

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی شیراز
دانشکده دندانپزشکی

پایان نامه جهت اخذ درجه دکترای دندانپزشکی عمومی

موضوع:

**مقایسه اثر دو مخاط چسب تریامسینولون و کلوبتازول
بر زخم مخاط دهان در مدل حیوانی**

اساتید (اهنما):

سرکار خانم دکتر سارا پور شهیدی

(استادیار بخش بیماری های دهان دانشکده دندانپزشکی شیراز)

جناب آقای دکتر هومن ابراهیمی

(استادیار بخش بیماری های دهان دانشکده دندانپزشکی شیراز)

استاد مشاوره:

سرکار خانم دکتر زهره جعفری

(استادیار بخش پاتولوژی دانشکده دندانپزشکی شیراز)

نگارش:

فرناز فرشاد

شماره پایان نامه: ۱۲۴۸

۱۳۸۹

۱۳۸۹/۹/۱۴

توسط اطلاعات دندان منی بیه
سینه درکن

۱۴۷۲۱۳

به نام خداوند بخشنده مهربان

« ارزیابی پایان نامه »

پایان نامه دکترای عمومی دندانپزشکی شماره ۱۲۴۸

تحت عنوان:

مقایسه اثر دو مخاط چسب تریامسینولون و کلوبتازول بر زخم مخاط دهان در مدل حیوانی

با نگارش فرناز فرشاد در تاریخ ۸۹/۴/۲۱ در کمیته بررسی پایان نامه مطرح و با نمره ۲۵ و

درجه عالی مورد تایید قرار گرفت.

اساتید راهنما:

سرکار خانم دکتر سارا پورشهیدی

جناب آقای دکتر هومن ابراهیمی

استاد مشاور:

سرکار خانم دکتر زهره جعفری

اساتید هیئت داوران:

جناب آقای دکتر امانت

سرکار خانم دکتر مردانی

سرکار خانم دکتر اندیشه تدبیر

تقدیم به الگوی مهربانی، سرچشمه تا ابد جاودان عشق:

مادرم

او که همواره تندیس مهربود و مصداق فداکاری،
تا همیشه دوستش خواهم داشت و بوسه ای به
عظمت آفرینش بردستان همیشه مهربانش خواهم نهاد.
معنای زندگی ام در وجود اوست و محبت بی دریغش،
برایم ارزشمندترین پشتوانه و دلگرمی است.

با سپاس و قدردانی از اساتید گرانقدرم:

سرکار خانم دکتر پور شهیدی

و

جناب آقای دکتر ابرهیمی

باتشکر فراوان از استاد گرامی:

سرکار خانم دکتر جعفری

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

پیشگفتار ۱

فصل اول :

مروری بر متون و مقالات ۲

فصل دوم :

مواد و روش ها ۲۷

فصل سوم :

نتایج ۳۲

فصل چهارم :

بحث ۴۷

منابع: ۵۲

فهرست جداول

صفحه

عنوان

جدول ۱-۱: یافته های هیستوپاتولوژیک نمونه های گروه A در روز اول..... ۳۴

جدول ۱-۲: یافته های هیستوپاتولوژیک نمونه های گروه B در روز اول..... ۳۴

جدول ۲-۱: یافته های هیستوپاتولوژیک نمونه های گروه A در روز سوم..... ۳۶

جدول ۲-۲: یافته های هیستوپاتولوژیک نمونه های گروه B در روز اول..... ۳۶

جدول ۳-۱: یافته های هیستوپاتولوژیک نمونه های گروه A در روز هفتم..... ۳۸

جدول ۳-۲: یافته های هیستوپاتولوژیک نمونه های گروه B در روز هفتم..... ۳۸

فهرست اشکال

صفحه

عنوان

-
-
- شکل ۱-۲: زخم ایجاد شده در مخاط باکال حیوانات ۳۱
- شکل ۲-۲: گذاشتن دارو روی ضایعه با استفاده از سواب ۳۱
- شکل ۱-۳: Adcortyl ، روز سوم ۴۲
- شکل ۲-۳: Clobetasol ، روز سوم ۴۲
- شکل ۳-۳: گروه کنترل، روز سوم ۴۳
- شکل ۴-۳: Adcortyl ، روز هفتم ۴۴
- شکل ۵-۳: Clobetasol ، روز هفتم ۴۴
- شکل ۶-۳: گروه کنترل، روز هفتم ۴۵
- شکل ۷-۳: Trismus مشاهده شده در گروه دریافت کننده Clobetasol ۴۶

فهرست نمودارها

صفحه

عنوان

نمودار ۱-۱: میزان سلولهای التهابی در دو گروه A و B در نمونه های روز ۱، ۳ و ۷ ۳۹

نمودار ۱-۲: شدت التهاب در دو گروه A و B در روزهای ۱، ۳ و ۷ ۴۰

نمودار ۱-۳: میزان فیبروپلازی در دو گروه A و B در روزهای ۳ و ۷ ۴۱

چکیده

هدف:

هدف ما از این مطالعه بررسی مقایسه اثر مخاط چسب تریامسینولون و کلوبتازول بر روی زخم مخاط دهان می باشد.

معرفی:

گلوکوکورتیکوئیدهای سنتتیک در درمان تعدادی از بیماری ها به کار می روند. مهم ترین ویژگی درمانی گلوکوکورتیکوئیدها، توانایی آنها در کاهش سریع التهاب و سرکوب ایمنی است و به طور گسترده ای به عنوان مواد ضد التهاب استفاده می شوند.

کورتیکواستروئیدتراپی درمان اصلی برای ضایعات vesiculo – erosive مخاط دهان است و بسیاری از این بیماری ها را می توان با استفاده از کورتیکواستروئیدهای موضعی با قدرت بالا کنترل کرد. این درمان موضعی بسیار موثر است و اثرات مضر کمتری نسبت به درمان سیستمیک دارد.

پماد Adcortyl حاوی تریامسینولون ۰/۱٪ است. تریامسینولون یک کورتیکواستروئید صناعی موضعی با قدرت اثر متوسط و طولانی مدت است.

کلوبتازول پروپیونات یک کورتیکواستروئید صناعی موضعی با قدرت اثر خیلی بالاست و یک ضد التهاب موضعی می باشد.

مواد و روش ها:

این مطالعه بر روی ۲۱ خرگوش انجام شد. ۹ خرگوش به عنوان گروه A (دریافت کننده ی مخاط چسب تریامسینولون)، ۹ خرگوش به عنوان گروه B ، (دریافت کننده مخاط چسب کلوبتازول) و ۳ خرگوش به عنوان گروه C (گروه کنترل که دارویی دریافت نمی کردند) تقسیم بندی شدند.

پس از ایجاد زخم دو طرفه در مخاط باکال تمامی حیوانات در روز 0 ، هر روز بعد از بیهوشی عمومی، دارو در مخاط باکال حیوانات (روی ضایعه) قرار داده می شد.

در روزهای ۱، ۳ و ۷ ضایعه مورد بررسی کلینیکی قرار می گرفت و سپس از ضایعات بیوپسی تهیه می شد و بررسی هیستوپاتولوژی انجام می شد.

از نظر هیستوپاتولوژی ۴ متغیر اصلی در نمونه ها بررسی شد که شامل: میزان سلول های التهابی، نوع التهاب، فیبروپلازی و اپی تلیالیزاسیون بود.

نتایج:

از نظر بالینی در مجموع گروه B (دریافت کننده مخاط چسب کلوبتازول)، نسبت به گروه A (دریافت کننده مخاط چسب تریامسینولون) التهاب کمتری را نشان دادند. و در هر دو گروه A و B التهاب کمتری نسبت به گروه C (گروه کنترل) دیده شد.

در نمونه های روز اول بین گروه A, B, C تفاوت معنی داری از نظر آماری و هیستوپاتولوژی مشاهده نشد و نتایج مشابهی به دست آمد.

در نمونه های روز سوم بین گروه A, B و C تفاوت معنی داری از نظر آماری به دست نیامد؛ اما از نظر هیستوپاتولوژی در گروه C، بافت جوانه ای بیشتر دیده شد.

در نمونه های روز هفتم از نظر آماری تفاوت معنی داری به دست نیامد، اما P.Value به دست آمده نزدیک به P.Value معنی دار بود.

هیستوپاتولوژی، تفاوت قابل ملاحظه ای از نظر نوع التهاب و میزان فیبروپلازی بین گروه A, B را نشان می دهد. در نمونه های روز هفتم، مخاط چسب تریامسینولون نتوانسته است به اندازه ی مخاط چسب کلوبتازول، التهاب حاد را کاهش دهد و ژایننت سل و ماکروفاژ را وارد زمینه نماید. علاوه بر این در نمونه های این روز میزان فیبروپلازی در گروه B بیشتر از گروه A بود.

پیشگفتار

به دنبال پیشرفت جامعه بشری در تمامی جهات، علم و بخصوص علم دندانپزشکی نیز جدا از این پیشرفت نبوده و توأمأ مشکلات جدید این شاخه نیز هر روز بیشتر از گذشته خود را نمایان کرده است. آنچه که بدیهی است با پیشرفت بشر و بهتر شدن شرایط استانداردهای زندگی لازم است که سطح بهداشت جامعه نیز دچار تغییر گشته و روز به روز سطح آن بالاتر رود. در همین زمینه علم دندانپزشکی نیز هر روز در حال پیشرفت است. دستیابی به داروهای جدید و روش های مصرف جدید داروها نیز از جمله این پیشرفت هاست. که برای نیل به این هدف همکاری علوم دندانپزشکی و علم داروسازی لازم است.

در این تحقیق، بر آنیم تا اثر دو مخاط چسب، حاوی دو داروی کلوبتازول و تریامسینولون را با هم مقایسه کنیم. مخاط چسب حاوی تریامسینولون با نام ژنریک (Adcordtyl) در بازار دارویی موجود می باشد. ما با ساخت مخاط چسب حاوی کلوبتازول به مقایسه اثر این دو در مطالعه حیوانی پرداختیم و نتایج حاصله از استفاده آنها را به صورت کلینیکی و هیستوپاتولوژی مورد بحث قرار دادیم. امید است که با انجام تحقیقات بیشتر در آینده، روزی شاهد آن باشیم که بطور کامل بتوان با کسب علم داروشناسی و استفاده صحیح از این علم و کاربرد صحیح داروها در دندانپزشکی از بیماریهای دهان جلوگیری کرده و زندگی سالمی به بشریت تقدیم شود.

فصل اول

مروری بر متون و مقالات

دهان

دهان از لبها تا تنگه دهانی - حلقی (Oropharyngeal Isthmus) ادامه دارد که این ناحیه پیوستگاه دهان به حلق می باشد. دهان از دو بخش تشکیل شده است:

(۱) دهلیز (Vestibule) که در بین لبها و گونه ها در خارج و لثه ها و دندانها در داخل قرار دارد.

(۲) حفره اصلی دهان که در داخل قوسهای آلوتولار، لثه ها و دندانها قرار دارد. (۱)

مخاط دهان

اصطلاح غشاء مخاطی برای توصیف پوشش مرطوب لوله گوارش، مجاری بینی و حفرات دیگر بدن که باخارج ارتباط دارند به کار برده می شود. این پوشش در حفره دهان به نام غشاء مخاطی دهان یا مخاط دهان خوانده می شود. در محل لب ها مخاط دهان در امتداد پوست قرار گرفته که لایه پوشاننده خشکی است که ساختمان آن از برخی جهات شبیه به پوشش دهان است. در حنجره نیز این پوشش به پوشش مخاطی مرطوب لوله گوارش ختم می شود. بنابراین از نظر آناتومیکی مخاط دهان بین پوست و مخاط لوله گوارش واقع شده و برخی از خواص هر کدام را نشان می دهد (۲).

پوست، مخاط دهان و پوشش لوله ی گوارش، هر کدام شامل دو جزء بافتی هستند، این دو جزء عبارتند از:

۱ - اپی تلیوم پوشاننده

۲ - بافت همبندی که در زیر اپی تلیوم قرار دارد.

دو جزء اصلی بافت مخاط دهان عبارتند از :

(۱) اپی تلیوم مطبق سنگفرشی که اپی تلیوم دهان نامیده می شود .

(۲) لایه بافت همبندی زیر آستر مخاط و یا کوریوم (Corium)

از نظر بافت شناسی مخاط دهان به صورت زیر قابل طبقه بندی است .

(۱) مخاط جونده (Masticatory Mucosa)

مخاط جونده ، لثه و کام سخت را می پوشاند . این مخاط توسط آستر مخاط محکم به استخوان زیرینش متصل شده است و اپی تلیوم پوشاننده این مخاط به شدت شاخی شده است تا توانایی مقاومت در برابر ضربات مداوم مواد غذایی را که طی عمل جویدن ایجاد می گردد داشته باشد .

(۲) مخاط پوشاننده (Lining Mucosa)

مخاط پوشاننده باید قابل انعطاف باشد تا بتواند عمل محافظتی خود را به خوبی انجام دهد . این اپی تلیوم غیر شاخی بوده، و آستر مخاط آن برای حرکت بیشتر اختصاصی شده است و اتصال آن به بافتهای زیرینش محکم نمی باشد .

(۳) مخاط اختصاصی (Specialized Mucosa)

مخاط پوشاننده سطح زبان، پاپیل ها و جوانه های چشایی را در خود جای داده است که اعمال اختصاصی را انجام می دهند (۲).

اعمال مخاط دهان

مخاط دهان اعمال متعددی انجام می دهد . اصلی ترین عمل آن محافظت از بافت‌های عمقی تر دهان است . مخاط دهان به عنان پوششی سطحی ، بافتها و اعضای عمقی تر را در ناحیه دهان از محیط حفره دهان جدا نموده و از آنها حفاظت می کند .

از میان اعمال دیگر می توان به موارد زیر اشاره نمود :

(۱) مخاط دهان عضوی حسی است .

(۲) محلی برای برخی فعالیت‌های غده ای است . (۲)

هورمونهای آدرنو کورتیکال

هورمون های طبیعی آدرنو کورتیکال ، مولکول های استروئیدی هستند که توسط قشر غدد فوق کلیوی تولید و از آن آزاد می گردند . کورتیکو استروئیدهای طبیعی و صناعی برای تشخیص و درمان اختلالات کارکرد غدد فوق کلیوی استفاده می گردند . آنها همچنین ، اغلب با مقادیر زیادتری ، برای درمان اختلالات گوناگون التهابی و ایمنولوژیک به کار گرفته می شوند . (۳)

ترشح استروئیدهای قشر فوق کلیه توسط آزاد شدن کورتیکوتروپین از غده هیپوفیز کنترل می گردد . (۴)

هورمون های مسیر هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال و گلوکوکورتیکوئیدها برای محدود کردن و برطرف کردن پروسه ی التهاب ضروری است . (۵)

آدرنو کورتیکو استروئیدها

قشر غده فوق کلیه مقادیر زیادی استروئید را به داخل جریان خون آزاد می کند . بعضی فعالیت بیولوژیکی مختصری دارند و عمدتاً به عنوان پیش ساز هورمونی عمل می کنند و برای بعضی دیگر هنوز عملکرد مشخصی اثبات نشده است . هورمونهای استروئیدی را می توان به آنهایی که اثرات قابل توجهی در متابولیسم واسط دارند (گلوکوکورتیکوئیدها) ، گروهی که فعالیت اصلی آنها احتباس نمک در بدن می باشد (مینرالوکورتیکوئیدها) و گروهی که دارای فعالیت آندروژنی یا استروژنی هستند ، طبقه بندی نمود .

در انسان کورتیزول مهمترین گلوکوکورتیکوئید می باشد . (۳)

گلوکوکورتیکوئیدهای طبیعی (کورتیزول)

فارماکوکینتیک

کورتیزول یک گلوکوکورتیکوئید اولیه می باشد که اثرات و اعمال مختلفی دارد . مهمترین آنها شامل تنظیم متابولیسم کربوهیدرات ها ، چربی و پروتئین ، نگهداری فعالیت مجدد عروقی ، جلوگیری از آماس ، نگهداری هموستاز در طول دوره استرس عاطفی و فیزیکی (۶) ، کارکرد قلبی - عروقی ، رشد و ایمنی می باشد .

سنتز و ترشح کورتیزول به شدت تحت تأثیر کنترل دستگاه عصبی مرکزی است که نسبت به پس نورد منفی کورتیزول در گردش و گلوکوکورتیکوئیدهای برون زاد (صناعی) بسیار حساس می باشد . (۳)

در بالغین سالم و بدون استرس ، میزان ترشح نرمال کورتیزول در ۲۴ ساعت تقریباً ۲۰ mg می باشد . (۶)

فارماکودینامیک

مکانیسم اثر

بیشتر اثرات شناخته شده گلوکوکورتیکوئیدها به واسطه گیرنده های منتشر آنها صورت می گیرد . (۳) گلوکوکورتیکوئیدها به گیرنده های داخل سیتوپلاسمی ویژه ای در سلولهای هدف منتقل می شوند . سپس مجموعه ی هورمون - گیرنده به هسته متصل می گردد و در آنجا به عنوان فاکتور نسخه برداری عمل می کند . یعنی با توجه به نوع بافت تعدادی از ژن ها را فعال یا متوقف می کند . (۴) این عوامل نسخه برداری تأثیرات گسترده ای بر روی عوامل رشد ، سیتوکینهای التهابی و سایر مواد اعمال می کنند و تا حد زیادی در بروز اثرات ضد رشد ، ضد التهاب و سرکوب کننده گلوکوکورتیکوئیدها مؤثرند .

گلوکوکورتیکوئیدها به علت اثر بر روی کارکرد اکثر سلولهای بدن ، دارای آثار وسیعی هستند .
نتایج عمده متابولیک ناشی از ترشح گلوکوکورتیکوئیدها یا تجویز آنها، به علت اثر مستقیم این
هورمونها بر سلولهای بدن می باشد . (۳)

آثار متابولیک

گلوکوکورتیکوئیدها آثار وابسته به دوز مهمی بر روی متابولیسم کربوهیدرات ، پروتئین و چربی
دارند و چنین آثاری مسئول بروز بعضی از عوارض جانبی شدید آنها در موارد مصرف با دوزهای
درمانی است . گلوکوکورتیکوئیدها برای گلوکونئوژنز و ساخت گلیکوژن در حالت ناشتا ضروری
هستند. (۳)

گلوکوکورتیکوئیدها سطح سرمی گلوکز را افزایش می دهند و به این ترتیب ، موجب آزادسازی
انسولین و مهار برداشت گلوکز توسط سلولهای عضلانی می شوند ، در حالی که همزمان با
تحریک لیپاز حساس به هورمون ، لیپولیز را تسهیل می کنند . افزایش ترشح انسولین ، لیپوژنز
را تحریک و (به میزان کمتری) لیپولیز را مهار می نماید که نتیجه خالص آن ، افزایش رسوب
چربی همراه با آزادسازی اسیدهای چرب و گلیسرول به گردش خون است. (۳)

آثار کاتابولیک و آنتی آنابولیک

گلوکوکورتیکوئیدها در بافت لنفوئید ، بافت همبند ، عضله ، چربی و پوست آثار کاتابولیک و
آنتی آنابولیک دارند . مقادیر بیش از میزان فیزیولوژیک آنها منجر به کاهش توده عضلانی و
ضعف عضلانی می گردد . اثرات کاتابولیک و آنتی آنابولیک بر روی استخوان موجب استئوپروز
در سندرم کوشینگ می شود و این مسئله عامل مهمی در محدودیت درمان دراز مدت با
گلوکوکورتیکوئیدها است .

در اطفال ، گلوکوکورتیکوئیدها موجب کاهش رشد می شوند . (۳)