

تعیین اثر فنی توئین موضعی در جلوگیری از رشد میکروارگانیسم های عفونی کننده زخم های دهان

دکتر مریم بهاروند^۱، دکتر سمیه مزارعی ستوده^۲، دکتر فهیمه سادات طباطبایی^۳، دکتر مهدی یاسری^۴، دکتر معصومه حیدری^۵، دکتر پریسا حاجی قاسم^{۶*}

۱- استاد، گروه بیماری های دهان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- متخصص بیماری های دهان، تهران، ایران

۳- دانشیار، گروه علوم دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه مارکوته، آمریکا

۴- دانشیار، گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت عمومی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۵- دستیار تخصصی بیماری های دهان، گروه بیماری های دهان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۶- متخصص بیماری های دهان، گروه بیماری های دهان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

وصول مقاله: ۱۴۰۱/۴/۲۷ اصلاح نهایی: ۱۴۰۱/۷/۱۹ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۱۱/۲۱

Efficacy of Topical Phenytoin on Microbial Load of Oral Wounds

Maryam Baharvand¹, Somaye Mazarei Sotoode², Fahimeh Sadat Tabatabaei³, Mehdi Yaseri⁴, Massume Heidari⁵, Parisa Hajighasem^{6*}

1. Professor, Oral Medicine Department, School of Dentistry, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2. Oral Medicine Specialist, Tehran, Iran

3. Associate Professor, Department of General Dental Sciences, School of Dentistry, Marquette University, Wisconsin, United States of America

4. Associate Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5. Postgraduate student, Department of Oral Medicine, School of Dentistry, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

6. Oral Medicine Specialist, Oral Medicine Department, School of Dentistry, Iran university of medical sciences, Tehran, Iran

Received: July 2022

Accepted: Feb 2023

Background and Aim: To treat wounds, various treatment methods are used, including chemical, herbal, homeopathic and laser treatments, the main goal of which is faster, less complication, and at the same time lower cost of wounds. Topical phenytoin also has a positive effect on wound healing. The aim of present study was to investigate the antimicrobial effect of topical 1% phenytoin on microbial contamination caused by microorganisms affecting oral ulcer infection in an animal model.

Material and Methods: In this experimental animal experimental study in 2019, 36 male rats were selected. After anesthetizing the rats, the mandibular gingiva was flapped. Three types of microbial microorganisms including *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* and *Actinomyces* were prepared. An equal number of microorganisms was placed at the incision site. Rats were randomly divided into two groups. In 18 rats 1% topical phenytoin powder was applied to the wounds, and in the remaining 18 rats no drug was applied to the wound. Finally, 36 samples of incisal biopsy were cultured in specific media for each microorganism and transferred to the laboratory. Colonies counted in phenytoin groups were compared with non-phenytoin groups. Data were analysed by Mann-Whitney test by means of SPSS 22 software.

Results: Mean±sd and P value colonies of *Staphylococcus aureus* case and control groups respectively (124827±301378) and (807±1209), (P=0.259), *Candida albicans* (1750±1339) and (2357±4679), (P=0.423) and *Actinomyces* (16088±36721) and (47±114) (P=0.049) were not statistically significant between the phenytoin and control groups.

Conclusion: It seems that 1% topical phenytoin powder after one use had no effect on reducing the microbial contamination of oral ulcers in laboratory rat.

Key words: phenytoin, microorganism, animal model, wound healing

*Corresponding Author: ib.hajighasem@gmail.com

J Res Dent Sci. 2023; 20(2): 1-7

خلاصه:

سابقه و هدف: برای درمان زخم ها از روش های مختلف درمانی از جمله داروهای شیمیایی، گیاهی، هومیوپاتی و لیزر درمانی استفاده میشود که هدف اصلی درمان سریعتر، کم عارضه، و درعین حال کم هزینه زخم میباشد. فنی‌توئین موضعی نیز بر بهبود زخم ها اثر مثبت دارد. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر ضد میکروبی فنی‌توئین موضعی ۱٪ بر آلودگی میکروبی حاصل از میکروارگانیسم های موثر بر عفونت زخم حفره دهان در مدل حیوانی بود.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی آزمایشگاهی از نوع حیوانی، تعداد ۳۶ موش نر انتخاب شدند. پس از بیهوش کردن موش ها در لثه فک پائین فلپ زده شد. سه نوع میکروارگانیسم میکروبی شامل *کاندیدا آلبیکانس*، *استافیلوکوک اورئوس* و *اکتینومایسس تهیه* شد و به میزان یکسان از میکروارگانیسم ها در محل برش قرار داده شد موش ها به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. در ۱۸ موش پودر فنی‌توئین موضعی ۱٪ بر روی زخمها قرار داده شد، و در ۱۸ موش باقیمانده هیچ دارویی بر روی زخم قرار نگرفت. در نهایت ۳۶ نمونه بیوپسی انسینال بدست آمده در محیط های اختصاصی مربوط به هر میکروارگانیسم کشت داده شد و به آزمایشگاه منتقل شدند. کلنی های شمارش شده در گروه های فنی‌توئین با گروه های بدون فنی‌توئین مقایسه شد داده ها توسط آزمون آماری Mann-U-Whitney وبا استفاده از نرم افزار SPSS 22 تجزیه و تحلیل شد.

یافته ها: میزان کلونی های *استافیلوکوک آرئوس* به ترتیب گروه مورد و شاهد (124827 ± 301378) و (807 ± 1209) و $(P=0/259)$ ، *کاندیدا آلبیکانس* (1750 ± 1339) و (2357 ± 4679) و $(P=0/423)$ و *اکتینومایسس* (16088 ± 36721) و (47 ± 114) و $(P=0/049)$ بین دو گروه فنی‌توئین و گروه شاهد تفاوت آماری معنی دار نداشت.

نتیجه گیری: به نظر می رسد که پودر فنی‌توئین ۱٪ موضعی پس از یک بار استفاده، تاثیری در کاهش آلودگی میکروبی زخم های دهانی موش های آزمایشگاهی ندارد.

کلمات کلیدی: فنی‌توئین، میکروارگانیسم ها، مدل حیوانی، ترمیم زخم

مقدمه:

میکروارگانیسمهای شایعی که باعث عفونت زخم های دهان می شوند شامل استرپتوکوک ویریدنس، استافیلوکوک اورئوس، اکتینومایسس نیوزلندی و *کاندیدا آلبیکانس* می باشد.^(۵)

برای درمان زخم ها از روش های مختلف درمانی از جمله داروهای شیمیایی، گیاهی، هومیوپاتی و روش های فیزیکی مانند لیزر درمانی استفاده می شود که هدف اصلی درمان سریع تر، کم عارضه، و در عین حال کم هزینه زخم می باشد.^(۷)

امروزه پزشکان و دندانپزشکان جهت برطرف ساختن این مشکلات از داروهای مسکن و آنتی‌سپتیک ها و آنتی‌بیوتیک ها استفاده می کنند.^(۷)

فنی‌توئین موضعی نیز بر سیر بهبود زخم ها اثر مثبت دارد^(۸)

فنی‌توئین ممکن است در پروسه ترمیم در سطوح مختلفی که شامل تحریک تکثیر فیبروبلاست ها، تشدید تشکیل بافت گرانولاسیون، کاهش فعالیت کلاژناز (کاهش تولید یا ترشح و یا هر دو)، پیشبرد رسوب کلاژن و سایر اجزا بافت همبند، رگ

امروزه ترمیم زخم بخصوص زخم های مزمن و التیام نیافته مشکل بهداشتی مهمی در کارهای پزشکی محسوب می شود.^(۱)

درمان مناسب و مراقبت از زخم، پروسه ترمیم را تسریع کرده و از عفونت و مزمن شدن زخم پیشگیری می کند. عفونت وابسته به گونه های جدید باکتری مقاوم به دارو یکی از مخاطرات موضعی در طولانی شدن پروسه ترمیم می باشد.^(۲)

وقتی زخم های جراحی عفونی شوند ارگانیسم های مقاوم به آنتی بیوتیک مانند استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین و انتروکوک های مقاوم به ونکومايسين دخیل هستند. پاتوژن های هوازی یا اجباری مانند استاف آرئوس، سودوموناس آروژینوزا و استرپتوکوک های بتا همولیتیک دلایل اولیه تاخیر در ترمیم و عفونت های حاد و مزمن می باشند.^(۳) میکروفلورای شایع داخل حفره دهان شامل استرپتوکوک موتانس، استرپتوکوک سالیواریوس، استرپتوکوک سانگوئیس، کاندیدا آلبیکانس، اکتینومایسس و غیره می باشد.^(۴)

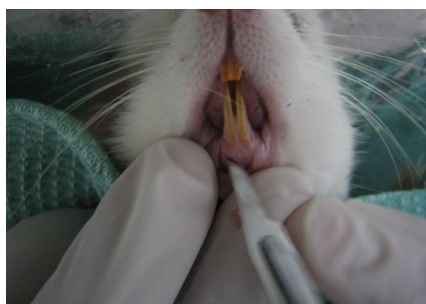
توئین با گروه کنترل در مرکز نگهداری و پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشکده فناوری های نوین پزشکی دانشگاه شهید بهشتی مقایسه شد. معیار آلودگی میکروبی به صورت میزان CFU بر میکرولیتر بیان شد.

ابتدا میکروارگانیسم ها به مدت ۲۴ ساعت در محیط کشت براث (broth culture) و در انکوباتور (Memmerk-Germany) قرار گرفت تا وارد فاز رشد شود. سپس استافیلوکوک اورئوس و اکتینومیسس وارد محیط کشت Agar و کاندیدا آلبیکانس وارد محیط کشت Sabouraud Dextrose Agar شده و هر سه گونه میکروبی برای ۲۴ ساعت دیگر وارد انکوباتور شدند. سپس میکروارگانیسم های کشت داده شده با روش کدورت سنجی به غلظت استاندارد ۲ McFarland ($10^8 \times 6$ CFU) در حجم یک سی سی (۱۰۰۰ میکرولیتر) درون نرمال سالین آماده گردید. استاندارد McFarland شامل مخلوط کلرید باریم (۰/۴۸ مولار) و اسید سولفوریک (۰/۳۶ نرمال) می باشد که سوسپانسیون میکروبی مورد نظر از نظر کدورت با این مخلوط مقایسه شدند (۱۸).

میکروارگانیسم های استاندارد به مقدار 1×10^5 CFU به ازای هر گرم از وزن بدن حیوان در نظر گرفته شد

برای تهیه پودر ۱٪ فنی توئین از کپسول های فنی توئین ۱۰۰ میلی گرمی (Loghman co, Tehran, Iran) استفاده شد.

ابتدا موش ها با تزریق محلول کتامین ۱۰٪ (۵۰ mg/kg) و زایلازین ۲٪ (alfasan, Woerden, Holland) (۱۰ mg/kg) به صورت اینتراپریتونئال بیهوش شدند و در لثه فک پائین برشی به طول ۵ میلیمتر داده شد (شکل ۱).



شکل ۱- برش بر روی لثه فک پائین موش ویستار

سازی مجدد، کاهش آلودگی باکتریال و کاهش آگزودای زخم، کاهش انفیلتراسیون سلول های ائوزینوفیل و پلی مورفونوکلیتور اثر بگذارد. فنی توئین می تواند میزان باکتری زخم را نیز کاهش دهد. (۹)

مطالعات متعددی اثر بهبود زخم های مزمن مختلف را با استفاده از فنی توئین نشان داده اند ولی مکانیسم دقیق آن در کاهش درد نامشخص است؛ هرچند گفته شده که بلاک کانال های سدیمی در خاصیت ضد دردی آن شرکت دارند. بعلاوه مطالعات مختلف پیشنهاد دادند که فنی توئین می تواند در روند بهبودی شرکت داشته باشد، که مکانیسم آن شامل تحریک تکثیر فیبروبلاست ها و شکل گیری بافت گرانولیشن، کاهش فعالیت کلاژناز، اجازه رسوب کلاژن و سایر اجزای بافت همبندی، کاهش آلودگی باکتریایی و کاهش ترشح زخم می باشد. (۱۰-۱۳)

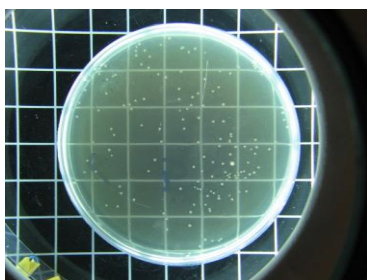
با توجه به متناقض بودن نتایج مطالعات در زمینه تاثیر ضد میکروبی فنی توئین (۱۴-۱۶) و محدود بودن مطالعات موجود در زمینه اثر ضد میکروبی فنی توئین موضعی بر میکروارگانیسم های داخل دهانی، مطالعه فوق انجام شد.

مواد و روش ها:

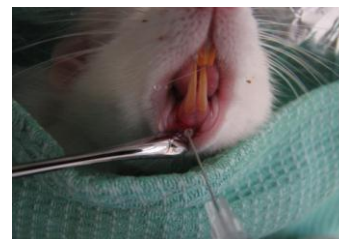
در این مطالعه تجربی آزمایشگاهی از نوع حیوانی، تعداد ۳۶ موش نر (Wistar) (با وزن ۲۰۰ - ۳۰۰ گرم که دارای شرایط تغذیه ای و محیط نگهداری یکسان بودند، انتخاب شدند. تمام مراحل کار بر طبق پروتکل اخلاق در مطالعات حیوانی که توسط کمیته مطالعات حیوانی و اخلاق (CARE) انجمن سایکولوژی امریکا (APA) انتشار یافته است، صورت گرفت (۱۷). کد اخلاق تایید شده در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی IR.SBMU.RIDS.REC.1394.722 بود.

سه نوع میکروارگانیسم میکروبی آلوده کننده زخم های دهانی شامل کاندیدا آلبیکانس (ATCC=10237)، استافیلوکوک اورئوس (ATCC=6538) و اکتینومایسس (PTCC=1207) از انیستیتو پاستور تهیه شدند و میزان آلودگی میکروبی بر روی زخم های عفونی شده دهان موش در گروه درمان با فنی

به میزان یکسان 1×10^5 CFU/g از میکروارگانیسم های کشت داده شده در محل برش قرار داده شد (شکل ۲).



شکل ۴- شمارش کلونی های رشد یافته با دستگاه شمارش کلونی



شکل ۲- قراردادن میکروارگانیسم در زخم

عدد بدست آمده به صورت CFU/ml (تعداد واحدهای تشکیل دهنده کلونی) گزارش گردید نمونه هایی که تعداد کلنی کمتر از ۲۰ عدد داشتند به عنوان استریل در نظر گرفته شدند^(۱۸). داده های بدست آمده توسط آزمون های آماری Mann-Whitney و نرم افزار آماری SPSS 22.0 تجزیه و تحلیل شدند و سطح معنی دار ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها:

میزان کلنی های شمارش شده در سه گروه میکروارگانیسم به تفکیک گروه مورد استفاده از فنی توئین و شاهد در جدول ۱ دیده می شود.

جدول ۱- کلنی های شمارش شده در سه گروه میکروارگانیسم مورد

| بررسی در گروه فنی توئین و کنترل | | | |
|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------|
| نوع | گروه (مورد) | گروه شاهد | آزمون |
| میکروارگانیسم | (انحراف معیار ± میانگین) | (انحراف معیار ± میانگین) | |
| استاف اورئوس | ۱۳۷۸ ± ۱۲۴۸۲۷ | ۱۲۰۹ ± ۸۰۷ | P=۰/۲۵۹ |
| اکتینومایسس | ۳۶۷۲۱ ± ۱۶۰۸۸ | ۱۱۴ ± ۴۷ | P=۰/۰۴۹ |
| کاندیدا آلبیکانس | ۱۳۳۹ ± ۱۷۵۰ | ۴۶۷۹ ± ۲۳۵۷ | P=۰/۴۲۳ |

میانگین کلونی های کاندیدا آلبیکانس ، در گروه فنی توئین ۱۷۵۰ و در گروه کنترل، ۲۳۵۷ بود که از نظر آماری تفاوت معنی داری میان دو گروه وجود نداشت (P=۰/۴۲۳) میانگین کلونی های اکتینومایسس ، در گروه فنی توئین، ۱۶۰۸۸ و در گروه کنترل ۴۷ بود که این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود.

موش ها به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. در گروه مورد، یک لایه یکنواخت از پودر فنی توئین ۱٪ قرار داده شد. در گروه شاهد فنی توئین قرار داده نشد و زخم بخیه شد. در نهایت ۳۶ نمونه بیوپسی انسینال بدست آمده در محیط های اختصاصی مربوط به هر میکروارگانیسم کشت داده شد. بعد از ۳ روز دوباره موش ها بیهوش شده و از ناحیه زخم جهت کشت میکروبی بیوپسی بوسیله پانچ شماره ۵ (Kai medical, Japan تهیه شد) (شکل ۳) و نمونه ها به آزمایشگاه منتقل شدند تا کلونی ها شمارش شوند.



شکل ۳. انجام بیوپسی از محل عفونت

کلنی های شمارش شده در گروه های فنی توئین با گروه های بدون فنی توئین مقایسه شد (شکل ۴).

گلبولهای سفید به محل ضایعه در بهبودی این ضایعات ایفای نقش میکند.

Baharvand و همکاران^(۲۳) در بررسی اثر آنتی باکتریال فنی توئین بر میکروارگانیسم های شایع آلوده کننده زخم های دهان (کاندیدا آلبیکنس، استافیلوکوک اورئوس و اکتینومایسس) پرداختند به این نتیجه رسیدند که فنی توئین با غلظت های ۰.۵، ۱، ۳، ۵ بر میکروارگانیسم های شایع آلوده کننده دهان در محیط کشت اثر ضد میکروبی ندارد و قطر هاله عدم رشد در اطراف میکروارگانیسم ها صفر میلیمتر اندازه گیری شد که با نتایج مطالعه حاضر مطابقت دارد.

Hajong و همکاران^(۲۴) در بررسی تاثیر فنی توئین در التیام زخم پای ۱۰۰ بیمار دیابتی به این نتیجه رسیدند که فنی توئین التیام زخم ها را تسريع می کند.

Lodha و همکاران^(۲۵) در بررسی اثرات فنی توئین موضعی بر آبسه های شکمی ۴۰ بیمار، فنی توئین موضعی نه تنها اثری بر روی استاف آرتوس نشان نداد، بلکه باعث افزایش رشد این باکتری گردید که از نظر اثر ضد میکروبی فنی توئین موضعی بر روی کاهش استاف آرتوس با مطالعه حاضر مشابه بود ولی در کلیه بیماران کاهش درد، التهاب و ترمیم سریع آبسه ها مشاهد شد.

Carneiro و همکاران^(۱۵) در بررسی تاثیر فنی توئین موضعی با EUSOL (Edinburg University solution of lime) بر روی درمان زخم های مزمن غیر بدخیم بر روی ۱۰۲ بیمار، از نظر وجود کلونی باکتریایی در دو گروه درمان با فنی توئین و گروه کنترل تفاوتی وجود نداشت که با نتایج مطالعه حاضر مطابقت دارد.

در ارزیابی اثرات ضد میکروبی دو داروی ضد تشنج سدیم والپروات و فنی توئین در محیط آزمایشگاهی توسط Esiobu و همکاران^(۱۶)، فنی توئین هیچگونه اثر مهاری بر میکروارگانیسم های آزمایش شده (مایکوباکتریوم، استافیلوکوک اورئوس، کاندیدا آلبیکانس، سودوموناس آئروژینوسا، و اشیریشیا کولای) نشان نداد که همسو با نتایج مطالعه حاضر می باشد

Shaw و همکاران^(۲۶) در مطالعه مروری خود (۱۴ مقاله RCT) در بررسی تاثیر فنی توئین در بهبود زخم به این نتیجه

میانگین استاف اورئوس در گروه مورد ۱۲۳۴۸۲۷ در گروه کنترل ۸۰۷ بوده این تفاوت معنی دار نبود. ($p=0/۲۵$)

بحث:

نتایج این مطالعه نشان داد که وقتی فنی توئین موضعی ۱٪ فقط یکبار داخل زخم دهانی گذاشته شد، باعث کاهش هیچکدام از میکروارگانیسم های اکتینومایسس، استافیلوکوک اورئوس و کاندیدا آلبیکنس نمی شود.

مصرف موضعی فنی توئین در تسريع ترمیم زخمهای پوستی، سوختگیهای درجه دو و بیماری پریودونتان نقش بسزایی دارد 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^(۱۹) تمامی این تحقیقات حاکی از اثرات خارق العاده این دارو در تسريع بهبود زخم ها کاهش درد بیماران و از همه مهمتر اثر ضد باکتریال و کاهش میکروارگانیسم های تولید شده بود^(۲۰، ۱۹). از آنجایی که در مطالعه حاضر فنی توئین بر کاهش آلودگی زخم ها اثری نداشت می توان دلیل این تفاوت را در ارتباط با میزان و دفعات مصرف فنی توئین موضعی و همچنین تفاوت در روش نمونه گیری جهت انجام کشت میکروبی دانست.

Bhatia و همکاران در بررسی فنی توئین موضعی جهت بهبود زخم به این نتیجه رسیدند که فنی توئین فرایند ترمیم را در سطوح مختلف تقویت میکند که شامل تحریک و تکثیر فیبروبلاست، افزایش تشکیل بافت گرانولیشن، کاهش فعالیت کلاژناز، اجازه رسوب کلاژن و سایر اجزای بافت همبند، کاهش تجمع باکتری و کاهش اگزودا می باشد همچنین کاربرد فنی توئین در نواحی با زخم باز می تواند همراه با نئوواسکولاریزیشن، کلاژنیزس و کاهش PMN ها باشد.^(۲۱)

در بررسی مطالعاتی که به بررسی تاثیر اثرات فنی توئین بر بهبود زخم های دهانی (زخم کام، آفت دهانی و ...) پرداخته شد بیشتر مطالعات تاثیر مثبت فنی توئین در بهبود زخم ها و کاهش درد را نشان دادند^(۲۲، ۸) مصرف سیستمیک و موضعی دارو در این بیماران باعث بهبودی ضایعات میشود احتمالا فنی توئین با تعدیل سیستم ایمنی سلولی و کاهش مهاجرت

References:

1. Hasamnis A, Mohanty B, Muralikrishna, Patil S. Evaluation of wound healing effect of topical phenytoin on excisional wound in albino rats. J Young Pharm. 2010;2:59-62.
2. Guo S, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. J Dent Res. 2010;89:219-29.
- 3-Ikram R. Microbiological assessment of infected Wounds:When to take a swab and how to interpret the results. best tests. 2013;19.
- 4-Shakeri F, Tebyanian H, Karami A, Babavalian H, Tahmasbi MH. Effect of topical phenytoin on wound healing. Trauma Mon 2016; 22:e354488
- 5-Lars Andersson K-EK. Oral and Maxillofacial Surgery. UK: Wiley-Blackwell; 2010
- 6-Asadbeg M, Mirazi N, Vatanchian M. Comparative Study of Lotus corniculatus L. Hydroethanolic Extract and Phenytoin Ointment Effects on Rat Skin Wound Healing: Morphometrical and Histopathological Studies. Journal of Cell & Tissue (JCT) 2011; 2: 213-223
- 7-Ghapanchi J, Haghighi F, Dehpour Gh. Effect of Phenytoin on healing of periodontal surgical wounds. J Dent Shiraz Univ Med Sci. 1999;1:36-37
- 8-Doshi A, McAuley JW, Tatakis DN. Topical phenytoin effects on palatal wound healing. J Periodontol. 2021 ;92:409-418.
- 9-Hokkam E, El-Labban G, Shams M, Rifaat S, El-Mezaien M. The use of topical phenytoin for healing of chronic venous ulcerations. Int J Surg. 2011;9:335-8
- 10-McBride DR. Management of aphthous ulcers. Am Fam Physician 2000; 62:149-54.
- 11-Younes N, Albsoul A, Badran D, Obedi S. Wound bed preparation with 10-percent phenytoin ointment increases the take of split-thickness skin graft in large diabetic ulcers. Dermatol Online J 2006; 12:5.
- 12-Fonseka HF, Ekanayake SM, Dissanayake M. Two percent topical phenytoin sodium solution in treating pyoderma gangrenosum: a cohort study. Int Wound J 2010;7:519-23.
- 13-Fani MM, Ebrahimi H, Pourshahidi S, Aflaki E, Shafiee Sarvestani S. Comparing the effect of phenytoin syrup and triamcinolone acetonide ointment on aphthous ulcers in patients with Behcet's syndrome. Iran Red Crescent Med J 2012; 14:75-8.
- 14-Muthukumarasamy MG, Sivakumar G, Manoharan G. Topical phenytoin in diabetic foot ulcers. Diabetes Care. 1991;14:909-11.
- 15-Carneiro PM, Nyawawa ET. Topical phenytoin versus EUSOL in the treatment of non-malignant chronic leg ulcers. East Afr Med J. 2003;80:124-9.

رسیدند که اکثر مطالعات مورد بررسی آنها در زمینه تاثیر فنی توئین در بهبود و التیام زخم تاثیر مثبت آن را بیان کرده بود از طرف دیگر Hao و همکاران^(۲۷) در بررسی شواهد موجود در میزان تاثیر فنی توئین بر روی زخم های فشاری بیان کردند که مشخص نیست که آیا فنی توئین موضعی بهبود زخم را برای بیماران مبتلا به زخم فشاری درجه I و II را بهبود می بخشد یا خیر.

هر چند که در بیشتر مطالعات فنی توئین باعث کاهش درد و بهبود سریع زخم می شود ولی در کاهش میکروارگانیسم ها چندان موثر نبود که شاید دلیل آن این باشد که میکروارگانیسم ها نسبت به دارو به روش های مختلفی از خود مقاومت نشان می دهند، از جمله تولید آنزیم هائی(مثل بتالاکتاماز) که موجب تخریب دارو می شود همانند مقاومت به پنی سیلین در باکتری E coli ، استافیلوکوک اپی درمیتیس ، سودوموناس آئروژینوزا ، کلبسیلا پنومونیه ، که آنزیم بتا لاکتاماز تولید می کنند که این عمل باعث بی اثر شدن دارو و همچنین استفاده از آن به عنوان منبع غذایی می شود^(۲۸).

نتیجه گیری

پودر فنی توئین موضعی یک درصد، پس از یک بار استفاده، تاثیری در کاهش میکروارگانیسم های استافیلوکوک آرتوس، کاندیدا آلبیکنس و اکتینومایسس در زخم های دهانی موش های آزمایشگاهی نداشت.

تعارض منافع

بین نویسندگان تعارضی در منافع وجود ندارد

- 16-Esibu N, Hoosein N. An assessment of the in vitro antimicrobial effects of two antiepileptic drugs--sodium valproate and phenytoin. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2003;83:63-8.
- 17-Association AP. Guidelines for Ethical Conduct in the Care and Use of Non human Animals in Research. Ethical principles of psychologists and code of conduct (2002, Amended June 1, 2010) 2010 [updated Retrieved September 19, 2011; cited 2010]. Available from: <http://www.apa.org/ethics/code/index.aspx>
- 18-Firmino F, de Almeida AM, e Silva Rde J, Alves Gda S, Grandeiro Dda S, Penna LH. A produção científica acerca da aplicabilidade da fenitoína na cicatrização de feridas [Scientific production on the applicability of phenytoin in wound healing]. *Rev Esc Enferm USP*. 2014;48(1):166-73.
- 19-Modaghegh S, Salehian B, Tavassoli M, Djamshidi A, Rezai AS. Use of phenytoin in healing of war and non-war wounds. A pilot study of 25 cases. *Int J Dermatol*. 1989;28:347-50.
- 20-el Zayat SG. Preliminary experience with topical phenytoin in wound healing in a war zone. *Mil Med*. 1989;154:178-80.
- 21-Bhatia A, Prakash S. Topical phenytoin for wound healing. *Dermatol Online J*. 2004;10:5.
- 22-Ahadian H, Akhavankarbasi MH, Sabaghzadegan Y. Comparison of the Clinical Effect of Mucoadhesive Cream of Phenytoin and Triamcinolone Acetonide on the Improvement of Minor Aphthous Ulcer. *J Mash Dent Sch* 2021; 44: 317-27.
- 23-Baharvand M, Tabatabaei FS, Amiri Andi P, Khodabakhshi A, Sabour S, Mortazavi H. Antimicrobial Effect of Phenytoin on Common Microorganisms Contaminating Oral Ulcers: An In-vitro Pilot Study. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2019; 28: 36-42
- 24-Hajong R, Naku N, Hajong D, Anand M, Singh KL, Majumdar N. Effect of topical phenytoin on wound healing. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences* 2016; 15:161-164
- 25-Lodha SC, Lohiya ML, Vyas MCR, Bhandari S, Goyal RR, Harsh MK. Role of phenytoin in healing of large abscess cavities. *Br J Surg*. 1991;78:105-8.
- 26-Shaw J, Hughes CM, Lagan KM, Bell PM. The clinical effect of topical phenytoin on wound healing: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2007;157:997-1004.
- 27-Hao XY, Li HL, Su H, Cai H, Guo TK, Liu R, Jiang L, Shen YF. Topical phenytoin for treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2
- 28-Brooks GF, Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. Jawetz, Melnick, & Adelberg's medical microbiology. New York: McGraw Hill Medical; 2013. p.167, 194, 199, 249, 375-8, 395, 681.