع بیماران آفت دهانی برحسب نتیجه درمان در روزهای پیگیری به تفکیک نوع ژل

نوع ژل	درمان در روزها		درمان شده	درمان نشده
	۲	۶		
تریامسینولون (تعداد = ۱۲ نفر)	درمان شده ۳	درمان نشده ۹	درمان شده ۹	درمان نشده ۳
دیکلوفناک (تعداد = ۱۳ نفر)	درمان شده ۶	درمان نشده ۷	درمان شده ۸	درمان نشده ۵
نتیجه آزمون	$P < 0.06$		$P < 0.07$	

#### بحث:

با توجه به شیوع بالای ضایعات آفتی در دهان و ایجاد ناراحتی مکرر برای مبتلایان و همچنین عدم شناخت دقیق علت اصلی و عامل اتیولوژیک آن، ارائه یک روش درمانی علامتی کم عارضه، پیوسته مدنظر بوده است. لذا با توجه به اثرات ضد التهابی و تسکینی ذکر شده در مورد دو داروی تریامسینولون و دیکلوفناک و نیز در دسترس نبودن مطالعاتی در زمینه مقایسه این دو، که در بررسی‌های جداگانه، هر کدام بعنوان دارویی موثر بر زخم‌های آفتی راجعه معرفی شده‌اند، مطالعه حاضر، تلاشی جهت رسیدن به این مهم می‌باشد. تحقیق نشان داد که ژل تریامسینولون و دیکلوفناک از نظر اثرات ضد درد، اندازه زخم و درمان به طور کلی مشابه بوده و اختلاف آنها به لحاظ آماری معنی‌دار نمی‌باشد. در سال ۱۹۹۷، Saxen و همکاران نشان دادند که ژل دیکلوفناک سبب کاهش درد مرتبط با آفت عود کننده شده بطوریکه اثر آن بیش از اثر لیدوکائین برآورد شد. این دارو به صورت ژل می‌باشد و می‌تواند به دلیل توانایی مولکول‌های هیالورونان در انتقال دیکلوفناک به محل التهاب و تأثیر ماده انتقال داده شده روی اعصاب تأثیر داشته باشد. وقتی دیکلوفناک به محل التهاب برسد فعالیت ضد التهابی قوی خود را با مهار کردن

مسیر سیکلواکسیژناز انجام می‌دهد و در کاهش درد زخم‌های آفتی مؤثر است.<sup>(۱۴)</sup> همچنین در مطالعه‌ای که ایرجی و همکاران در سال ۱۳۸۴ انجام دادند ژل دیکلوفناک در کاهش دوره درد ضایعات آفتی موثر بود که این اثرات ممکنه در ارتباط با اثرات ضد دردی و ضد التهابی دیکلوفناک باشد<sup>(۱۳)</sup> همان طور که در مقدمه مقاله آمده است مقاله مشابهی که به مقایسه این دو ژل پرداخته باشد، در دسترس قرار نگرفت تا بیان مشابهاًت و مغایرات و تفسیر یافته‌های این تحقیق با یافته‌های تحقیق قبلی انجام گیرد و در واقع شاید این تحقیق از اولین دسته این گونه تحقیقات باشد و نتیجه‌گیری از یافته‌های آن نیاز به مطالعات بیشتر و بررسی نقش عوامل مداخله‌گر مثل استرس و شرایط سیستم ایمنی دارد.

**References:**

- 1- Green berg M, Burket's GM. Oral Medicine. 11 nd ed. Philadelphia: Lippicott; 2008.
- 2- Regezi J.A, Scinbbaj.j, Jordan R.C. Oral Pathology. 4 nd ed . Philadelphia: Saunders; 2008.
- 3- Ship JA, chavez EM, Doerr PA, Honson Bs, Sarmadi M. Recurrent Aphthout Stomatitis. Quintessence int. 2000 Feb;31(2): 95-112
- 4- Jurge s, kuffer R, scully c, Porter SR. Mucosal Disease Series. Number VI. Recurrent Aphthous Stomotitis. Oral Dis . 2006 Jan; 12(1) : 1-21.
- 5- Natzung BG. Basic and Clinical Pharmacology. 6 nd ed .London: Elsevier Saunders; 1995 p. 545- 546
- 6- Altenburg A, Abdel-Naser MB, Seeber H, Abdallah M, Zouboulis CC.Practical Aspects of Management of RAS. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007 Sep;21(8):1019-26.
- 7- 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. 1992Jul; 74(1): 79–86.
- 8- Frimanc , Johnston C , Chew C, Davis p .Effect of Diclofenac Sodium, Tolfenamic Acid and Indomethacin on The Production of Superoxide Induced by N-Formyl-Methionyl- Leucy-Phenylalanine in Normal Human Polymorphonuclear Lleukogtes . Scandj Rheumatol .1986; 15(1): 41-6
- 9- Wildfever A. Effects of non-Steroidal anti-linflammatory Drugs on Hyman: Leukocytes. Z Rheumatol .1983; 42: 16-20
- 10- Gorouhi F, Solhpour A, Beitollahi JM, Afshar S, Davari P, Hashemi P,et all. Randomized Trail of Pimecrolimus Cream Versus Triamcinolon Acetonide Past in the Treatment of Oral Lichen Planus.J AM Acad Dermatol. 2007Nov;57(5):806-13.
- 11- Corrocher G, Di Lorenzo G, Martinelli N, Mansueto P, Biasi D, Nocini PF, et al. Comparative Effect of Tacrolimus 0.1% Ointment and Clobetasol 0.05% Oointment in Patients With Oral Lichen Pplanus. J Clin Periodontol. 2008 Mar;35(3):244-9.
- 12- Liu C, Zhou Z, Liu G, Wang Q, Chen J, Wang L, et all.Efficacy and Safety of Dexamethasone Ointment on Recurrent\_Aphthous Ulceration. Am J Med.2012 Mar;125(3):292-301.
- 13- IRaji F, Ghafgasi T, Eslami Samani M, Tashakori M, Siadat A H, Enshaieh SHahla , et al .the efficacy of 1% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel base for the treatment of recurrent aphthous stomatitis (RAS) : Adouble blind study. Egypt Dermatol online J. 2005 Dec; 2(1):1-6
- 14- Saxen MA, Ambrosius WT, Rehemtula al-kf, Russell AL, Eckert GJ. Sustained Relief of Oral Aphthous Ulcer Pain From Topical Dicloferiac in Hhyaluronan : A randomized , Double – Blind Clinical Trial. Oral Surgoral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod .1997Oct; 84(4): 356-61