

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

١٠٣ ٦٣

دانشگاه علوم پزشکی شیراز
دانشکده دندانپزشکی

پایان نامه جهت دریافت دکترای دندانپزشکی

عنوان:

بررسی بالینی تأثیر قرص مخاط چسب پردنیزولون بر روی آفت و ضایعات
التهابی دهان در مقایسه با پماد مخاط چسب تریامسینولون

اساتید راهنما:

سرکار خانم دکتر جنان قبانچی
آقای دکتر رحیم بحری نجفی

نگارش:

سارا حق نگهدار

بهمن ماه ۱۳۸۵

۱۵۳۰۶۳

۱۳۸۷ / ۱۷ / ۲۵

دانشگاه علوم پزشکی شیراز
دانشکده دندانپزشکی

پروردگارا:

زیباست آغازی که باپشردن نام تو پیوند خورده،

عشق را به روییدنی دوباره، امید را به طراوتی جاودانه و آفتاب را به باریدن مهربانی فرا

خواند و مرا به نگارش مهرآیین تو دعوت نماید تا بار دیگر ترانه نگاهت را به طپش قلم

خویش بنوازم.

تقدیم به الگوی وفا و مهربانی، سرچشمه تا ابد جاودان عشق:

مادر

او که همواره تندیس مهر بود و مصداق فداکاری. تا همیشه دوستش خواهم داشت و بوسه‌ای به عظمت آفرینش بر دستان همیشه مهربانش خواهم نهاد.

تقدیم به ستون استوار زندگیم:

پدر

که دستان تلاشگرش پرورش دهنده نهال وجودم بود.

تقدیم به برادران نازنینم:

علی و ساسان

به پاس مهربانی‌های جاودان و زیبایی که همواره در حقم داشتند.

تقدیم به پدر و مادر همسر عزیزم:

که دریای محبتشان را صمیمانه ارج می‌نهم.

و تقدیم به راح روحم:

علیرضای عزیزم

که باشکوهترین عمارت عشق را باتکیه بر صفا و صمیمیت خویش در جسم و روح بنا نهاد و همواره امید به آینده را در من زنده نگاه داشت.

معنای زندگی‌ام در وجود اوست و محبت بی دریغش، برایم ارزشمندترین پشتوانه و دلگرمی است.

باسپاس و قدردانی فراوان از استاد عزیز و گرانقدرم:

سرکار خانم دکتر جنان قبانچی

که به حق، این پایان نامه بدون ملاحظه و کمک‌های بی‌شائبه و پی‌گیری دلسوزانه ایشان نگاشته نمی‌شد. صمیمانه همکاری‌شان را ارج می‌نهم.

با تشکر فراوان از استاد گرامی و ارجمند:

جناب آقای دکتر رحیم بحری نجفی

که با گشاده رویی فراوان مرا در تدوین این پایان نامه یاری نمودند.

با تشکر از هیئت محترم داوران که در پایان این سفر علمی‌ام و در آستانه آغازی دیگر اندوخته دانشم را به داوری نشستند و سرافرازم نمودند.

۱	مقدمه و معرفی طرح
	کلیات
۳	حدود حفره د هان
۳	ساختمان نسجی مخاط د هان
۴	انواع مخاط د هان
۵	مفهوم زیست چسبی
۵	مفهوم مخاط چسبی
۶	راههای تجویز فرآورده های مخاط چسب
۸	ساختمان موکوس و اهمیت آن در مخاط چسبی
۸	مراحل مخاط چسبی و تأثیر خصوصیات سطح بر آن
	مروری بر متون و مقالات
۱۲	مکانیزم اثر کورتیکو استروئید ها
۱۲	فارماکو کینتیک
۱۳	چگونگی انتشار دارو در بدن
۱۳	متابولیسم
۱۴	دفع
۱۴	موارد منع مصرف
۱۴	عوارض جانبی
۱۵	تربیا مسینولون
۱۶	پردنیزولون
۱۹	لیکن پلان
۲۴	پمفیگوس
۲۹	اریتم مالنی فرم
۳۶	استوماتیت آفتی عود کننده
۴۲	سوختگی ها
۴۳	روش مطالعه
۴۵	نتایج
۴۹	بحث
۵۴	چکیده
۶۱	فهرست منابع

مقدمه

مقدمه

با پیشرفت روزافزون علم دندانپزشکی و توسعه دامنه مسئولیت دندانپزشکان در زمینه تشخیص و درمان بیماریهای مختلف دهان و دندان، کم کم علاوه بر درمان مشکلات دندانی، ضرورت داشتن آگاهی و اطلاعات علمی دقیق نسبت به وضعیت سلامت عمومی بیماران، علائم دهانی بیماریها، همچنین ارتباط بین علوم پزشکی و دندانپزشکی و تأثیر داروها و بیماریها بر مخاط دهان روز به روز آشکارتر گردید. چه بسا بسیاری از این تظاهرات دهانی به عنوان اولین علائم بروز بیماریهای خاص نمایان شده، به پزشکان در تشخیص و درمان هر چه سریعتر این بیماریها کمک شایانی می نماید.

برای بهبود و درمان این ضایعات روشهای درمانی مختلفی با توجه به ساختار آناتومیک و محیط فیزیکی شیمیایی محیط دهان جهت کارایی و نتیجه بخشی بیشتر داروها ارائه شده است.

از داروهای مورد استفاده در دهان، اشکال دارویی مخاط چسب در سالهای اخیر مورد توجه قرار گرفته است. مصرف این نوع داروها مشکلات مربوط به کوتاه بودن زمان باقی ماندن یک شکل دارویی برای جذب را تا حدودی برطرف می نماید.

در این مطالعه اثرات موضعی قرص مخاط چسب پردنیزولون بر روی ضایعات التهابی دهان در مقایسه با پماد مخاط چسب تریا مسینولون در ۶۰ نفر از بیماران مراجعه کننده به دانشکده دندانپزشکی و بخش و درمانگاه پوست شهید فقیهی بررسی شده است.

با توجه به اینکه فرآورده های موضعی ضد التهابی استروئیدی نقش موثری در تسکین درد و بهبودی ضایعات دهانی دارند، در صورتی که به شکل قرص مورد تحقیق ، بصورت آهسته خود را آزاد نمایند از نظر داشتن بیشترین اثر موضعی و حداقل اثر سیستمیک دارای اهمیت بوده و می توانند طول مدت بیماری را کاهش دهند و تأثیر بسزایی در التیام و کاهش درد بیماران مبتلا به ضایعات دهانی که غالباً از وجود آنها شدیداً رنج می برند ، داشته باشند.

کلیات

حدود حفره دهان:

دهان از لبها تا تنگه oropharyngeal گسترش می یابد و شامل قسمتهای زیر است:

۱- دهلیز (vestibule): که از طرف خارج توسط لبها و گونه ها و در طرف داخل بوسیله لثه ها و دندانها محدود شده است.

۲- فضای حقیقی دهان (mouth cavity proper) که در طرف داخل قوسهای آلوئولار لثه ها و دندانها قرار دارد، از پایین به کف دهان و از بالا به کام محدود می شود.

تمام سطح حفره دهان به استثنای دندانها توسط مخاط دهان مفروش است که در قسمت خلفی به مخاط حلق و در قسمت قدامی به پوست لبها منتهی می گردد. (۱)

ساختمان نسجی مخاط دهان:

سطح داخل دهان بوسیله پوشش مخاطی پوشیده شده، این پوشش خود شامل سلولهای اپی تلیالی است که اکثرا از نوع مطبق سنگفرشی می باشند.

در عقب دهان پوشش مخاطی آستری قرار دارد از جنس بافت همبند رشته ای (Fibrous) بنام آستر مخاط (lamina propria = chorion) که دارای برجستگی هایی محتوی رگ خونی بوده و بنام پاپیلای عروقی موسومند. (۲)

انواع مخاط دهان:

ساختمان مخاط دهان نسبت به نواحی مختلف و وظایفی که هر قسمت بر عهده دارند متفاوت است به طوریکه می توان مخاط دهان را بطور کلی به شرح زیر تقسیم بندی کرد:

(۱) مخاط مربوط به عمل جویدن (Masticatory) مانند مخاط لثه و کام سخت که مخاطی کراتینیزه دارد.

(۲) مخاط صاف یا نرم که سطح درونی گونه ها - لب - زیرزبان - کف دهان و عمق قسمت وستیبولار را مفروش می کند و مخاط غیر کراتینیزه است.

(۳) مخاط اختصاصی (specific mucosa) که مخاط سطح Dorsal زبان را تشکیل می دهد. (۳).

مفهوم زیست چسبی (Bioadhesion):

آقای Good ، زیست چسبی را به این صورت بیان نمود: اتصال دو ماده به یکدیگر که حداقل یکی از آنها ماهیت بیولوژیک داشته و برای یک زمان طولانی توسط نیروهای بین سطحی به هم متصل باشند

(۴)

تعریف دیگر از مخاط چسب توانایی یک ماده بیولوژیک یا سنتتیک برای اتصال به یک بافت بیولوژیک برای یک دوره نسبتاً طولانی از زمان می باشد (۶ و ۵) .

مفهوم مخاط چسبی (mucoadhesion):

زیست چسبی برای اتصال یک سیستم حامل دارو به یک محل بیولوژیک خاص بکار می رود.

سطح بیولوژیک می تواند بافت اپیتلیال یا پوشش موکوسی روی سطح یک بافت باشد. اگر اتصال به پوشش موکوسی باشد این پدیده را مخاط چسبی یا

mucoadhesion گویند (۷) .

مزایای مخاط چسبی :

مخاط چسبی می تواند برخی از معایب سیستمهای دیگر مصرف دارو را مرتفع کند:

- (a) سبب تمرکز دارو در یک ناحیه ویژه می گردد.
- (b) چسبندگی قوی میان یک پلیمر و موکوس می تواند به افزایش زمان تماس دارو در موضع جذب کمک کند و منجر به افزایش میزان جذب گردد.
- (c) احتمالاً می تواند متابولیزم آنزیمی را در موضع مهار کند.
- (d) گاهی می توان عواملی را به صورت موضعی به منظور تغییر و تعدیل خاصیت آنتی ژنی رها ساخت (۸).

راههای تجویز فرآورده های مخاط چسب :

فرآورده های مخاط چسب از راههای مختلف متفاوتی تجویز می شوند:

- تجویز داخل حفره دهانی (buccal)

- تجویز داخل مقعدی (intra Rectal)

- تجویز واژینال (vaginal)

- تجویز داخل بینی (Intra nasal)

- تجویز چشمی (ocular)

- تجویز خوراکی (oral)

که در اینجا به توضیح مختصری در مورد تجویز داخلی دهانی بسنده می کنیم

تجویز دارو به این طریق از تخریب ماده موثره توسط آنزیمها و مایعات داخل قسمتهای تحتانی اولیه گوارش یا غیرفعال سازی در اثر پدیده عبور اول کبدی جلوگیری می کند . با این وجود اغلب نگهداشتن قرص در یک محل مناسب در دهان قدرتی مشکل است. Anders و همکارانش با استفاده از فیلتر کاغذی صفحه ای محلول در آب ، یک زمان کوتاه تماس بافت دهانی به تیروتروپین و پرولاکتین را ایجاد نمودند (۹) .

ولی Nagai و Machida نشان دادند که مخاط چسبی می تواند به شکل یک فرم مسطح جهت رساندن موضعی داروها به حفره دهانی مورد استفاده قرار گیرد و باعث بهبود درمان یا کاهش در مقدار دارویی مورد نیاز جهت درمان گردد (۱۰) .

ساختمان موکوس و اهمیت آن در مخاط چسبی

واژه موکوس معمولا اشاره به لایه پوشاننده مخاط دارد. بیشتر اوقات پلیمر مخاط چسب در تماس با یک بافت نرم می باشد. بنابراین لایه بافتی، پاسخگو برای تشکیل پیوندهای چسبندگی موکوس می باشد. ترکیب موکوس با توجه به گونه های حیوانی، محل آناتومیکی و اینکه ارگانیزم در یک شرایط نرمال است یا یک شرایط پاتولوژیک، متفاوت می باشد. (۱۱ و ۱۲). موکوس توسط سلولهای گابلت مرتبط به اپی تلیوم یا توسط غدد اگزوکرین مخصوصی ترشح می شود. ویژگی لغزندگی موکوس نتیجه ماهیت ویسکوزو ژل شونده آن است. (۱۳). گلیکوپروتئین های موکوس، پروتئین های با وزن مولکولی بالا هستند که به واحدهای الیگوساکارید متصل اند. خواص فیزیکوشیمیایی موکوس تقریبا به صورت مشخصی وابسته به هر دو جزء کربوهیدراتی و پروتئینی آن می باشد. موکوس علاوه بر نقش محافظتی، یک خاصیت چسبندگی قوی به سلولهای اپی تلیال دارد. (۱۲ و ۱۴)

مراحل مخاط چسبی و تاثیر خصوصیات سطح بر آن :

مواد مخاط چسب غالبا ماکرومولکولهای آبدوستی هستند که در ساختار زنجیره ای خود، دارای گروههایی با قدرت تشکیل پیوندهای هیدروژنی (مانند

کربوکسیل و هیدروکسیل) می باشد. این مواد در تماس با مخاط موکوسی و یا اطراف آن میتوانند آب را به خود جذب کرده و متورم شود، سپس با مخاط موکوسی واکنش داده و به مخاط چسبند. جذب بیش از حد آب منجر به ایجاد، موشیلاژ نرم از ماده مخاط چسبنده شده و منجر به شسته شدن آن از محل تماس می گردد. از جمله مواد مخاط چسبی که در مطالعات مختلف بعنوان مواد موفق با قدرت مخاط چسبی مناسب شناخته شده اند، می توان به خانواده carbopols به خصوص پلی کربوفیل ، Carbopole 934p ، سدیم کربوکسی متیل سلولز و کتیرا اشاره نمود. در مطالعات قبلی انجام شده مشخص شده که زنجیره های پلیمری مواد مخاط چسب می توانند بداخل زنجیره های گلیکوپروتئین موجود در مخاط نفوذ کرده و لایه مستحکمی با مقاومت بالا در مقابل تخریب و حرکت از خود نشان دهند. تشکیل پیوندهای هیدروژنی بین زنجیره های گلیکوپروتئین و پلیمر مخاط چسب را بعنوان عاملی مهم در تشکیل پیوند مخاط چسب قوی بیان نموده اند. بنابراین پلیمری که بتواند بداخل شبکه موکوسی نفوذ کرده و پیوندهای هیدروژنی متعددی را بوجود آورد، از قدرت مخاط چسبی مطلوبی برخوردار خواهد بود. دیده شده است که درصد یونیزاسیون گروه های قابل یونیزه موجود در زنجیره های پلیمری (مانند

کربوکسیل) می تواند بر تشکیل پیوند مخاط چسب قوی بین مخاط و زنجیره‌های پلیمری اثر بگذارد.

pH مناسب جهت تشکیل پیوند مخاط چسب بین ۶-۵ تعیین شده است (۱۵). برای اینکه زیست چسبی رخ دهد نخستین مرحله، تماس نزدیک میان یک غشاء و یک ماده زیست چسب می‌باشد که البته چسبندگی در اثر مرطوب شدن کافی سطح ماده زیست چسب و یا تورم ماده زیست چسب صورت می‌گیرد. در مرحله دوم پس از اینکه تماس کاملاً پایدار گردید، نفوذ ماده زیست چسب به خلل و فرج سطح بافت و یا نفوذ زنجیره‌های زیست چسب به درون زنجیره‌های ساختمانی موکوس می‌باشد که در نتیجه آن پیوندهای شیمیایی کمی می‌تواند شکل گیرد (۱۶).

یکی از مهمترین فاکتورها برای زیست چسبی، زبری سطوح بافت است. زیرا در اکثر اوقات سطوح جامد کاملاً مسطح نیستند و سوراخ‌ها و درزهای بی‌شمار کوچک وجود دارد که به عنوان یک اتصال قدرتمند و طولانی مدت، نبایست فراموش شود. Griffith نشان داد که اتصالات چسبنده که در اثر فشارهای کم شکل می‌گیرند، ممکن است به علت تشکیل حباب‌های هوا بین دو سطح و یا وجود ذرات ریز بین دو سطح و یا ایجاد خلاء چندان محکم نباشد (۱۷).

یک سطح خشن را می توان به صورت زیر تعریف نمود:

نسبت ماکزیمم عمق به ماکزیمم عرض آن سطح بر حسب واحد طول که اگر

این نسبت کمتر از ۱:۲۰ باشد، زبری برای اهداف چسبندگی ناکافی است (۱۷)