

## *Antimicrobial Effect of Phenytoin on Common Microorganisms Contaminating Oral Ulcers: An In-vitro Pilot Study*

Maryam Baharvand<sup>1</sup>,  
Fahime Sadat Tabatabaei<sup>2</sup>,  
Pouya Amiri Andi<sup>3</sup>,  
Azin Khodabakhshi<sup>4</sup>,  
Siamak Sabour<sup>5</sup>,  
Hamed Mortazavi<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Professor, Department of Oral Medicine, Faculty of Dentistry, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Associate Professor, Department of Dental Biomaterials, Faculty of Dentistry, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>3</sup> General Dental Practitioner, Faculty of Dentistry, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>4</sup> Post Graduate Student of Oral Medicine, Faculty of Dentistry, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>5</sup> Associate Professor, Department of Clinical Epidemiology, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>6</sup> Associate Professor, Department of Oral Medicine, Faculty of Dentistry, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received October 22, 2018 ; Accepted September 9, 2018)

### **Abstract**

**Background and purpose:** The antimicrobial effect of phenytoin on ulcers has been addressed in few studies. The aim of this study was to determine the antimicrobial effect of phenytoin on common contaminating microorganisms of oral cavity ulcers in vitro.

**Materials and methods:** Three standard microbial species including *Staphylococcus aureus*, *Actinomyces naeslundii*, and *Candida albicans* were prepared. Twenty four-hour cultures of the species was accomplished on BHI Agar medium at 37°C in aerobic situation in an incubator. After 24 hour, 0.5 McFarland concentration were prepared from microorganism colonies. Meadow cultivation of microorganisms was done in plates containing BHI Agar medium. In each plate 4 wells were created for 4 concentrations of phenytoin (0.5, 1, 3, and 5%). Then one drop of each phenytoin solution was poured in the wells in certain concentrations. For each microorganism species, one well containing 0.2% chlorhexidine was prepared as positive control. The plates were placed in incubator and after 24 hour, diameter of non-growth halo around all wells was measured in all plates using a caliper. These steps were repeated three times to ensure the accuracy of process and results.

**Results:** Diameters of non-growth halo around colonies of *Staphylococcus aureus*, *Actinomyces naeslundii*, and *Candida albicans* were 0 millimeter in all four concentrations of phenytoin.

**Conclusion:** Phenytoin was found to have no antimicrobial effect on common contaminating microorganisms of oral cavity ulcers in vitro.

**Keywords:** phenytoin, antimicrobial, contamination, oral ulcer

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 28 (169): 36-42 (Persian).

\* Corresponding Author: Hamed Mortazavi - Faculty of Dentistry, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran (E-mail: hamedmortazavi2013@gmail.com)

# بررسی اثر آنتی میکروبیال فنی توئین بر میکروارگانیسم های شایع آلوده کننده زخم های دهان: یک مطالعه پایلوت آزمایشگاهی

مریم بهاروند<sup>۱</sup>  
فهیمة سادات طباطبایی<sup>۲</sup>  
پویا امیری اندی<sup>۳</sup>  
آذین خدابخشی<sup>۴</sup>  
سیامک صبور<sup>۵</sup>  
حامد مرتضوی<sup>۶</sup>

## چکیده

**سابقه و هدف:** تعدادی از مطالعات بالینی نشان داده اند که فنی توئین میزان آلودگی باکتریال زخم را کاهش می دهد. هدف این تحقیق بررسی اثر ضد میکروبی فنی توئین بر میکروارگانیسم های شایع آلوده کننده زخم های حفره دهان در محیط آزمایشگاه می باشد.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه تجربی، سه گونه استاندارد میکروبی شامل کاندیدا آلیکنس، استافیلوکوک اورئوس و اکتینومیسس نیوزلندی تهیه شدند. کشت ۲۴ ساعته روی محیط BHI Agar از هر سه میکروارگانیسم در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد در شرایط هوازی در انکوباتور انجام شد. بعد از ۲۴ ساعت، از کلنی میکروارگانیسم ها غلظت نیم مک فارلند تهیه شد. کشت چمنی میکروارگانیسم ها درون پلیت های حاوی محیط کشت BHI Agar انجام شد. درون هر یک از پلیت ها ۴ چاهک برای ۴ غلظت ۰/۵، ۱، ۳ و ۵ درصد ایجاد شد. سپس یک قطره از محلول های فنی توئین با غلظت معین درون این چاهک ها ریخته شد. برای هر کدام از گونه های میکروارگانیسم یک چاهک کلر هگزیدین ۰/۲ درصد به عنوان کنترل مثبت در نظر گرفته شد. پلیت ها درون انکوباتور قرار داده شده و پس از ۲۴ ساعت جهت مشاهده نتایج از انکوباتور خارج شدند. قطر هاله عدم رشد با استفاده از کولیس اندازه گیری گردید. به منظور اطمینان از صحت روند انجام کار و نتایج، این مراحل ۳ بار تکرار شد.

**یافته ها:** قطر هاله عدم رشد در اطراف کلنی میکروارگانیسم های کاندیدا آلیکنس، استافیلوکوک اورئوس و اکتینومیسس نیوزلندی با هر ۴ غلظت فنی توئین، صفر میلی متر اندازه گیری شد.

**استنتاج:** فنی توئین بر میکروارگانیسم های شایع آلوده کننده زخم های دهان در محیط کشت اثر ضد میکروبی ندارد.

**واژه های کلیدی:** فنی توئین، ضد میکروبی، آلودگی، زخم دهانی

## مقدمه

امروزه علاوه بر کاربرد فنی توئین در بیماری های تشنجی، نقش آن در افزایش مقدار کلاژن، ازدیاد فیبروبلاست ها، تسریع در تشکیل بافت جوانه ای جدید و تحریک روند تشکیل عروق جدید به اثبات رسیده

E-mail:hamedmortazavi2013@gmail.com

**مؤلف مسئول:** حامد مرتضوی: تهران: دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده دندانپزشکی

۱. استاد، گروه بیماری های دهان و فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲. دانشیار، گروه مواد دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳. دندانپزشک عمومی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۴. دستیار تخصصی بیماری های دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۵. دانشیار، گروه اپیدمیولوژی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۶. دانشیار، گروه بیماری های دهان و فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۷/۳۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۶/۱۰/۱۲ تاریخ تصویب: ۱۳۹۷/۶/۱۸

میکروارگانیسم‌های شایع آلوده‌کننده زخم‌های حفره دهان شامل استافیلوکوک اورئوس، اکتینومیسس نیوزلندی و کاندیدا آلیکانس در محیط آزمایشگاه می‌باشد.

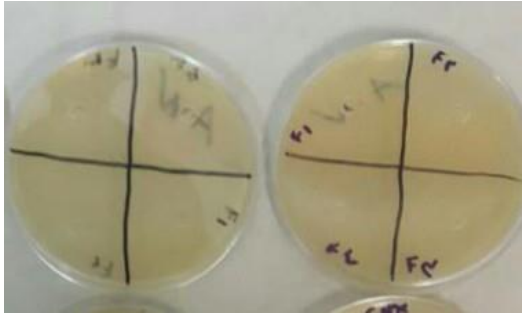
## مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی آزمایشگاهی (experimental invitro study)، پودر فنی توئین از شرکت داروپخش (تهران، ایران) خریداری و برای تهیه غلظت‌های معین فنی توئین از آب مقطر استفاده شد. غلظت‌های ۰/۵ و ۱ درصد با توجه به مطالعات گذشته انتخاب گردید (۱۷،۱۶) و غلظت‌های ۳ و ۵ درصد با توجه به موجود بودن پماد ۳ درصد و سوسپانسیون ۵ درصد فنی توئین در بازار دارویی کشور انتخاب شدند. البته امکان استفاده از هر دو حلال الکلی و آبی با توجه به ساختار شیمیایی فنی توئین سدیم وجود داشت؛ اما با توجه به امکان تاثیرگذاری محلول الکلی بر روی رشد میکروارگانیسم‌ها، از محلول آبی استفاده شد (۱۳). بدین ترتیب که مقادیر مشخصی از پودر فنی توئین سدیم تهیه شده از شرکت داروسازی برای تهیه‌ی غلظت‌های ذکر شده با آب مقطر مخلوط گردید. پس از انجام این کار، اندکی کدورت در محلول‌ها مشاهده گردید که برای شفاف‌سازی آن‌ها از محلول Twin 80 (Twin 80, Merck Schuchardt OHG, Germany) که یک ماده شیمیایی خنثی با دو سر آبدوست و آب‌گریز است، استفاده شد. سه گونه استاندارد میکروبی شامل کاندیدا آلیکانس (ATCC<sup>1</sup> #10237)، استافیلوکوک اورئوس (ATCC#6538) و اکتینومیسس نیوزلندی (PTCC<sup>2</sup> #1207) انتخاب و از کلکسیون قارچ باکتری صنعتی ایران تهیه شدند. این گونه‌ها ابتدا از حالت فریز خارج شده و به شرح زیر تقویت و تغلیظ شد: ابتدا ۲۴ ساعت در دمای ۲۰ درجه سانتی‌گراد و ۲۴ ساعت در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد نگه‌داری و

است. از این دارو در درمان زخم‌های بستر، زخم‌های ناشی از تجمع خون وریدی، زخم‌های دیابتیک و سوختگی‌ها نیز استفاده گردیده است (۵-۱). مکانیسم‌های مختلفی برای اثر فنی توئین موضعی بر روی بهبود پروسه ترمیم پیشنهاد شده است. این مکانیسم‌ها شامل بهبود کیفیت خون‌رسانی ناحیه زخم و تسریع تشکیل بافت گرانولاسیون و ازدیاد پرولیفراسیون فیروبلست‌ها، افزایش محتویات کلاژنی و تسریع بلوغ آن‌ها، مهار فعالیت کلاژناز و نیز مهار کلونیزاسیون باکتری‌ها می‌شود (۶). تعدادی از مطالعات بالینی نشان داده‌اند که فنی توئین میزان آلودگی باکتریال زخم را کاهش می‌دهد (۷-۱۱). گزارش شده است که فنی توئین موضعی می‌تواند استافیلوکوک اورئوس، اش‌ریشیا کولی، کلبسیلا و سودوموناس آئروژینوزا را از زخم‌ها ظرف ۹-۷ روز حذف کند. این که آیا فنی توئین خود اثر ضدباکتریایی دارد یا به صورت غیر مستقیم به وسیله‌ی اثر بر سلول‌های التهابی و عروق سازی جدید عمل می‌کند، شناخته شده نیست (۹، ۱۱، ۱۲).

در یک مطالعه حیوانی مرتبط با بررسی روند بهبود زخم به این موضوع پی‌برده شد که فنی توئین موضعی سوش‌های گرم منفی را خیلی زودتر از سوش‌های گرم مثبت از بین می‌برد (۱۰). با این وجود تا کنون مطالعه‌ای در خصوص بررسی اثر ضد میکروبی فنی توئین موضعی بر میکروارگانیسم‌های عامل عفونت زخم‌های دهان در محیط آزمایشگاه انجام نشده است (۱۳). میکروفلورای شایع داخل حفره دهان شامل استرپتوکوک موتانس، استرپتوکوک سالیواریوس، استرپتوکوک سانگوئیس، کاندیدا آلیکانس، اکتینومیسس و غیره می‌باشد (۱۴). میکروارگانیسم‌های شایعی که باعث عفونت زخم‌های دهان می‌شوند شامل استرپتوکوک ویریدنس، استافیلوکوک اورئوس، اکتینومیسس نیوزلندی و کاندیدا آلیکانس می‌باشد (۱۵). با توجه به مطالب مطرح شده در فوق، هدف از اجرای این تحقیق، بررسی اثر ضد میکروبی فنی توئین با غلظت‌های ۰/۵، ۱، ۳ و ۵ درصد بر

1. American Type Culture Collection  
2. Persian Type Culture Collection



تصویر شماره ۱: عدم وجود هاله عدم رشد در محیط کشت باکتری اکتینومیسس نیوزلندی در مجاورت فنی توئین با غلظت های ۰/۵، ۱، ۳ و ۵ درصد

اما در مورد کلرگزیدین این قطر به ترتیب ۱/۸، ۲، ۱/۹، ۱/۹ میلی متر برای کانیدیدا آلیکانس و ۲، ۲، ۱/۹ میلی متر برای اکتینومیسس نیوزلندی و ۱، ۱/۹، ۱/۸، ۱ میلی متر برای استافیلوکوک اورئوس در آزمایش اصلی و سه بار تکرار بعدی آزمایش اندازه گیری شد (تصویر شماره ۲). بنابراین می توان نتیجه گرفت فنی توئین موضعی بر میکروارگانیزم های استافیلوکوک اورئوس، اکتینومیسس نیوزلندی و کانیدیدا آلیکانس اثر ضد میکروبی یا ضد قارچی نشان نداد.



تصویر شماره ۲: وجود هاله عدم رشد میکروبی در محیط کشت باکتری اکتینومیسس نیوزلندی در مجاورت کلرگزیدین ۰/۲ درصد

## بحث

در این مطالعه اثر ضد میکروبی فنی توئین موضعی بر میکروارگانیزم های استافیلوکوک اورئوس، اکتینومیسس نیوزلندی و کانیدیدا آلیکانس بررسی شد.

سپس به محیط Broth تلقیح شد و مجدداً ۲۴ ساعت به آن زمان داده شد. سپس کشت ۲۴ ساعته روی محیط میکروارگانیزم در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد در شرایط هوایی در انکوباتور انجام شد. بعد از ۲۴ ساعت، از کلنی میکروارگانیزم ها غلظت ۰/۵ مک فارلند به روش کدورت سنجی تهیه شد. کشت چمنی میکروارگانیزم ها درون پلیت های حاوی محیط کشت BHI Agar انجام شد. درون هر یک از پلیت های حاوی محیط کشت BHI Agar و کشت چمنی، با استفاده از پیت پاستور استریل ۴ چاهک برای ۴ غلظت معین ۰/۵، ۱، ۳ و ۵ درصد ایجاد شد و یک قطره از محیط کشت مذاب برای سیل کردن انتهای چاهک به ته چاهک ریخته شد. محلول های فنی توئین جهت استریلیزاسیون از فیلترهای مخصوص عبور داده شد. سپس یک قطره از محلول های فنی توئین با غلظت معین درون این چاهک ها ریخته شد. برای هر کدام از گونه های میکروارگانیزم یک چاهک کلرگزیدین ۰/۲ درصد به عنوان کنترل مثبت در نظر گرفته شد. پلیت ها بدون برگرداندن درون انکوباتور قرار داده شد و پس از ۲۴ ساعت جهت مشاهده نتایج از انکوباتور خارج شدند. قطر هاله عدم رشد در اطراف همه ی چاهک ها در همه ی پلیت ها با استفاده از کولیس اندازه گیری و ثبت گردید (۱۳). این مراحل جهت حصول اطمینان از صحت روند و نتایج آزمایش ۳ بار تکرار شد. همه ی مراحل فوق توسط یک عمل کننده انجام گردید. نتایج مطالعه به صورت توصیفی بوده و اندازه هاله عدم رشد در اطراف کلنی میکروارگانیزم ها گزارش شد.

## یافته ها

قطر هاله عدم رشد در اطراف کلنی میکروارگانیزم های استافیلوکوک اورئوس، اکتینومیسس نیوزلندی و کانیدیدا آلیکانس با هر چهار غلظت معین فنی توئین (۰/۵، ۱، ۳ و ۵ درصد) صفر میلی متر اندازه گیری شد (تصویر شماره ۱).

نتایج این مطالعه نشان داد که فنی توئین موضعی در غلظت‌های ۰/۵، ۱، ۳ و ۵ درصد، بر رشد کلنی‌های استافیلوکوک اورئوس، اکتینومیسس نیوزلندی و کاندیدا آلیکانس اثری ندارد. لازم به ذکر است با توجه به این که هیچ مطالعه مشابهی به بررسی اثر ضد میکروبی فنی توئین چه به صورت آزمایشگاهی و چه در محیط زنده بر پاتوژن‌های موثر بر عفونت زخم‌های دهان نپرداخته است، از این رو یافته‌های این مطالعه قابل مقایسه با سایر مطالعات نیست. به این دلیل در بحث به مطالعاتی اشاره خواهد شد که تا حدودی مشابهت تکنیکی و محتوایی با مطالعه حاضر دارند.

در مطالعه Esiobu و همکاران در سال ۲۰۰۳ با عنوان ارزیابی اثرات ضد میکروبی دو داروی ضد تشنج سدیم والپروات و فنی توئین در محیط آزمایشگاهی، فنی توئین هیچ گونه اثر مهاري بر میکروارگانیزم‌های آزمایش شده از جمله کاندیدا آلیکانس، اشیریشیا کولی، مایکوباکتریوم اسمگماتیس، ساکارومایسس سروزیسه، استافیلوکوک اورئوس و سودوموناس آئروژینوزا نشان نداد (۱۳). در مطالعه آن‌ها، فنی توئین موضعی اثری بر روی استافیلوکوک اورئوس و کاندیدا آلیکانس نشان نداد که از این حیث با مطالعه حاضر همخوانی دارد.

در مطالعه‌ای که Modagheh در سال ۱۹۸۹ انجام داد و اثر فنی توئین موضعی را بر روی ترمیم زخم‌های جنگی و غیر جنگی بررسی کرد، پانسمان زخم‌ها هر روز و به مدت ۲ تا ۴ هفته با پودر فنی توئین سدیم انجام شد. هر هفته از ناحیه زخم پوستی به وسیله سواب نمونه تهیه شد و بعد از یک هفته در تمام نمونه‌هایی که در ابتدا کشت مثبت بود (سودوموناس، کلبسیلا و استافیلوکوک)، کشت‌ها منفی شد (۹). ولی از آنجائی که مطالعه Modagheh به صورت آزمایشگاهی انجام نشده و فنی توئین تا ۴ هفته مرتباً روی زخم‌های آلوده گذاشته می‌شده است، شاید عواملی چون اثرات ترمیم‌کنندگی فنی توئین یا استفاده مکرر از آن باعث مهار رشد میکروارگانیزم‌ها شده باشد.

El Zayat مطالعه‌ای در سال ۱۹۸۹ در عراق با عنوان "تجربه مقدماتی با فنی توئین موضعی در ترمیم زخم در یک منطقه جنگی" انجام داد (۱۱). در گروه درمان شده با فنی توئین، هر روز زخم‌ها دبریدمان شده و خشک گردیدند و با لایه‌ای یکدست و نازک از پودر فنی توئین پوشانده و با گاز استریل پانسمان شدند. در تمام بیماران زخم‌ها جهت کشت باکتریال سواب شدند و در طی درمان هر ۵ روز تکرار شد. قبل از شروع درمان، کشت زخم‌ها در ۷ بیمار از ۱۵ بیمار گروه فنی توئین مثبت بود (۴ مورد استافیلوکوک اورئوس، ۲ مورد اشیریشیا کولی و یک مورد کلبسیلا) و در گروه کنترل ۵ بیمار از ۱۵ بیمار کشت مثبت داشتند (۲ مورد اشیریشیا کولی و ۳ مورد استافیلوکوک اورئوس). بعد از ۵ روز از شروع درمان، در گروه فنی توئین ۵ عدد از ۷ کشت مثبت اولیه منفی شد و ۲ کشت دیگر تا روز ۱۰ درمان منفی شد. در گروه کنترل تا روز ۱۰ درمان همه کشت‌ها مثبت بود. در این مطالعه درمان به صورت روزانه انجام گرفته است و نتایج کشت‌ها در گروه درمان با فنی توئین بعد از ۱۰ روز منفی شده است، در حالی که در مطالعه ما دارو با غلظت‌های متفاوت اما نه به طور مستمر استفاده گردید و همین عدم استفاده مستمر یا اثرات ترمیم‌کنندگی فنی توئین می‌تواند عاملی برای تفاوت در نتیجه‌ها باشد.

Lodha و همکاران در سال ۱۹۹۱ در تحقیقی تحت عنوان "نقش فنی توئین در بهبود آبسه‌های بزرگ" که در هند انجام گرفت (۱۰)، به بررسی اثر فنی توئین موضعی در بهبود زخم‌های آزمایشگاهی عفونی استاندارد شده در حیوانات آزمایشگاهی و بیماران دارای آبسه‌های ثانویه به تریقات داخل عضلانی در ناحیه گلو تال پرداختند. در این مطالعه، زخم‌ها هر روز با پودر فنی توئین موضعی به میزان 220mg/cm پانسمان شدند. ایجاد زخم‌های عفونی بر روی پوست شکم کوچکچه هندی انجام گرفت و زخم‌ها با باسیلوس پروتئوس و کلبسیلا پنومونیا آلوده شدند و هر ۲ روز یک بار تا روز

بسیار طولانی تر بوده است با مطالعه ما قابل مقایسه نمی‌باشد.

Carneiro و همکاران در سال ۲۰۰۳ به بررسی مقایسه ای تاثیر فنی توئین موضعی با EUSOL (Edinburg University Solution of Lime) بر روی درمان زخم‌های مزمن غیر بدخیم پرداختند. در این مطالعه گروه مورد شامل ۵۰ بیمار با زخم‌های مزمن غیر بدخیم با پودر فنی توئین و گروه کنترل شامل ۵۲ بیمار مشابه با EUSOL درمان شدند. زخم‌ها به طور هفتگی از نظر وجود درد با معیار آنالوگ چشمی و از نظر بررسی بافت گرانولاسیون سالم بررسی شد. کشت باکتری در روزهای ۷، ۱۴، ۲۱ و ۲۸ پس از درمان انجام شد. شایع‌ترین باکتری‌های جدا شده از زخم‌ها سودوموناس آئروژینوزا (۵۴/۹ درصد) و استافیلوکوک اورئوس (۱۰/۸ درصد) بود. اختلاف معنی داری از نظر وجود کلونی باکتریایی در دو گروه وجود نداشت (۱۸). در این مطالعه نتایج میکروبیولوژی از نظر بی تاثیر بودن فنی توئین موضعی بر کاهش استافیلوکوک اورئوس با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد. از یافته‌های این مطالعه می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که فنی توئین با غلظت‌های ۰/۵، ۱، ۳ و ۵ درصد بر میکروارگانیسم‌های شایع آلوده کننده زخم‌های دهان (استافیلوکوک اورئوس، اکتینومیسس نیوزلندی و کاندیدا آلیکانس) در محیط کشت اثر ضد میکروبی ندارد.

## سپاسگزاری

این مقاله منتج از پایان نامه دوره دکترا عمومی دندانپزشکی در دانشکده دندانپزشکی شهید بهشتی به شماره ۳۲۸۳ است که توسط پویا امیری اندی و به راهنمایی دکتر مریم بهاروند و به مشاوره دکتر فهیمه سادات طباطبایی و دکتر سیامک صبور در سال تحصیلی ۱۳۹۳-۹۴ ارائه شده است. نویسندگان از همکاری صمیمانه پرسنل گروه مواد دندانپزشکی دانشکده دندانپزشکی شهید بهشتی کمال تشکر را دارند.

۱۰ از زخم‌ها با سواب نمونه‌برداری شد. کشت‌های باکتریال زنجیره‌های تلقیح شده باسیلوس پروتئوس و کلبسیلا پنومونیا در گروه درمان در روز چهارم ناپدید شد، در حالی که در گروه کنترل در زمان مشابه، ۴/۲ برابر افزایش داشت. با وجود این هر دو گروه درمان و کنترل آلوده به استافیلوکوک اورئوس (کواگولاز مثبت) همراه با شمارش قابل توجه کلونی بودند و فنی توئین موضعی نه تنها اثری بر روی استافیلوکوک اورئوس نشان نداد، بلکه باعث افزایش رشد این باکتری گردید. نتایج این مطالعه از نظر بی تاثیر بودن فنی توئین موضعی بر کاهش استافیلوکوک اورئوس با مطالعه ما مشابه می‌باشد. با توجه به این که در این تحقیق تعداد کلنی‌ها از روز پنجم و با رشد بافت جوانه‌ای کاهش پیدا کرد، ممکن است اثر ضدمیکروبی فنی توئین وابسته به اثرات ترمیم‌کنندگی آن باشد و چون در تحقیق ما فقط یک بار و در محیط کشت از این دارو استفاده شده، بنابراین تاثیر بر مهار رشد میکروارگانیسم‌ها نداشته است.

در تحقیقی با عنوان "فنی توئین موضعی در زخم‌های پای دیابتیک" که توسط Muthukumarasamy و همکاران در سال ۱۹۹۱ انجام شد (۸)، در کل ۱۰۰ بیمار دیابتی غیر وابسته به انسولین که زخم پا داشتند، در این مطالعه وارد شدند و کشت و تست حساسیت تا ۴ روز تجویز شد. در گروه درمان، لایه‌ای یکدست و نازک از پودر فنی توئین در سطح زخم و پانسمان استریل خشک قرار داده شد و هر روز پانسمان تعویض گردید. در روز ۲۸، ۷۶ درصد از کشت‌های گروه فنی توئین منفی شد در حالی که در گروه کنترل فقط ۴۸ درصد کشت‌ها نتیجه منفی داشت. در روز ۳۵، کشت منفی در ۸۸ درصد موارد گروه فنی توئین و ۶۰ درصد موارد گروه کنترل مشاهده گردید. با توجه به مشخص نبودن دوز فنی توئین موضعی و مشخص نبودن دقیق باکتری‌های کشت داده شده و به علت این که بیماران به مدت ۴ روز از آنتی‌بیوتیک استفاده کرده‌اند و دوره درمان با فنی توئین

## References

1. Torabi B, Shiravi A, Vaezi G. Teratogenic Effects of Phenytoin in NMRI Mouse Fetuses. *ZUMSJ* 2012; 20(82): 20-28.
2. Chan FC, Kennedy C, Hanson RP, O'Sullivan B, Kelly J, Bouchier-Hayes D. Topical diphenyl hydantoin sodium can improve healing in a diabetic incisional animal wound model. *J Wound Care* 2007; 16(8): 359-363.
3. Mulkalwar S, Behera L, Golande P, Manjare R, Patil H. Evaluation of wound healing activity of topical phenytoin in an excision wound model in rats. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2015; 4(1): 139-143.
4. Jayalal JA, Kumar SJ, Dhinesh, Thambithurai D, Kadar JMA. Efficiency of topical phenytoin on healing in diabetic foot ulcer: A randomized controlled trial. *Int J Sci Stud* 2015; 3(3): 84-89.
5. Fonseka HF, Ekanayake SM, Dissanayake M. Two percent topical phenytoin sodium solution in treating pyoderma gangrenosum: a cohort study. *Int Wound J* 2010; 7(6): 519-523.
6. DaCosta ML, Regan MC, al Sader M, Leader M, Bouchier-Hayes D. Diphenyl hydantoin sodium promotes early and marked angiogenesis and results in increased collagen deposition and tensile strength in healing wounds. *Surgery* 1998; 123(3): 287-293.
7. Pendse AK, Sharma A, Sodani A, Hada S. Topical phenytoin in wound healing. *Int J Dermatol* 1993; 32(3): 214-217.
8. Muthukumarasamy MG, Sivakumar G, Manoharan G. Topical phenytoin in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1991; 14(10): 909-911.
9. 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(5): 347-350.
10. Lodha SC, Lohiya ML, Vyas MC, Bhandari S, Goyal RR, Harsh MK. Role of phenytoin in healing of large abscess cavities. *Br J Surg* 1991; 78(1): 105-108.
11. EL Zayat SG. Preliminary experience with topical phenytoin in wound healing in a war zone. *Mil Med* 1989; 154(4): 178-180.
12. Shakeri F, Tebyanian H, Karami A, Babavalian H, Tahmasbi MH. Effect of topical phenytoin on wound healing. *Trauma Mon* 2016; 22(5): e354488 (Persian).
13. Esiobu N, Hoosein N. An assessment of the in vitro antimicrobial effects of two antiepileptic drugs--sodium valproate and phenytoin. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2003; 83(1): 63-68.
14. Brooks GF, Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology. 24<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill; 2013.
15. Lars Andersson K-EK. Oral and Maxillofacial Surgery. UK: Wiley-Blackwell; 2010.
16. Carneiro PM, Nyawawa ET. Topical phenytoin versus EUSOL in the treatment of non-malignant chronic leg ulcers. *East Afr Med J* 2003; 80(3): 124-129.
17. Baharvand M, Hamian M, Moosavizadeh MA, Mortazavi A, Ameri A. Phenytoin mouthwash to treat cancer therapy-induced oral mucositis: A pilot study. *Indian J Cancer* 2015; 52(1): 81-85.
18. Baharvand M, Mortazavi A, Mortazavi H, Yaseri M. Re-evaluation of the first phenytoin paste healing effects on oral biopsy ulcers. *Ann Med Health Sci Res* 2014; 4(6): 858-862.