مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره ۲۴، شماره ۲، اردیبهشت ۱۳۹۵
صفحه: ۱۷۳-۱۶۴

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol. 24, No.2, May 2016
Pages: 164-173

بررسی هیستوپاتولوژی اثر داروی Oralmedic بر روند ترمیم زخم دهانی در یک مطالعه حیوانی

محمدحسن اخوان‌کرباسی[۱]، سیدحسین طباطبائی[۲]، خاطره خیراللهی*[۳]، حسین خیراللهی[۴]

چکیده

مقدمه: استوماتیت آفتی راجعه(RAS) یک بیماری شایع است که درمان آن تاکنون ناموفق بوده است. مطالعه حاضر با هدف ارزیابی هیستوپاتولوژیک روند ترمیم زخم دهانی به دنبال استفاده از داروی Oralmedic انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه حیوانی در مخاط لبیال لب پایین ۱۲ موش سوری که از نظر وزن، جنس و نژاد وضعیت یکسانی داشتند، زخم مخاطی هم اندازه ایجاد شد. موش‌ها به صورت تصادفی به دو گروه ۶ تایی، تحت عنوان گروه دارو و گروه آب مقطر تقسیم شدند. بر روی زخم در گروه اول Oralmedic و در گروه دوم آب مقطر، هر کدام روزی دوبار و به مدت ۵ روز قرار داده شد، سپس در روز پانزدهم از نواحی ترمیم شده نمونه‌برداری شد و مورد مطالعه میکروسکوپیک قرار گرفت.

نتایج: اپیتلیوم سطحی شکل گرفته در نواحی ترمیم شده در دو گروه تقریباً نرمال بود(p-value>۰/۰۵). در گروه‌های مورد مطالعه، داروی Oralmedic اثرات التهابی متفاوتی را در بافت همبندی ایجاد کرد. از نظر پزشکی تشکیل بافت جوانه‌ای تفاوت چشمگیری در دو گروه نشان داد ولی از نظر آماری این تفاوت معنی‌دار نشد. میزان تشکیل کلاژن در بافت همبندی در دو محلول مورد استفاده متفاوت بود.

نتیجه‌گیری: نماهای هیستولوژیک مشاهده شده بعد از استفاده Oralmedic در زیر مخاط و بافت همبند تغییراتی از جمله التهاب، تشکیل اسکار و فیبروز را نشان می‌دهد. نکته مهم در نظر داشتن این تغییرات می‌باشد؛ زیرا ممکن است منجر به تغییرات مهم و گاهی مشکل‌ساز گردد.

واژه‌های کلیدی: زخم آفتی، Oralmedic ، ترمیم زخم

۱- استادیار، گروه بیماری های دهان و فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد
۲-دانشیار، گروه پاتولوژی دهان و فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد
۳- دستیار تخصصی، گروه بیماری های دهان و فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد
۴-عضو هیئت علمی، گروه پریودنتولوژی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد
* (نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۸۳۶۲۱۲۲۲۲+، پست الکترونیکی: khaterekheirollahi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۷/۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۱۱/۸

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

مقدمه

استوماتیت آفتی راجعه(Recurrent Aphthous Stomatitis=RAS) یک بیماری راجعه شایع در کل دنیا است که باعث زخم‌هایی در مخاط دهان می‌شود این زخم‌ها با درد، مزاحمت و تهاجم به بافت دهانی مشخص می‌شوند و گاهی با نام Canker Sore شناخته می‌شوند(۱). درمان RAS در طول تاریخ تا به حال تنها تسکین دهنده بخشی از علائم و نشانه‌ها بوده است که شامل بی‌حس‌کننده‌های موضعی مثل بنزوکائین، پمادهای ضدالتهاب استروئیدی و دهان شویه‌ها که باعث تسکین درد و کاهش علائم می‌شود و نیز استفاده از هیدروکورتیزون و تریامسینولون ۰/۱٪ به صورت موضعی است(۲). در برخی از مناطق زخمی دهان جهت درمان از انواع کوتر شیمیایی استفاده می‌شود که بدین منظور در قدیم برای زخم آفتی از ترکیبات نیترات نقره که نوعی کوتر شیمیایی است، استفاده می‌شده است(۱)؛ امروزه از جمله مواد با خاصیت کوتر شیمیایی مورد استفاده Debacterol است(۳). نیترات نقره یکی از رایج‌ترین کوترهای شیمیایی می‌باشد که همچنان به عنوان درمان عامه پسند برای زخم‌های آفتی باقیمانده است؛ چون این مواد شیمیایی سوزاننده، با تخریب انتهاهای عصبی، به سرعت درد را بهبود می‌بخشد(۴). هرچند این درمان به صورت موقت باعث کاهش درد می‌شود ولی تمام علائم زخم را محدود نمی‌کند(۱). با این وجود نیترات نقره اغلب بافت ناحیه را به سرعت تخریب می‌کند و نتیجه آن تأخیر ترمیم یا نکروز شدید در ناحیه مورد استفاده می‌باشد به همین دلیل استفاده از آن را محدود کرده‌اند(۴). Oralmedic نیز یک کوتر شیمیایی جدید است که وارد بازار شده است و احتمالاً اثرات و عوارض مشابه با کوترهای شیمیایی قدیمی‌تر را ایجاد می‌کند.

با توجه به اینکه زخم‌های دهانی و زخم‌های آفتی که در دهان به وجود می‌آیند خود یک بیماری نیستند بلکه اغلب نشانه‌ای از بیماری سیستمیک است و نیز درمان قطعی جهت درمان آفت و برخی زخم‌های دهانی تا کنون بیان نشده است، انواعی از ژل‌های مسکن برای کاهش درد در داروخانه‌ها موجود است این درمان‌ها شامل بی‌حس‌کننده‌های موضعی مثل بنزوکائین، پمادهای ضدالتهاب استروئیدی و دهان‌شویه‌ها که باعث تسکین درد و کاهش علائم می‌شود(۵). در حال حاضر داروی Oral medic(که در بازار دارویی ایران وجود دارد) مدعی این موضوع است که درمان قطعی آفت و زخم‌های دهانی می‌باشد که در عرض چند ثانیه درد را مهار می‌کرده و باعث مهر و موم ناحیه عفونی شده و ترمیم طبیعی پس از آن رخ خواهد داد.

Wong و همکاران در مقاله‌ای جهت مقایسه روند ترمیم زخم و میزان تشکیل بافت اسکار بین پوست و مخاط دهان از مدل حیوانی خوکچه استفاده نمودند(Mak۶) و همکاران در مطالعه‌ای مشابه به بررسی روند ترمیم بدون اسکار در مخاط دهان، با برطرف شدن سریع التهاب و کنترل فعالیت میوفیبروبلاست‌ها در مقایسه با پوست بر روی مدل حیوانی خوکچه پرداختند(۷).

با توجه به اینکه مواد تشکیل‌دهنده Oral medic شامل هیدروکسی بنزوسولفونیک اسید، هیدروکسی متوکسی بنزو سولفونیک اسید، اسید سولفوریک و آب است و اسید سولفوریک تمایل به جذب آب بافت و ایجاد سوختگی شیمیایی دارد و نیز سوختگی‌های شیمیایی در هر نقطه از بدن مثل سوختگی با آفتاب یا سوختگی در اثر فوفل و... باعث نکروز، سوختگی و التهاب کلاژن‌های بافت همبند زیر مخاطی می‌گردد؛ به دلیل درمان‌های ناموفق موجود، اختلاف نظر در استفاده از کوتر شیمیایی در درمان آفت و زخم‌های مخاطی و نبود مطالعه‌ای که از نظر هیستوپاتولوژیک به بررسی تاثیر عوامل کوتر شیمیایی برروی مخاط بپردازد، نیاز به تحقیق در این زمینه احساس شد.

این مطالعه با هدف استفاده از داروی oralmedic ® به عنوان یک داروی جدید بر روی روند ترمیم زخم دهانی طراحی شد. در این مطالعه بر آن شدیم به ارزیابی هیستوپاتولوژیک روند ترمیم زخم در یک مدل حیوانی را به وسیله ارزیابی ضخامت اپی تلیوم سطحی، تشکیل بافت جوانه‌ای، انفیلتراسیون سلول‌های التهابی، تراکم و جهت‌گیری فیبرهای کلاژن و تشکیل بافت فیبروز بپردازیم.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

روش بررسی

پژوهش حاضر یک مطالعه تجربی بود که در دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد انجام شد. در این پژوهش از ۱۲ سر موش نر بالغ سوری Mus Musculus در محدوده وزنی ۳۵ تا ۵۰ گرم و سن ۵۵ تا ۶۰ روز استفاده شد.

حیوانات به مدت ۲ هفته برای تطابق با محیط جدید در قفس‌های استاندارد با ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ساعت تاریکی و درجه حرارت و رطوبت پیشنهادی NRCG (National Research council's Guide) که درجه حرارت ^{0}۲۵c-۲۱ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۷۰-۵۰ درصد بود(۸)، نگهداری شدند.

حیوانات در طول مدت نگهداری در حد نیاز با آب و مواد غذایی غنی شده تغذیه شدند در پایان این دو هفته موش‌ها به صورت تصادفی بر اساس جدول اعداد تصادفی به دو گروه ۶ تایی تحت عنوان گروه دارو و گروه آب مقطر تقسیم شدند.

در مطالعه Pilot انجام گرفته مشخص شد که در حالت عادی پس از ۵ روز زخم دهانی موش بهبودی می‌یابد. پس از آن در دو موش زخمی در مخاط لبیال لب پایین با لنست استاندارد ایجاد نموده و با به کار بردن روزی ۲ بار oral medic تا بهبودی زخم(به مدت ۵ روز) ادامه یافت و سپس دو بیوپسی از ناحیه زخم بهبود یافته، یکی در روز پنجم پس از ایجاد زخم و دیگری در روز پانزدهم پس از ایجاد زخم، گرفته شد؛ پس از بررسی‌های میکروسکوپی نمونه روز پانزدهم تغییرات قابل ملاحظه‌ای را نشان داد، بنابراین نمونه‌های مطالعه در روز پانزدهم گرفته شد.

قبل از ایجاد زخم دهانی موش‌ها توسط 0.2 ,ml ketamine 50% + 0.1ml xylezin10% به صورت تزریق داخل صفاقی(IP) بی‌هوش شدند و بعد از آن زخمی با اندازه و عمق مساوی در مخاط لبیال لب پایین تمام موش‌ها با لنست استاندارد ایجاد شد. سپس تا زمان بهبودی زخم‌ها در گروه اول روزی ۲ بار داروی oral medic با استفاده از اپلیکاتور استاندارد به لحاظ یکسان بودن مقدار دارو قرار داده شده و در گروه دوم بر روی زخم‌ها روزی ۲ بار آب مقطر قرار دادیم در پایان مدت دو هفته حیوانات ابتدا بی‌هوش گشته و پس از قطع نخاع کشته شدند و از ناحیه زخم بهبود یافته توسط تیغ بیستوری شماره ۱۵ جراحی با حاشیه سالم ۵ میلی‌متر بیوپسی تهیه گردید. نمونه‌های اخذ شده به طور جداگانه درون محلول فرمالین ۱۰٪ که ۲۰ برابر حجم نمونه و دارای برچسب مشخصات بودند قرار گرفته و فیکس شدند. سپس نمونه‌ها به بخش پاتولوژی فک و دهان و صورت دانشکده دندانپزشکی شهید صدوقی یزد ارسال شد. بعد از آماده‌سازی بافت‌ها، مقاطعی به ضخامت µm ۵ تهیه و با روش H&E رنگ‌آمیزی شدند و از آنجا که یکی از اهداف این مطالعه بررسی بافت کلاژنه در ناحیه ترمیم بود از رنگ آمیزی ماسون تری کروم(۹) که برای کلاژن اختصاصی است برای بررسی مقاطعی دیگر از همان نواحی استفاده شد. مقاطع میکروسکوپی از نظر ضخامت اپیتلیوم سطحی تشکیل شده، تشکیل بافت جوانه‌ای، انفیلتراسیون سلول‌های آماسی و تراکم و جهت‌گیری فیبرهای کلاژن توسط پاتولوژیست مورد ارزیابی و مطالعه هیستولوژیک قرار گرفت که بر اساس مقیاس ارزیابی اسکار هیستولوژیک modified موجود ارزیابی گردید(۶،۷).

به منظور بررسی تشکیل اپیتلیوم سطحی از ضخامت اپیتلیوم تشکیل شده استفاده شد. برای بررسی وضعیت التهاب بافت همبندی از تعداد سلول‌های التهابی لنفوپلاسماسلی در میانگین ۴ میدان مورد بررسی از نظر میکروسکوپی استفاده گردید. میزان بافت جوانه از طریق شدت تشکیل آن‌ها تقسیم شد و جهت بررسی بافت کلاژن تراکم و جهت‌گیری الیاف کلاژن پس از رنگ‌آمیزی ماسون تری کروم در نظر گرفته شد(۶،۷).

پس از جمع‌آوری اطلاعات، داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۷ و آزمون Chi-square مورد تحلیل آماری قرار گرفته و معنی‌دار بودن اختلاف میان گروه‌ها سنجیده شد و موارد با P<۰/۰۵ به عنوان معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

در مطالعه حاضر که به منظور بررسی هیستوپاتولوژی اثر داروی oral medic بر ترمیم زخم دهانی در موش سوری انجام شد، پس از طی زمان ۱۵ روز در هر یک از دو گروه دارو و آب مقطر، ۶ موش، سالم به انتهای آزمایش رسیدند.

طبق نتایج حاصل از این مطالعه توزیع فراوانی وضعیت تشکیل اپیتلیوم سطحی در دو گروه مورد مطالعه به وسیله

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

آزمون Chi-square بررسی گردید و تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر وضعیت تشکیل اپیتلیوم سطحی مشاهده نشد(P-value>۰/۰۵). در هر دو گروه اپیتلیوم تقریباً نرمال بود(جدول ۱).

جدول ۱: توزیع فراوانی وضعیت تشکیل اپیتلیوم سطحی در دو گروه مورد مطالعه

ماده مصرفی	دارو		آب		جمع	
تشکیل اپیتلیوم سطحی	تعداد	٪	تعداد	٪	تعداد	٪
درجه۱	۰	۰	۰	۰	۰	۰
درجه۲	۰	۰	۰	۰	۰	۰
درجه۳	۶	۱۰۰	۶	۱۰۰	۱۲	۱۰۰
جمع	۶	۱۰۰	۶	۱۰۰	۱۲	۱۰۰

P-value~1 با توجه به آزمون chi-square اختلافی میان گروه ها مشاهده نشد.

در مورد وضعیت التهاب بافت همبندی گروه‌های دوگانه تفاوت معنی‌داری را نشان دادند(P-value<۰/۰۵). یعنی دو نوع محلول مورد استفاده در این تحقیق اثرات التهابی متفاوتی را در بافت همبندی ایجاد می‌سازد(جدول ۲).

جدول ۲: توزیع فراوانی وضعیت التهاب بافت همبندی در دو گروه مورد مطالعه

ماده مصرفی	دارو		آب		جمع	
التهاب بافت همبندی	تعداد	٪	تعداد	٪	تعداد	٪
درجه۱	۰	۰	۵	۸۳/۳	۵	۴۱/۷
درجه۲	۱	۱۶/۷	۰	۰	۱	۸/۳
درجه۳	۵	۸۳/۳	۱	۱۶/۷	۶	۵۰/۰
جمع	۶	۱۰۰	۶	۱۰۰	۱۲	۱۰۰

P-value~0.015 با توجه به آزمون chi-square میان گروه ها اختلاف معنی داری مشاهده شد.

در بررسی توزیع فراوانی تشکیل بافت جوانه‌ای در ترمیم زخم دهانی بین دو نوع محلول مورد استفاده در این تحقیق تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد(P-Value ۰/۰۵). با اینکه در مقایسه دو گروه آب و دارو تفاوت چشمگیری از نظر پزشکی وجود دارد ولی با استفاده از آزمون Chi-square این ارتباط معنی‌دار نشد(جدول ۳).

جدول۳: بررسی توزیع فراوانی تشکیل بافت جوانه‌ای در ترمیم زخم دهانی در دو گروه مورد مطالعه

ماده مصرفی	دارو		آب		جمع	
تشکیل بافت جوانه ای	تعداد	٪	تعداد	٪	تعداد	٪
درجه۱	۱	۱۶/۷	۴	۶۶/۷	۵	۴۱/۷
درجه۲	۱	۱۶/۷	۲	۳۳/۳	۳	۲۵/۰
درجه۳	۴	۶۶/۷	۰	۰	۴	۳۳/۳
جمع	۶	۱۰۰	۶	۱۰۰	۱۲	۱۰۰

P-value ~0.069 با توجه به آزمون chi-square اختلافی میان گروه ها مشاهده نشد.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

در تعیین مقایسه توزیع فراوانی وضعیت تشکیل کلاژن در بافت همبندی مشخص شد بین دو گروه از نظر میزان تشکیل کلاژن تفاوت معنی‌داری وجود دارد(P-Value < ۰/۰۵) یعنی دو نوع محلول مورد استفاده در این تحقیق میزان تشکیل کلاژن متفاوتی را ایجاد می‌کنند که نشان دهنده تفاوت اثر دارو و آب در تشکیل بافت کلاژن است(جدول ۴).

جدول ۴: بررسی توزیع فراوانی وضعیت تشکیل کلاژن در بافت همبندی در دو گروه مورد مطالعه

ماده مصرفی / تشکیل کلاژن	دارو		آب		جمع	
	تعداد	٪	تعداد	٪	تعداد	٪
درجه۱	۰	۰	۲	۳۳/۳	۲	۱۶/۷
درجه۲	۰	۰	۳	۵۰/۰	۳	۲۵/۰
درجه۳	۶	۱۰۰	۱	۱۶/۷	۷	۵۸/۳
جمع	۶	۱۰۰	۶	۱۰۰	۱۲	۱۰۰

P-value ~ 0.015 با توجه به آزمون chi-square میان گروه ها اختلاف معنی داری مشاهده شد.

بحث

زخم‌های آفتی یکی از شایع‌ترین ضایعات التهابی در حفره دهان است(۹). از آنجایی که تاکنون اتیولوژی دقیق این بیماری مشخص نشده است، درمان قطعی نیز برای آن معرفی نشده است و انتخاب درمان همچنان در میان مطالعات مختلف بحث‌انگیز باقی مانده است(۱۰،۱۱). داروهای متعددی وجود دارند که تنها باعث کاهش و برطرف نمودن علائم می‌شوند اما هیچ‌کدام از آن‌ها اثر حقیقی را نشان نداده‌اند. به طور کلی تاکنون هدف درمان آفت، کاهش درد، ناراحتی، طول دوره ترمیم و تعداد زخم‌ها بوده است(۱۰،۱۱). بنابراین داروهای جدیدی که با ادعای موثر بودن بر روی آفت به بازار دارویی وارد می‌شوند، باید از نظر کلینیکی و هیستولوژیکی مورد ارزیابی قرار گیرند. این مطالعه از این نظر که به بررسی روند ترمیم زخم دهانی در موش سوری با استفاده از داروی oralmedic می‌پرداخته، یک مطالعه منحصر به فرد می‌باشد. تا کنون به جز چند مطالعه گزارش- موردی، در مورد استفاده از Oralmedic (۳،۴) تحقیق و مطالعه دیگری انجام نگرفته است. با توجه به فقدان مطالعات تحلیلی مشابه، مطالعه حاضر برای بررسی اثرات بافتی داروی Oralmedic بر ترمیم زخم دهانی بر روی موش سوری انجام شد،که بدین منظور روند ترمیم مخاط دهان به دنبال استفاده از داروی Oralmedic بر روی زخم دهانی موش سوری به صورت میکروسکوپی بررسی گردید.

با توجه به مزایای بسیار موش سوری نظیر هزینه کم، دست‌کاری آسان، نگهداری در شرایط کنترل شده محیطی و بهداشتی از جمله رژیم غذایی مخصوص، باعث ترجیح انتخاب این حیوان در مطالعه حاضر گردید. Cavalcante و همکاران در مطالعه خود جهت به‌کارگیری درمان جایگزین مناسب در زخم‌های تروماتیک دهان از مخاط گونه رت به عنوان مدل حیوانی استفاده نمودند چرا که دسترسی به رت‌ها آسان بوده و به دلیل شباهت پروسه ترمیم زخم در مخاط دهانی رت با مخاط دهانی انسان کار بر روی آن موثر و معتبر بوده است(۱). گرچه مشابهت روند ترمیم زخم در مخاط دهان رت با انسان امتیاز مناسبی است اما امکان خود آسیبی به مخاط دهان توسط رت وجود دارد که می‌توانست عامل مخدوش‌گری برای مطالعه باشد در حالی که موش سوری آسیب کمتری به مخاط دهانی خود وارد می‌سازد، پس در این مطالعه گزینه برتری بود.

Rhodus و همکاران در یک مطالعه pilot به مقایسه پماد ضد التهابی در مقابل عوامل کوتر شیمیایی در درمان زخم‌های آفتی پرداختند. آن‌ها در مطالعه خود، در یک گروه از Debacterol و در گروه دیگر از Kevalog in orabase استفاده کردند و در یک گروه هیچ درمانی را ارائه ندادند. هر دو دارو به صورت موضعی استفاده شد. ارزیابی کلینیکی در روزهای صفر، ۶ و ۱۰ انجام

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

گرفت. اندازه ضایعات توسط پروب پریودنتال مشخص شد و بررسی درد توسط VAS (Visual Analog Scale) انجام گرفت. آن‌ها نتایج خود را این‌گونه بیان کردند که از نظر کلینیکی در گروهی که از Debacterol استفاده نمودند نسبت به دو گروه دیگر بهبودی سریع‌تر، کاهش اندازه زخم و میزان درد دیده شد و پیشنهاد نمودند که در مطالعات آینده به بررسی پروسه ترمیم از طریق هیستوپاتولوژیک پرداخته شود(۱۲).

از دیرباز استفاده از کوتر شیمیایی در مخاط دهان برای درمان زخم‌های دهانی طرفدارانی داشته است که ترکیبات نیترات نقره شایع‌ترین مثال آن است که به صورت موقت باعث کاهش درد می‌شوند ولی تمام علائم زخم را محدود نمی‌کنند(۲) و امروزه Debacterol دارویی با خاصیت مشابه است(۱۱). این مواد شیمیایی سوزاننده با تخریب انتهاهای عصبی، به سرعت درد را بهبود می‌بخشد. با این وجود نیترات نقره اغلب بافت ناحیه را به سرعت تخریب می‌کند و نتیجه آن تأخیر ترمیم یا نکروز شدید در ناحیه مورد استفاده می‌باشد به همین دلیل استفاده از آن را محدود شده است. نیترات نقره، فرموکروزول، اسید کرومیک و سایر مواد این چنینی باعث سوختگی‌های فیزیکی یا شیمیایی مخاط دهان می‌شوند؛ استفاده نابجا از این مواد رایج بوده و شدت صدمات وارده از این مواد بسیار زیاد است ولی از طرفی مدارک کافی برای اثبات مضر بودن این‌ها وجود ندارد(۱۳).

Jarjoura و همکاران در مطالعه‌ای از Oralmedic برای درمان آفت استفاده نمودند و به بررسی عوارض احتمالی در استفاده مکرر از Oralmedic پرداختند، آن‌ها اعلام کردند که داروی Oralmedic یک داروی تجاری نسبتاً جدید است که برای درمان آفت راجعه(RAS) طراحی شده است و به طور بالقوه توانایی مؤثری در کاهش درد تاشی از RAS دارد ولی زمانی که دو بیمار از این دارو استفاده نمودند در هر دو بیمار زخم‌های عمیق در بستری نکروتیک در محل قرارگیری Oralmedic بر روی زخم آفتی، پس از اولین دفعه استفاده از دارو به وجود آمده است، هرچند دستورالعمل تولیدکننده استفاده دو بار از دارو به صورت روزانه است. روند بهبودی زخم‌های درمان شده باOralmedic کند بوده و در یک دوره ۶ هفته‌ای به پایان رسید(۳).

Nadri و همکاران در مقاله خود به بررسی روش جایگزینی در درمان آفت ماژور پرداختند. آن‌ها در یک خانم ۶۰ ساله با تاریخچه ۱۶ ساله از دوره‌های مکرر زخم‌های متعدد عودکننده ماژور بر روی مخاط غیر کراتینیزه دهان از داروی Oralmedic استفاده نمودند. این بیمار رژیم درمانی روزانه Oralmedic موضعی را دریافت نمود که در هر بار استفاده، به مدت ۱۰ ثانیه محلول کوتر شیمیایی Oralmedic را بر محل زخم‌های دهانی قرار می‌داد و سپس ناحیه را شسته و خشک می‌نمود. بیمار این درمان را به مدت یک هفته ادامه داد. در ویزیت Follow up، بهبود درد حاصل شده بود و زخم آفتی بدون هیچ‌گونه عارضه‌ای حذف شده بود. آن‌ها نتیجه خود را این‌گونه بیان کردند که Oralmedic داروی موثر موضعی برای درمان آفت‌های ماژور نسبت به عوارض زیاد داروهای سیستمیک مثل کلشی‌سین است(۴). با توجه به اینکه آفت یک زخم با منشاء اتوایمیون است و حضور آن در حیوانات غیرقابل اثبات است ایجاد یک زخم با حدود مشخص در شرایط استریل بهترین روش برای بررسی تأثیر دارو بر روی زخم‌های مخاطی و روند ترمیم آن است. به نظر می‌رسد که سازندگان Oralmedic ادعا می‌کنند که این دارو درد ناشی از RAS را در عرض چند ثانیه بهبود می‌بخشد و باعث مهروموم ناحیه عفونی می‌گردد و پروسه ترمیم طبیعی در آن رخ می‌دهد. بنابراین در این مطالعه جنبه‌های مختلف ترمیم زخم دهانی به منظور بررسی اثر واقعی Oralmedic بر روی مخاط دهان مورد ارزیابی قرار گرفته است. در مطالعه حاضر نیز وقتی از نظر کلینیکی زخم‌های درمان شده بررسی شد زخم عمیق یا نکروتیکی مشاهده نگردید و هنگامی که تشکیل اپیتلیوم سطحی از طریق هیستولوژی بررسی شد، مشخص گردید که پس از درمان زخم‌ها با Oralmedic اپیتلیوم تقریباً نرمالی تشکیل می‌گردد که مشابه با سایرگروه‌های مورد مطالعه است(P-value<۰/۰۵).

مشخصه التهاب مزمن، واکنش التهابی و حضور بافت جوانه‌ای فراوان است که برای تکمیل پروسه ترمیم

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

زخم ضروری است(۱۱،۱۲،۱۴). با توجه به بررسی‌های میکروسکوپیک، سلول‌های التهابی، تشکیل عروق جدید و درجه تشکیل بافت جوانه‌ای در گروه‌های Oralmedic و از نظر آماری به طور معنی‌داری بالاتر از گروه آب مقطر نبود($p>۰/۰۵$) ولی تفاوت مشاهده شده از نظر پزشکی حائز اهمیت است به این دلیل که التهاب بخشی از سیستم دفاعی طبیعی بدن است اما التهاب مزمن یک ساختار غیر نرمال است و گاهی مضر باشد زیرا این شرایط می‌تواند منجر به تشکیل اسکار و فیبروز شده و عواقب بدی را در پی داشته باشد.

مخاط دهان به طور نرمال به جز در مواردی که آسیب بزرگی مثل سوختگی یا تروماهای وسیع ایجاد شده باشد که در این موارد ترمیم نرمال تغییر یافته و ممکن است اسکار قابل توجهی تشکیل شود، بدون برجای گذاشتن اسکار ترمیم می‌شود(۱۵). بافت اسکار دارای ساختاری متفاوت است و با تجمع کلاژن‌های سیگار مانند که موازی با اپیتلیوم قرار گرفته‌اند، مشخص می‌شود(۶،۱۶،۱۷). Gannepalli و همکاران در مطالعه خود اظهار داشتند که در فیبروز زیر مخاطی دهان(Oral Sub Mucosal Fibrosis=OSMF) تحریک فیبروبلاست‌ها منجر به تجمع کلاژن، تشکیل فیبروز و اسکار می‌شود(۱۸). Parveen و همکاران به بررسی جهت‌گیری بافت کلاژن نسبت به اپی‌تلیوم و شدت رنگ گرفتن آن در مراحل مختلف پیشرفت OSMF توسط رنگ‌آمیزی Trichorom و Picrosiris red پرداختند. آن‌ها به این نتیجه رسیدند که در مراحل اولیه جهت‌گیری موازی فیبرهای کلاژن در نیمه فوقانی بافت همبندی دیده می‌شود در حالی که در مراحل پیشرفته‌تر فیبرهای کلاژن متراکم‌تر که تمام ضخامت زیر مخاط و بافت همبند را پر کرده است مشاهده می‌گردد(۱۷) و همچنین در این موارد کاهش واسکولاریتی و در گاهی تغییرات دیسپلاستیک نیز دیده می‌شود(۱۹). طبق نتایج هیستولوژیک مطالعه حاضر، میزان تغییرات التهابی بافت همبند در گروه oralmedic بر خلاف گروه آب مقطر، بافت کلاژن ضخیم و متراکمی تشکیل شده که کل ضخامت لامینا پروپریا را فراگرفته است، این وضعیت نشانگر تشکیل بافت اسکار و فیبروز می‌باشد($P<۰/۰۵$). در نواحی مخاط دهان وجود التهاب مزمن می‌تواند منجر به تغییرات ناخوشایند بافتی- سلولی گردد، لذا می‌توان انتظار داشت که در اثر استفاده مکرر و مداوم از این دارو احتمال پیشرفت به سمت مراحل پیشرفته‌تر و شاید تغییرات دیسپلاستیک وجود داشته باشد.

با توجه به اینکه بیماران هرگونه تغییری در مخاط دهان خود را اکثراً به عنوان زخم یا آفت تلقی می‌کنند و از آنجایی که داروی Oralmedic به صورت بدون نسخه در دسترس مردم قرار می‌گیرد احتمال مصرف این دارو توسط بیماران وجود دارد. بدین ترتیب امکان غفلت از بیماری‌های زمینه‌ای که خود را به صورت یک یا چند زخم، کاندیدیازیس، لیکن پلان و یا سایر تغییرات مخاطی نشان می‌دهد، وجود دارد. از جمله می‌توان به موارد لوپوس، سندرم بهجت، ناراحتی‌های گوارشی مثل کرون اشاره نمود؛ که در این موارد در صورت استفاده از داروی Oralmedic و تسکین درد و سوزش مخاط دهان، احتمال نادیده گرفته شدن یکی از معیارهای تشخیصی وجود دارد که باعث تأخیر در تشخیص و درمان مناسب بیماری می‌شود.

به نظر می‌رسد ادعای تولیدکنندگان Oralmedic در مورد مهار درد در عرض چند ثانیه و مهر و موم ناحیه عفونی شده و ایجاد یک ترمیم طبیعی، با توجه به در نظرگرفتن وضعیت ظاهری مخاط است، چرا که ظاهر مخاطی محل ترمیم مشابه با نواحی اطراف می‌شود ولی در حقیقت آنچه در اثر استفاده از Oralmedic در مخاط دهان دچار تغییر می‌شود بافت زیر مخاط است که در آن التهاب، تشکیل اسکار و فیبروز رخ می‌دهد که تفاوت معنی‌داری در مقایسه با آب مقطر به عنوان عامل خنثی دارد($P\text{-value}<۰/۰۵$). در اثر استفاده مکرر از دارو در مخاط دهان احتمال آن وجود دارد که ضخامت بافت کلاژن در زیر مخاط افزایش یافته و میزان واسکولاریتی کاهش یابد و چون دارویی با خاصیت کوتر شیمیایی است ممکن است در مواردی در نهایت منجر به آتیپی سلولی و یا تغییرات دیسپلاستیک گردد.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

نتیجه‌گیری

نماهای هیستولوژیک مشاهده شده بعد از استفاده oralmedic در زیر مخاط و بافت همبند تغییراتی از جمله التهاب، تشکیل اسکار و فیبروز را نشان می‌دهد. بنابراین استفاده مکرر از oralmedic که بدون نسخه در داروخانه ها موجود است و برای هر زخم دهانی می‌تواند استفاده شود ممکن است باعث تغییرات مهم و گاهی مشکل‌ساز گردد.

هرچند استفاده از داروهای موضعی نسبت به درمان‌های پر عارضه سیستمیک دارای عوارض کمتری است ولی با این حال نمی‌توان آن‌ها را بدون عارضه در نظر گرفت که به همین دلیل توصیه می‌گردد که در مطالعات بعدی به طراحی مطالعات کنترل شده مناسب برای بررسی مزایا و مضرات استفاده داروی موضعی Oralmedic در بیماران دارای زخم‌های دهانی و آفتی به صورت گسترده‌تر و توسط مطالعات هیستوپاتولوژیک پرداخته شود.

سپاسگزاری

در پایان از کارکنان محترم خانه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد و کارکنان محترم بخش‌های پاتولوژی بیمارستان شهید صدوقی یزد و دانشکده دندانپزشکی شهید صدوقی یزد و سایر کسانی که در انجام این مطالعه ما را یاری نمودند، قدردانی می‌نماییم.

References:

1- Cavalcante GM, Paula RJ, Souza LD, Sousa FB, Mota MR, Alves AP. ***Experimental model of traumatic ulcer in the cheek mucosa of rats.*** Acta Cirurgica Brasileira 2011; 26(3): 227-34.

2- Alidaee MR, Taheri A, Mansoori P, Ghodsi SZ. ***Silver nitrate cautery in aphthous stomatitis: a randomized controlled trial.*** Br J Dermatol 2005; 153(3): 521-25.

3- Jarjoura S, Kaplan I. ***ORALMEDIC® for treatment of aphthous stomatitis--possible side effects with repeated applications.*** Refuat Hapeh Vehashinayim 2014; 31(4): 10-2.

4- Nardi GM, Grassi FR, Lauritano D, Petruzzi M. ***An Alternative Approach for the Treatment of Major Aphthosis: Case Report.*** Interdisciplinary Med Dent Sci 2014; 2(5): 1-3.

6- Wong JW, Gallant-Behm C, Wiebe C, Mak K, Hart DA, Larjava H, et al. ***Wound healing in oral mucosa results in reduced scar formation as compared with skin: evidence from the red Duroc pig model and humans.*** Wound Repair Regen 2009; 17(5): 717-29.

7- Mak K, Manji A, Gallant-Behm C, Wiebe C, Hart DA, Larjava H, et al. ***Scarless healing of oral mucosa is characterized by faster resolution of inflammation and control of myofibroblast action compared to skin wounds in the red Duroc pig model.*** J Dermatol Sci 2009; 56(3): 168-80.

8- National Research Council. ***Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8th Edition.*** Washington, DC: National Academies Press; 2011.

9- Rosai J. ***Rosai and Ackermans Surgical pathology.10th ed.*** Elsevier; Mosby:St.Louis, 2011. p. 39.

10- Fernandes R, Tuckey T, Lam P, Allidina S, Sharifi S, Nia D. ***The Best Treatment For Aphthous Ulcers.*** J Am Dent Ass 2008; 134: 200-07.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

11- Teixeira FMF, Pereira MDF, Ferreira NLG, Miranda GMD, Andrade Aguiar JL. ***Spongy film of cellulosic polysaccharide as a dressing for aphthous stomatitis treatment in rabbits.*** Acta Cir Bras 2014; 29(4): 231-36.

12- Rhodus NL, Bereuter J. ***An evaluation of a chemical cautery agent and an anti-inflammatory ointment for the treatment of recurrent aphthous stomatitis: a pilot study.*** Quintessence Int 1998; 29(12): 769-74.

13- Neville BW, Damm D, Allen CM, Bouqout JE. ***Oral and maxillofacial pathology. 3th ed.*** Saunders; Elsivier:St. Louis 2009. P. 291-94.

14- Butterfield TA, Best TM, Merrick MA. ***The dual roles of neutrophils and macrophages in inflammation: a critical balance between tissue damage and repair.*** J Athl Train 2006; 41(4): 457-65.

15- Enoch S, Stephens P. ***Scarless healing: Oral mucosa as a scientific model.*** Wounds UK 2009; 5(1): 42-8.

16 Meshref S, Mufti S. ***Keloid and Hypertrophic Scars: Comparative Histopathological and Immunohistochemical Study.*** Med Sci 2010; 17(3): 3-22.

17 Parveen S, Ahmed SA, Tanveer S. ***A Study on Orientation of Collagen Fibres in Oral Submucous Fibrosis.*** Inter J Sci Res Public 2013; 3(3): 1-4.

18- Ashalata G, Baghirath PV, Krishna AB, Kumar PU, Tom A. ***Quantitative and Qualitative analysis of collagen in Oral Submucous Fibrosis.*** J Dr. NTR Univ Health Sci 2012; 1(2): 99-105.

19- Ajit Auluck M, Rosin MP, Lewei Zhang B, Sumanth K. ***Oral Submucous Fibrosis, a Clinically Benign but Potentially Malignant Disease: Report of 3 Cases and Review of the Literature.*** J Can Dent Assoc 2008; 74(8): 735-40.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

Histopathological Examination of Oralmedic Effects on Oral Wound Healing Process: an Animal Study

Mohammad Hassan Akhavan Karbassi (DDS, MS)[1], Seyyed Hossein Tabatabai (DDS, MS) [2] Khatereh Kheirollahi (DDS) *[3], Hossein Kheirollahi (DDS) [4]

[1,3] Department of Oral Medicine, School of Dentistry, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.
[2] Department of clinical and surgical pathology, School of Dentistry, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.
[4] Department of Periodontics, School of Dentistry, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

Received: 23 Sep 2015 ***Accepted:*** 28 Jan 2016

Abstract

Introductions: Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is a common disease and suitable treatment has been unsuccessful. The purpose of this study was evaluating oral wound healing process following use of Oralmedic.

Methods: In this animal study, mucosal ulcers with the same size were made in the lower lip of 12 mice with the same weight, gender and race. The mice were selected randomly divided into two groups of six mice each, oralmedic and distilled groups. The Oralmedic has been used on the wound in the first group and distilled water was applied on the wound in the second group twice a day for 5 days. On the fifteenth day, biopsy was obtained from wound healing areas and they were investigated through microscopic examination.

Results: The epithelium in the restored areas in both two groups was almost normal ($p>0.05$). In the studied groups, oral medic created different inflammatory effects in the connective tissues. In terms of medicine, formation of the granulation tissue showed a significant difference between two groups, but this difference was not statistically significant. The amount of collagen in the connective tissues were different. Histologic observations showed that after using Oralmedic, some changes such as inflammation, scar formation, and fibrosis were observed in the surface of epithelium of the mucosa and connective tissues.

Conclusion: The important point in use of oral medications, in addition to changes in the surface epithelium of the mucosa, is deeper changes that can lead to important and sometimes problematic consequences.

Keywords: Aphthous Ulcer; Oralmedic; Wound Healing

This paper should be cited as:
Akhavan Karbassi MH, Tabatabai H, Kheirollahi KH, Kheirollahi H. ***Histopathological examination of oralmedic effects on oral wound healing process: an animal study.*** J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2016; 24(2): 164-73.

Corresponding author: Tel: +98 6212222, email: khaterekheirollahi@yahoo.com

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]