مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (33) العدد (1) 2011
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (33) No. (1) 2011

تقييم التطبيق الموضعي للمركب 4- أمينوميتيل-بينزويك أسيد في إيقاف النزف التالي لقلع الأسنان

الدكتور منذر أسعد*
الدكتور يحيى الغنطاوي**

(تاريخ الإيداع 29 / 8 / 2010. قُبِل للنشر في 1 / 2 / 2011)

□ ملخّص □

يحدث النزف بعد قلع الأسنان بشكل طبيعي، ولكن قد يطول في بعض الأحيان مما يسبب قلقاً للمريض، والطبيب معاً، وهذا قد يعود لعدم ثبات الخثرة الدموية في مكان القلع، مما قد يؤدي إلى مشاكل التهابية أخرى عند المريض كالتهاب السنخ الجاف، ويحدث عادة الإرقاء عن طريق تقلص الأوعية الدموية المصابة، وتشكل سدادة من الصفيحات الدموية، وتخثر الدم في الأوعية المصابة، وبعد تشكل الخثرة ينشط البلازمين الذي يحل الخثرة، ودرست عملية تثبيط البلازمين في هذا البحث عن طريق تطبيق موضعي للمركب 4- أمينوميتيل-بينزويك أسيد على مجموعتين من المرضى في مكان القلع، مجموعة لمدة 30 دقيقة، و أخرى لمدة 45 دقيقة، وقُيِّم النزف من خلال عد الكريات الحمر في 1 ملم3 من اللعاب جمعت بعد 1 و 2 و 24 ساعة من القلع، وقد دلت النتائج على وجود فروقات جوهرية بين مجموعتي التطبيق الدوائي، والمجموعة الشاهدة (بدون دواء) من حيث السيطرة على النزف، وذلك لصالح مجموعتي الدواء، ولم يكن هناك أية فروقات جوهرية بين مجموعتي التطبيق الدوائي، أي لا فرق بين تطبيق لمدة 30 دقيقة و 45 دقيقة.

الكلمات المفتاحية: قلع الأسنان، الإرقاء، 4- أمينوميتيل-بينزويك أسيد، البلازمين

* مدرس- قسم جراحة الوجه والفكين- كلية طب الأسنان- جامعة تشرين- اللاذقية- سورية.
** مدرس- قسم علوم الحياة- كلية طب الأسنان- جامعة تشرين- اللاذقية- سورية.

مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (33) العدد (1) 2011
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (33) No. (1) 2011

Evaluation of Topical Administration of 4-Aminomethyl-Benzoic Acid in Homeostasis of the Bleeding after Teeth Extraction

Dr. Monzer Asaad*
Dr. Yahya Algontawi**

(Received 29 / 8 / 2010. Accepted 1 / 2 / 2011)

□ ABSTRACT □

Dental extraction may lead to bleeding. This hemorrhage usually causes confusion to a patient. Homeostasis usually occurs by vasoconstriction, platelet stopper and coagulation. Plasmin usually resolves the formed clot. Blocking of plasmin has been studied in this attempt. The blocking was by topical application of 4-Aminomethyl-Benzoic Acid on extraction of site on two groups of patients. The first group lasts for 30-45 minutes. The bleeding was estimated by accounting of erythrocytes in 1 mm3 of saliva. The samples were collected after the extraction 1, 2 and 24 hours.

Results: There are significant increases of erythrocytes in control group (without drug). There are not significant differences between application of drug for 30 or 45 minutes.

Keywords: Dental Extraction, 4-Aminomethyl-Benzoic Acid, Plasmin.

* **Assistant Professor, Department of Oral Surgery, Faculty of Dentistry, University of Tishreen, Lattakia, Syria.**
** **Assistant Professor, Department of Biological Sciences, Faculty of Dentistry, University of Tishreen, Lattakia, Syria.**

مقدمة:

عند إجراء عملية قلع الأسنان تتمزق الكثير من الأوعية الدموية مكان القلع، [1] ويؤدي هذا الأمر إلى نزف مؤقت يسيطر الجسم عليه (كأي نزف آخر) عن طريق عمليات الإرقاء للوعاء الدموي Homeostasis، [2] وتشترك في هذه العملية عدة عوامل مختلفة منها تقلص الأوعية الدموية المصابة، وتشكل سدادة من الصفيحات الدموية، وتخثر الدم في الأوعية الدموية المصابة، [3] يؤدي تقلص الوعاء الدموي المصاب إلى نقص جريان الدم في الوعاء الممزق فوراً، وينتج هذا التقلص من المنعكسات العصبية ومن التشنج الموضعي العضلي المنشأ، هذه المنعكسات تكون محرضة من الألم، والتنبيهات الأخرى الصادرة عن الوعاء المصاب، أو النسج القريبة منه، وأغلب التقلص يكون ناجماً عن التقلص العضلي، وذلك بسبب إطلاق الصفيحات الدموية مادة السيروتنين Serotinin التي تؤثر على الألياف العضلية الملساء لتلك الأوعية مؤدية إلى تقلصها.[4] أما تشكل السدادة الصفيحية فيتم عن طريق التخثر الدموي Coagulation، وتتشكل نتيجة ذلك جلطة دموية في غضون 15 – 20 ثانية إذا كانت الأذية ليست شديدة وفي غضون 1 – 2 دقيقة إذا كانت الأذية شديدة، ويسد الجرح في الخثرة في غضون 3 – 6 دقائق. [5] وقد صيغت نظريات متعددة لتفسير آلية التخثر الدموي، وتعد النظرية الأنزيمية للتخثر الدموي الأكثر قبولاً، والمرحلة الأخيرة وفق هذه النظرية هي تحول مولد الليفين Fibrinogen المنحل إلى ليفين Fibrin غير منحل، بفعل أنزيم الخثرين أو الترومبين Thrombin، [6] ويشترك في عملية التخثر الدموي هذه في الواقع حوالي ثلاثة عشرة عاملاً للتخثر. [5] في نهاية المطاف تتشكل الجلطة الدموية في مكان الإصابة التي تتألف من شبكة من خيوط الليفين تمتد في جميع الاتجاهات، وتحتجز بين خيوطها الكريات الحمر، والكريات البيض، والصفيحات الدموية، وتلتصق على السطوح المتأذية للأوعية الدموية، وتلتصق هذه الجلطة الدموية على أي ثقب في الأوعية الدموية، وتمنع ضياع الدم. [5]

يجول في مصورة الدم عادة غلوبيولين حقيقي يدعى البلازمين Plasmin، أو حال الليفين Fibrinolysis، [7] ويكون بشكل غير فعال على شكل طليعة حال الليفين Profibrinolysin الذي يتحول إلى بلازمين بفعل عوامل نسيجية منشطة مثل الفيبرينوكينيز Fibroinokinase التي تتحرر من النسج المتأذية، والبطانة الوعائية. وبعدئذ يقوم البلازمين بهضم خيوط الليفين، وحلها. [8] وتتراوح شدة هذا الهضم حسب الأفراد، والأمراض مثل مرض الناعور، أو مرض السكري، أو الفرفريات. [7,9]

يشتق البلازمين من مولد البلازمين Plasminogen، و يمكن لعملية التحول هذه أن تُثبَط عن طريق مثبطات إنزيمات البروتياز، ومن هذه المثبطات المركب 4- أمينوميتيل-بينزويك أسيد 4-Aminomethyl-Benzoic Acid، وهذا الدواء يستعمل في المعالجة، أو الوقاية من النزوف الموضعية، أو المعممة الناتجة عن تحلل الليفين، والسيطرة على النزف في الكثير من الحالات بما في ذلك بعد العمل الجراحي. ولهذا الدواء مضادات استطباب تتلخص بالاضطرابات الكلوية الشديدة، وعند بداية الحمل، والنزف داخل مقلة العين، ومرضى التهاب الوريد الخثري، ويحذَّر استعماله أثناء الحمل، والإرضاع وعند انحلال الليفين المعمم، وعند المرضى الذين يعانون من نزف بولي خوفاً من تشكل انسدادات داخل الكلية، ويمكن أن يتداخل دوائياً مع مضادات التخثر، والأستروجين، والأدوية المضادة لتحلل الخثرات الأخرى، وتتلخص آثاره الجانبية بالغثيان، والاقياء، وتغيرات في ضغط الدم، وارتفاع البيض، وعدم استقرار دوارني مصحوب بانخفاض ضغط الدم، وعند النزف البولي هناك زيادة لاحتمال تشكل الخثرات البولية قد يؤدي إلى قولنج كلوي، وانسدادات كلوية، والتهاب وريد خثري مكان الحقن. [10]

أهمية البحث وأهدافه:

تعتبر بعض الإجراءات السنية كقلوع الأسنان، والجراحة اللثوية من بين أكثر الإجراءات شيوعاً في ممارسات طب الأسنان، وهي غالباً ما تترافق بنزف زائد الأمر الذي يؤثر سلباً على نفسية المريض، وهذا ما يترجم على شكل قلق، وتوتر، وخوف، كما أن هذا النزف قد يعيق إتمام الإجراء بشكل جيد مما قد نضطر إلى خياطة الجرح، وقد يؤثر النزف الزائد، وعدم تشكل العلقة سلباً على شفاء الجرح، ويهيئ تربة خصبة لحصول ما يسمى بالتهاب السنخ الجاف dry socket [11]، والذي يترافق بآلام شديدة قد تعطل المريض عن عمله، وهنا تكمن أهمية البحث في إيجاد حل مناسب لهذا النزف.

يهدف البحث إلى:

1. تقليل فترة إرقاء النزف التالي لقلع الأسنان عن طريق التطبيق الموضعي لهذا الدواء كضماد موضعي فوق السنخ مكان القلع.

2. أخذ التأثير الكامل للدواء، والابتعاد عن آثاره الجانبية، ومضادات استطباباته، لأنه إذا تم بلع الدواء إلى الجهاز الهضمي، فلا تأثير له لأنه يتخرب بالمعدة.

طرائق البحث ومواده:

تمت دراسة هذا البحث على 75 مريض (40 ذكور و35 إناث) أصحاء من الناحية الجسدية، ضمن فئة عمرية 30-55 عام، تم استبعاد المرضى: الحوامل، والسكري، والقلبي الوعائي، والدم، والأورام الخبيثة، والتهابات النسج الداعمة الشديد، وتم استبعاد المرضى الذين تحول لديهم القلع إلى عمل جراحي، هؤلاء المرضى راجعوا عيادة الجراحة (دراسات عليا)، وقلع الأسنان في كلية طب الأسنان/جامعة تشرين من أجل قلع الأرحاء الأولى، أو الثانية علوية، أو سفلية، سواء أكانت متهدمة، أو غير ذلك، و تم التأكد من قلع السن الكامل شعاعياً، و عدم ترك أي بقايا من السن المقلوع، أو شظايا عظمية متحركة من العظم السنخي مكان القلع.

تم تخدير المرضى بليدوكايين Lidocain 2٪ مع الإبينفرين Epinephrin 1: 80000 (LIDOCAINA 2% E-80, New Static Colombia) بمعدل 1-2 أمبولة للمريض، وذلك في الفك العلوي بطريقة الارتشاح، وفي الفك السفلي ناحي شوك سبيكس.

تم تقسيم المرضى عشوائياً إلى ثلاث مجموعات بالتساوي على الشكل التالي:

1- مجموعة تم القلع لهم، وتطبيق ضماد قطني جاف عادي لمدة 30 دقيقة (الاعتيادي)، وهذه المجموعة هي المجموعة الشاهدة.

2- مجموعة تم القلع لهم، وتطبيق ضماد قطني مبلل بالدواء 4- أمينوميتيل-بينزويك أسيد (PAMBASOL 50 mg Ibn Hayan Syria) هذا الضماد مبلل بأمبولة واحدة من هذا الدواء تحتوي 50 ملغ منه، وذلك لمدة 30 دقيقة.

3- مجموعة تم القلع لهم، وتطبيق ضماد قطني مبلل بالدواء 4- أمينوميتيل-بينزويك أسيد (PAMBASOL 50 mg Ibn Hayan Syria) هذا الضماد مبلل بأمبولة واحدة من هذا الدواء تحتوي 50 ملغ منه، وذلك لمدة 45 دقيقة.

تم جمع عينات من لعاب المرضى حوالي 1–2 مل بدون إجهاد في مص اللعاب في أنابيب تحتوي على مانع تخثر، وهو الهيبارين. تم جمع هذه العينات بعد 1 و 2 و 24 ساعة من القلع.

تم تطوير طريقة من قبل الباحثين لدراسة مدى النزف عن طريق عد الكريات الحمر بـ 1 ملم3 من لعاب المريض، تم عد الكريات الحمر تحت المجهر بنفس طريقة عدها في الدم في المخبر مباشرة، وذلك بعد أخذ العينة.

تم استخدام الاختبار تي المزدوج من أجل المقارنة بين نتائج بعد المعالجة للمجموعة الشاهدة، والمجموعتين الأخرتين، و بين مجموعتي الدواء نفسيهما، واستخدم تحليل التفاوت أنوفا (ANOVA) من أجل الاعْتداد الإحصائي statistical significance بين نتائج بعد المعالجة، وأُتبع هذا التحليل باختبار بوست هوك لتحديد الاعْتداد الإحصائي بين المجموعات بشكل فردي، تم حساب الاعْتداد عند $P<0.05$.

النتائج والمناقشة:

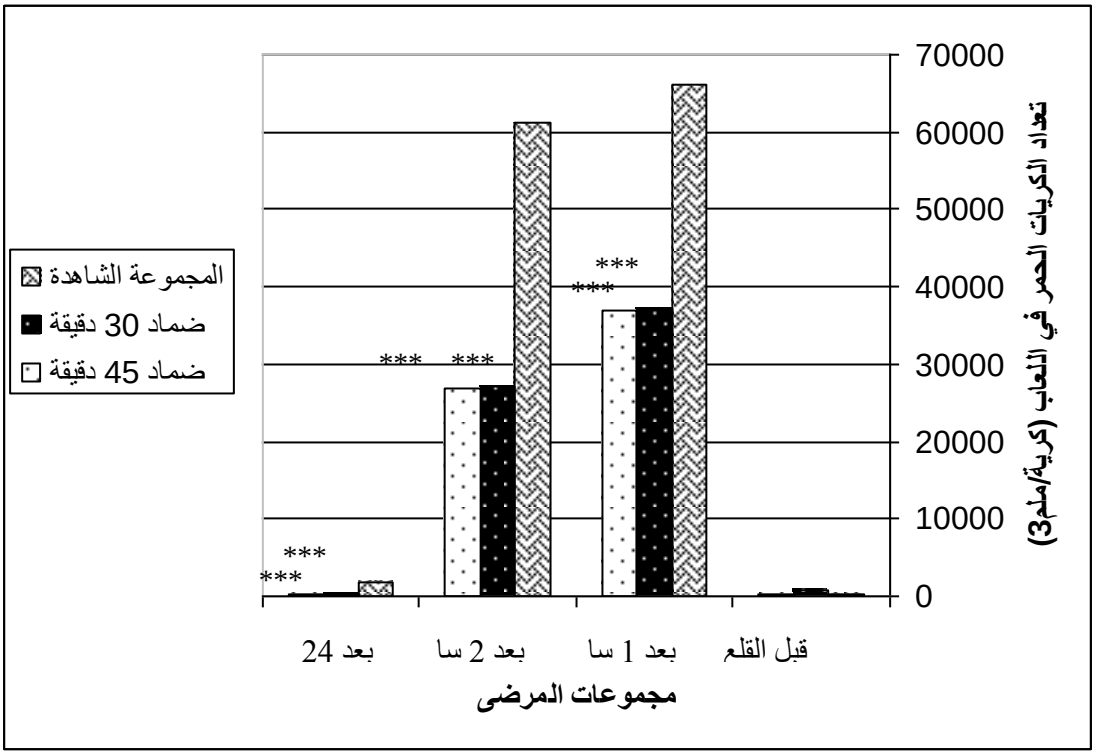
نرى من الجدول (1) و الشكل (1) أن المتوسط الحسابي تعداد الكريات الحمر في اللعاب بعد القلع، و وضع الضماد في المجموعة الشاهدة (1862±66180، 1812±61187، 241±1368 كرية/ملم^3) وذلك بعد 1 و 2 و 24 ساعة من القلع على التوالي، ونرى أن نتائج الضماد لمدة 30 دقيقة (1847±37250، 1856±27250، 14±70 كرية/ملم^3)، و ذلك بعد 1 و 2 و 24 ساعة من القلع على التوالي، ونرى أن نتائج الضماد لمدة 45 دقيقة (1830±36950، 1825±26800، 13±67 كرية/ملم^3) و ذلك بعد 1 و 2 و 24 ساعة من القلع على التوالي. نلاحظ أن هناك نقصاً جوهرياً في تعداد الكريات الحمر في اللعاب بعد القلع، و وضع الضماد في مجموعتي ضماد الدواء عند مقارنته مع نتائج المجموعة الشاهدة، سواء أكان ذلك بعد 1 سا أو 2 سا أو 24 سا ($P < 0.001$). و لم توجد أية فروقات جوهرية بين نتاج مجموعتي الضماد الدوائي أي أنه لا فرق بين تطبيق الدواء لمدة 30 دقيقة، أو 45 دقيقة.

الجدول (1): يمثل تعداد الكريات الحمر (مشعر النزف) في اللعاب بعد القلع، وذلك بتطبيق ضماد جاف عادي (المجموعة الشاهدة)، و بتطبيق ضماد للمركب 4– أمينوميتيل–بينزويك لمدة 30 و 45 دقيقة.

مجموعات المرضى	تعداد الكريات الحمر في اللعاب (كرية/ملم^3)			
	قبل القلع	بعد 1 سا	بعد 2 سا	بعد 24 سا
الشاهدة	1 ± 9	1862 ± 66180	1812 ± 61187	241 ± 1368
ضماد 30 دقيقة	2 ± 10	*** 1847 ± 37250	*** 1856 ± 27250	*** 14 ± 70***
ضماد 45 دقيقة	1 ± 8	*** 1830 ± 36950	*** 1825 ± 26800	*** 13 ± 67***

- كل قيمة تقدم المتوسط الحسابي ± الخطأ المعياري.

- * ** *** $P < 0.001$ عند مقارنة تعداد الكريات الحمر مع المجموعة الشاهدة، للدراسة الإحصائية تم استعمال اختبار تي T. test.



الشكل (1): يمثل تعداد الكريات الحمر (مشعر النزف) في اللعاب بعد القلع، و ذلك بتطبيق ضماد جاف عادي (المجموعة الشاهدة)، و بتطبيق ضماد للمركب 4- أمينوميتيل-بينزويك لمدة 30 و 45 دقيقة.

- كل قيمة تقدم المتوسط الحسابي ± الخطأ المعياري.
- * ** *** $P < 0.001$ عند مقارنة تعداد الكريات الحمر مع المجموعة الشاهدة، للدراسة الإحصائية تم استعمال اختبار تي T. test.

هذه الدراسة تظهر معدل نزف منخفض جداً لمدة 24 ساعة بعد قلع الأسنان بعد استعمال ضماد مبلل بـ 4-Aminomethyl-Benzoic Acid لمدة 30، و 45 دقيقة بعد قلع الأسنان، و كانت قد لوحظت مثل هذه النتائج في دراسات سابقة، هذه الدراسات أثبتت أنه يمكن التقليل من النزف بطرق دوائية مختلفة، وأن التقليل من احتمالية النزف قلل بشكل كبير من الانحلال الليفي، ومن ثم التقليل من الإنتان الموضعي. [12,13,14]

يتم عادة تشكل الخثرة في السنخ مكان القلع عند الأشخاص الطبيعيين في غضون 3 – 6 دقائق، [5,15] وبعدئذ تتعرض هذه الخثرة لشتى العوامل من داخلية المنشأ (بلازمين)، و خارجية المنشأ من لعاب، وطعام، وغيرها، وكلما كان تأثير البلازمين منخفضاً خلال الفترة الأولى من تشكل العلقة كلما كانت هذه الخثرة أقوى، وأكثر تماسكاً، وهذا يقلل من احتمال انقلاع الخثرة التي تؤدي للنزف رغم أن لهذا الأنزيم دور مهم في هضم الليفين بعد 24 ساعة من تشكل العلقة ليشارك في عملية الشفاء، وفي هذا البحث تمت السيطرة على نشاط البلازمين عن طريق الضماد الموضعي بـ 4-Aminomethyl-Benzoic Acid الذي يثبط عملية انحلال الفيبرين عبر تثبيط ارتباطه بالليفين plasminogene، وبالتالي عدم تنشيط البلازمين.

الاستنتاجات والتوصيات:

1- هناك نشاط مختلف للبلازمين بين الأفراد، وهذا يؤدي إلى انحلال مختلف للخثرة الدموية مكان القلع.

2- يجب الحفاظ على الخثرة مكان القلع للحؤول دون النزف، والإنتان، وذلك عن طريق تطبيق مثبطات البلازمين موضعياً على جرح المريض.

3- تطبيق هذا البحث على المرضى الخاصين الذين يأخذون مميعات الدم دون أي إيقاف لمميعات الدم، وقياس زمن النزف، والتخثر لديهم قبل العلاج، وبعد العلاج بالضماد الدوائي بعد القلع.

المراجع:

1- COSMI, B.; ALATRI, A.; CATTANEO, M.; GRESELE, P.; MARIETTA, M.; RODEGHIERO, F.; TRIPODI, A.; ANSALONI, L.; FUSARI, M.; TADDEI, S. *Assessment of the risk of bleeding in patients undergoing surgery or invasive procedures: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis*. Thromb Res. Italy, Vol. 124, N°. 5, 2009 , 6-12.

2- RUTKOWSKI, J.L.; JOHNSON, D.A.; RADIO, N.M.; FENNELL, J.W. *Platelet rich plasma to facilitate wound healing following tooth extraction*. J Oral Implantol. U.S.A. Vol. 36, N°. 1, 2010, 11-23.

3- DAVIE, E.W. *A brief historical review of the waterfall/cascade of blood coagulation.* J Biol Chem. Vol. 278, N°. 50, 2003, 819–32.

4- MONKOVIC, D.D.; TRACY, P.B. *Functional characterization of human platelet-released factor V and its activation by factor Xa and thrombin.* J Biol Chem. Vol. 265, N°. 171, 1990, 32–40.

5- HOFFMAN, M.; MONROE, D.M. *Coagulation a modern view of hemostasis*. Hematol Oncol Clin North Am., Vol. 21, N°. 1, 2007 , 1-11.

6- LANE, D.A.; PHILIPPOU, H.; HUNTINGTON, J.A. *Directing thrombin.* J Blood, Vol. 106, 2005, 2605–12.

7- PATTHY, L. *Evolution of the proteases of blood coagulation and fibrinolysis by assembly from modules.* J Cell, Vol. 41, 1985, 657–63.

8- KREM, M.M.; DICERA, E. *Molecular markers of serine protease evolution.* J EMBO. Vol. 20, 2001, 3036–45.

9- LU, G.; BROZE, G.J. J.R.; KRISHNASWAMY, S. *Formation of factors IXa and Xa by the extrinsic pathway: differential regulation by tissue factor pathway inhibitor and antithrombin III.* J Biol Chem 279, 2004,17241–9.

10- MEREDITH, D.; BOYD, C.A.; BRONK, J.R.; BAILEY, P.D.; MORGAN, K.M.; COLLIER, I.D.; TEMPLE, C.S. *4-aminomethylbenzoic acid is a non-translocated competitive inhibitor of the epithelial peptide transporter PepT1*. J Physiol. Vol. 1, N°. 512 , Pt 3, 1998, 629-34.

11- DAJANI, A.S.; TAUBERT, K.A.; WILSON, W. et al. *Prevention of Bacterial Endocarditis: Recommendations by the American Heart Association.* JAMA., Vol. 277, 1997, 1794-1801.

12- BLINDER, D.; MANOR, Y.; MARTINOWITZ, U.; TAICHER, S. *Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant: comparison of local haemostatic modalities.* J Oral Surg., Vol. 88, 1999, 137-140.

13- BOREA, G.; MONTEBUGNOLI, L.; CAPUZZI, L.; MAGELLI, C. *Tranexamic acid as a mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. An alternative method to discontinuing anticoagulant therapy.* J Oral Surg., Vol. 75, 1993, 29-31.

14- SINDET-PEDERSEN, S.; RAMSTROM, G.; BERNVIL, S.; BLOMBACK, M. *Haemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in Tranexamic acid mouthwash anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery.* J N Engl Med., Vol. 320, 1989, 840-843.

15- CARDONA-TORTAJADA, F.; SAINZ-GÓMEZ, E.; FIGUERIDO-GARMENDIA,J.; DEROBLES-ADSUAR, A.L.; MORTE-CASABÓ, A.; GINER-MUÑOZ, F.; ARTÁZCOZ-OSÉS, J.; VIDÁN-LIZARI, J. *Dental extractions in patients on antiplatelet therapy. A study conducted by the Oral Health Department of the Navarre Health Service.* J Med Oral Patol Oral Cir Bucal. Vol. 14, N˚. 11, 2009, 588-92