

بررسی مقایسه اثرات درمانی تتراسیکلین و یا مترونیدازول - آموکسی سیلین در درمان غیر جراحی پریودنتیت های پیشرفته

نویسندگان: دکتر امیررضا رکن^۱، دکتر مهرداد نصیر^۲، دکتر صفری^۳

(۱) متخصص پریودنتولوژی و استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

(۲) دندانپزشک

(۳) دندانپزشک

خلاصه:

درمانهای جراحی پریودنتال همواره بعنوان یک روش درمانی قاطع، قابل انجام نمی باشند بدین منظور محققین همیشه در پی روشهایی بوده اند که علاوه بر نداشتن عوارض جانبی جراحی، نتایج حاصله نیز همانند آن باشد. در این رابطه روش درمان غیرجراحی (Non-Surgical method)، با استفاده از آنتی بیوتیکها، مدتی است که مورد بحث و تحقیق محققین رشته پریودنتولوژی می باشد که در این رابطه تحقیقات بی شماری انجام گردیده است و نتایج آن بصورت شاخصهای کلینیکی، رادیوگرافیکی و میکروبیولوژیکی ارائه شده است که اکثراً حاکی از نتایج قابل قبول کلینیکی و میکروبیولوژیکی می باشد. (۱) در این مقاله سعی نموده ایم علاوه بر معرفی این روش درمانی به دندانپزشکان و دانشجویان، یک مورد مطالعه تحقیقاتی که در مورد اثرات درمانی تجویز سیستمیک تتراسیکلین، و همچنین تجویز توأم مترونیدازول (۲) و آموکسی سیلین، در کنترل عفونت های ناشی از پریودنتیت متوسط تا پیشرفته انجام داده ایم را ارائه نمائیم. طی این مطالعه توانسته ایم علاوه بر تأیید مطالعات محققین قبلی، این روش را بعنوان یک روش قابل قبول و مؤثر در درمان پریودنتیت های ناشی از عفونت های باکتریایی معرفی نمائیم.

مقدمه: □

پریودنتال حذف پلاک میکروبی و کاهش حجم میکروارگانیسم ها باشد.

از طرف دیگر از آنجائی که در برخی از نمونه ها نمی توان از طریق درمانهای مرسوم عامل اتیولوژیک را حذف نمود از سالها قبل استفاده از عوامل ضد میکروبی و خصوصاً آنتی بیوتیکها مورد توجه محققین و دانشمندان قرار گرفته است. مطالعات نشان داده آنتی بیوتیکهای تجویز شده از راه سیستمیک از طریق بزاق و یا مایع لثه ای دفع می گردند و در

نتایج تحقیقات گوناگون مبین این نظر هستند که پلاک میکروبی (Microbial plaque) عامل اتیولوژیک اصلی در ایجاد غالب اشکال بیماریهای پریودنتال می باشد و نمونه های میکروبی تهیه شده از پلاک زیر لثه ای حاکی از آن است که در نواحی با بیماری پیشرفته پریودنتال باسیل های غیرهوازی گرم منفی، اسپیروکت ها و باسیلهای متحرک از فراوانی بیشتری برخوردارند. بنابر این منطقی بنظر می رسد که بهترین و صحیحترین روش جهت پیشگیری یا درمان بیماریهای

این دو آنتی بیوتیک دارای اثر سینرژسم روی یکدیگر می باشند و مطالعات نشان داده است که استفاده توأم از مترونیدازول و آموکسی سیلین در درمان و توقف پریودنتیت پیشرفته با منشأ Aa بسیار مؤثر می باشد.

روشها و مواد (Methods and Materials)

الف) شرایط انتخاب بیماران

تعداد ۲۱ بیمار شامل ۱۲ مرد و ۹ زن در محدوده سنی ۲۰-۳۵ سال (دارای میانگین سنی ۲۹ سال) جهت این مطالعه انتخاب شدند. این افراد در ۳ گروه درمانی قرار داده شدند که هر گروه دارای ۷ بیمار بود. گروه اول بعنوان گروه تتراسیکلین، گروه دوم بعنوان گروه مترونیدازول و آموکسی سیلین، و گروه سوم بعنوان گروه شاهد. بیماران بر اساس شرایط زیر انتخاب شدند:

- ۱- فقدان هرگونه بیماری سیستمیک
 - ۲- عدم وجود حساسیت به گروه دارویی مورد مطالعه
 - ۳- وجود حداقل ۲ ناحیه با $\text{Probing pocket depth} > 5\text{mm}$ در هر کوادرات
 - ۴- وجود شواهد رادیوگرافیک مبنی بر منتشر بودن تخریب استخوان آلوئول
 - ۵- عدم دریافت تتراسیکلین یا دیگر آنتی بیوتیک ها طی ۶ ماه گذشته
 - ۶- عدم حاملگی یا شیردهی
 - ۷- عدم سابقه درمانهای پریودنتال طی ۶ ماه گذشته (غیر از جرم گیری)
 - ۸- اطمینان از علاقمندی و توانایی بیمار در Con-plaque trol و همکاری در طول درمان
- ب) شاخص های ارزیابی کلینیکی
- جهت اندازه گیری و ارزیابی میزان پاسخ کلینیکی داده شده شاخص های زیر در نظر گرفته شدند (۵):

۱- $\text{Probing pocket depth}$

۲- $\text{Clinical attachment level}$

لازم به تذکر است که این شاخص های کلینیکی در ۳ مرحله مورد ارزیابی قرار گرفته اند و در هر مرحله مشخصات کلینیکی

بهبود یکسری پارامترهای کلینیکی در ارتباط با پریودنتیت مؤثر می باشند (۳). تحقیقات همچنین نشان می دهند هنگامی که تتراسیکلین و مترونیدازول همراه با سایر روشهای درمانی Con-ventional بصورت سیستمیک مورد استفاده قرار گیرند اثرات سودمندی بر عمق پاکت، Attachment و ترکیب فلور میکروبی زیر لثه ای می گذارند.

بر این اساس بود که در سال ۱۳۷۲ مطالعه ای در خصوص اثرات سیستمیک آنتی بیوتیکهای تتراسیکلین، مترونیدازول و آموکسی سیلین بر روی تعدادی از بیماران دارای پریودنتیت متوسط تا پیشرفته انجام دادیم که اهم این تحقیق را در ادامه ملاحظه می نمائید.

معرفی آنتی بیوتیکهای مورد مطالعه

آنتی بیوتیکهایی که در این تحقیق مورد استفاده قرار گرفتند یعنی تتراسیکلین HCl، مترونیدازول و آموکسی سیلین، از جمله آنتی بیوتیکهایی هستند که امروزه ترجیحاً در درمان بیماریهای پریودنتال مورد استفاده قرار می گیرند.

تتراسیکلین هیدروکلراید یک آنتی بیوتیک وسیع الطیف می باشد که بنحوی بر علیه باکتریهای بی هوازی گرم منفی مؤثر می باشد. از طرف دیگر تحقیقات اخیر نشان داده اند که این دارو علاوه بر خاصیت آنتی میکروبیال دارای یک خاصیت آنتی کلاژنولیتیک نیز می باشد (۴). به عبارت دیگر این دارو توانایی مهار آنزیم های کلاژنولیتیک را دارد و بر همین اساس است که مطالعات یک ترمیم و بازسازی برجسته را در نسوج پریودنتال بدنبال استفاده سیستمیک از تتراسیکلین نشان می دهند (۶). همچنین Hene طی تحقیقی در سال ۱۹۸۹ نشان داد که تجویز موضعی آنتی بیوتیکهایی مثل تتراسیکلین که سطح ریشه را می پوشاند، یک ارتشاح طولانی مدت عوامل ضد میکروبی را فراهم می نماید که می تواند تأثیر در بازسازی نسوج نگهدارنده دندان داشته باشد.

مترونیدازول یک آنتی بیوتیک باکتریوسید می باشد که بخوبی بر باکتریهای بی هوازی مؤثر است. آموکسی سیلین نیز که جزء پنی سیلین های نیمه سنتتیک و وسیع الطیف است دارای تأثیر کافی بر باکتریهای بی هوازی گرم منفی می باشد. از طرفی

خواسته شد که تا پایان مطالعه از مصرف هرگونه آنتی بیوتیک دیگر خودداری نمایند؛ مگر در صورت اضطرار و بدستور پزشک و مواردی مانند تهوع، استفراغ و بروز حساسیت، دارو قطع و با پزشک مشورت گردد.

بدنبال جلسه اول، جهت تکمیل Root planing Scaling یک جلسه دیگر ملاقات به فاصله یک هفته گذاشته شد. همچنین یک برنامه ملاقات برای هر ۲ هفته یکبار تنظیم گشت تا بهداشت دهان هرچه کامل تر کنترل گردد.

□ نتایج کلینیکی (Clinical Results)

الف) Probing pocket depth

پس از آغاز درمان در گروه تتراسیکلین (گروه اول) ۱۲۱ پاکت بزرگ تر یا مساوی ۵ mm (میانگین ۶/۱۰ mm) داشتیم این عدد در گروه مترونیدازول و آموکسی سیلین (گروه دوم) ۹۸ پاکت (میانگین ۵/۶۰ mm) و در گروه شاهد ۱۱۰ پاکت (میانگین ۵/۹۰ mm) بود.

مقدار متوسط کاهش عمق پاکت در هفته چهارم پس از

لته شامل رنگ و قوام و کانتور لته و همچنین میزان Plaque In-dex هم ثبت شده است.

ج) روشها و وسایل اندازه گیری

در این تحقیق پروب های پرودنتالی Conventional با درجه بندی ویلیامز مورد استفاده قرار گرفتند و در تمامی مراحل تحقیق از یک نوع پروب استفاده شد. بر طبق معیار WHO دندانهای مولر اول دائمی و سانترال دائمی در هر کوادرنات برای مطالعه در نظر گرفته شدند و اندازه گیری شاخص ها در ۶ ناحیه از هر دندان انجام شد. در صورت عدم وجود سانترال از لترال همان کوادرنات و در صورت عدم وجود مولر اول دائمی از دندان مولر دوم دائمی همان کوادرنات استفاده شد.

به این ترتیب در هر بیمار ۸ دندان انتخاب شد و اندازه گیریها در ۶ ناحیه هر دندان انجام گرفت و مقادیر بدست آمده به نزدیکترین درجه میلیمتری گرد شدند. این ارزیابی ها در ۳ مرحله یعنی مرحله قبل از درمان، یکماه پس از درمان و سه ماه پس از درمان انجام گرفت.

د) طرح درمان:

شاخص ها	قبل از درمان	۴ هفته پس از درمان		۱۲ هفته پس از درمان	
		میانگین	تغییرات	میانگین	تغییرات
Probing pocket Depth (mm)	۶/۱۰	۴/۹۲	۱/۱۸	۳/۹۶	۲/۱۴
گروه تتراسیکلین / گروه مترونیدازول - آموکسی سیلین / گروه شاهد	۵/۶۰	۳/۹۸	۱/۶۲	۲/۹۲	۲/۶۸
	۵/۹۰	۴/۸۰	۱/۱۰	۴/۵۰	۱/۴۰
Probing Attachment Level (mm)	۵/۶۶	۵/۰۸	۰/۵۸	۴/۳۹	۱/۲۷
گروه تتراسیکلین / گروه مترونیدازول - آموکسی سیلین / گروه شاهد	۴/۵۵	۳/۷۱	۰/۸۴	۳/۴۰	۱/۱۵
	۶/۲۹	۵/۵۹	۰/۷۰	۵/۴۹	۰/۸۰

جدول شماره ۱: تغییرات شاخصهای کلینیکی در پاکت های بزرگتر یا مساوی ۵ میلیمتر

درمان در گروه اول ۱/۱۸ mm در گروه دوم ۱/۶۲ mm و در گروه شاهد ۱/۱۰ mm بود. متوسط کاهش عمق پاکت در هفته دوازدهم پس از درمان در این گروهها به ترتیب ۲/۱۴، ۲/۶۸ mm و ۱/۴۰ mm بود (جدول ۱). مشاهده می شود که در هفته چهارم میزان کاهش عمق پاکت در هر ۳ گروه بیش از ۱ mm است. بین این ۳ گروه تفاوت معنی داری از لحاظ آماری مشاهده نمی شود ولی در هفته دوازدهم در

ابتدا به کلیه بیماران هر ۳ گروه آموزش بهداشت داده شده و سپس Root planing Scaling انجام گرفت. یک گروه از بیماران تحت یک دوره درمان ۲ هفته ای. تتراسیکلین سیستمیک با دوز ۲۵۰ mg هر ۶ ساعت قرار گرفتند (۷). گروه دوم نیز تحت یک دوره درمان ۷ روزه با مترونیدازول ۲۵۰ mg و آموکسی سیلین ۲۵۰ mg بصورت توأم قرار گرفتند (۸). به بیماران گروه شاهد هیچگونه دارویی داده نشد. از کلیه بیماران

گروه‌های دارویی نسبت به گروه شاهد کاهشی بیشتر و معنی دار از لحاظ آماری وجود دارد. البته بین ۲ گروه دارویی تفاوت، معنی دار نمی‌باشد. این ارزیابی بین گروه‌های درمانی در پاکتهای عمیق تر یعنی پاکتهای بزرگتر یا مساوی mm ۷ هم انجام گرفت و باز هم نتایج مؤید آن بود که در هفته دوازدهم پس از درمان تفاوت کاهش عمق پاکت بین گروه‌های درمانی با گروه شاهد از لحاظ آماری معنی دار می‌باشد و کاهش چشمگیرتری ملاحظه می‌شود.

جهت ارزیابی بهتر نتایج مطالعه یادآوری می‌گردد که تعداد پاکتهای بزرگتر یا مساوی mm ۵ پس از سه ماه پیگیری بیماران در گروه تتراسیکلین از ۱۲۱ پاکت در آغاز درمان به ۴۴ پاکت و

بدست آوردن چسبندگی کلینیکی در هفته چهارم در گروه‌های یک و دو و گروه شاهد به ترتیب mm ۰/۸۱، mm ۱/۲۷، mm ۰/۹۰ بود که تفاوت از لحاظ آماری معنی دار نیست. همین مقادیر در هفته دوازدهم به ترتیب mm ۱/۶۲، mm ۲/۶۰ و mm ۰/۹۰ بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی داری بین گروه‌های درمانی و گروه شاهد ملاحظه می‌گردد (جدول ۲).

□ بحث:

از آنجائی که اکثر بیماریهای پریدنتال دارای منشأ باکتریایی می‌باشند مسلم است که استفاده از آنتی بیوتیکها جهت حذف

شاخصها	قبل از درمان		۴ هفته پس از درمان		۱۲ هفته پس از درمان	
	میانگین	تغییرات	میانگین	تغییرات	میانگین	تغییرات
Probing pocket depth (mm)	۷/۵۱	۱/۸۸	۵/۶۳	۱/۸۸	۴/۵۷	۲/۹۴
گروه تتراسیکلین / گروه مترونیدازول - آموکسی سیلین / گروه شاهد	۷/۵۸	۳/۱۱	۴/۷۴	۳/۱۱	۳/۲۲	۴/۳۶
Probing Attachment Level (mm)	۷/۸۰	۱/۷۰	۶/۱۰	۱/۷۰	۵/۷۰	۲/۱۰
گروه تتراسیکلین / گروه مترونیدازول - آموکسی سیلین / گروه شاهد	۶/۹۵	۰/۸۱	۶/۱۴	۰/۸۱	۵/۳۳	۱/۶۱
گروه تتراسیکلین / گروه مترونیدازول - آموکسی سیلین / گروه شاهد	۶/۰۹	۱/۷۲	۴/۳۷	۱/۷۲	۳/۴۹	۲/۶۰
گروه تتراسیکلین / گروه مترونیدازول - آموکسی سیلین / گروه شاهد	۷/۴۰	۰/۹۰	۶/۵۰	۰/۹۰	۶/۴۰	۰/۹۰

جدول شماره ۲: تغییرات شاخصهای کلینیکی در پاکتهای بزرگتر یا مساوی ۷ میلیمتر

در گروه دوم از ۹۸ پاکت به ۳۸ پاکت کاهش یافت.

ب) Clinical attachment level

در گروه تتراسیکلین میزان بدست آوردن چسبندگی کلینیکی (Clinical attachment gain) در نواحی با Baseline 5mm > pocket depth در هفته چهارم mm ۰/۵۸ و در هفته دوازدهم mm ۱/۲۷ بود. همین اعداد در مورد گروه دارویی دوم به ترتیب mm ۰/۸۴ و mm ۱/۱۵ و در گروه شاهد به ترتیب mm ۰/۷۰ و mm ۰/۸۰ بود. مشاهده می‌شود که تفاوت در بدست آوردن چسبندگی بین ۲ گروه دارویی و گروه شاهد در هفته دوازدهم قابل توجه و از لحاظ آماری با ۹۵٪ اطمینان دارای معنی می‌باشد.

این ارزیابی در مورد پاکت های عمیق تر یعنی بزرگتر یا مساوی ۷mm هم انجام شد و نتایج زیر بدست آمد: میزان

این عوامل، حداقل بعنوان قسمتی از درمان بیماریهای پریدنتال، عملی منطقی می‌باشد. البته در بسیاری از بیماریهای پریدنتالی می‌توان از طریق روشهای درمانی مرسوم نظیر Plaque control, Root planing, scaling به مقابله با این میکروارگانیزم های بیماریزا پرداخت ولی در عین حال باید توجه داشت که برخی از پاتوژن های پریدنتال نظیر A.a حتی با انجام جراحی نیز از فلور میکروبی پاکت پریدنتال حذف نمی‌شوند که البته این امر ناشی از قدرت مهاجمی این میکروارگانیزم در نسوج همبندی و نفوذ آن به نسوج پریدنتالیوم می‌باشد. از طرف دیگر در برخی موارد مثلاً در پاکتهای عمیق و یا نواحی انشعاب ریشه ها دسترسی کامل جهت تکمیل دبریدمان وجود ندارد. همچنین در برخی بیماران که بعلت کهولت سن و یا وجود بیماریهای سیستمیک جزو

می باشد.

این مطالعه همچنین نشان داد که در پاکتهای پرئودنتال عمیق تر، میزان بهبودی شاخص های کلینیکی به مراتب بیشتر می باشد، که شاید بعلت وجود مقادیر زیادتر باکتریهای مسبب بیماری در پاکتهای عمیق باشد (۱۰).

همچنین در این مطالعه مشخص گردید بین دو گروه دارویی تجویز شده شامل تتراسیکلین و مترونیدازول - آموکسی سیلین تفاوت معنی داری وجود ندارد و نمی توان بدون تردید یکی را بر دیگری ترجیح داد. در عین اینکه تتراسیکلین بخاطر دارا بودن خاصیت آنتی کلاژنولیتیک و ارتشاح طولانی مدت در مایع لثه ای بیشتر مورد استفاده دارد.

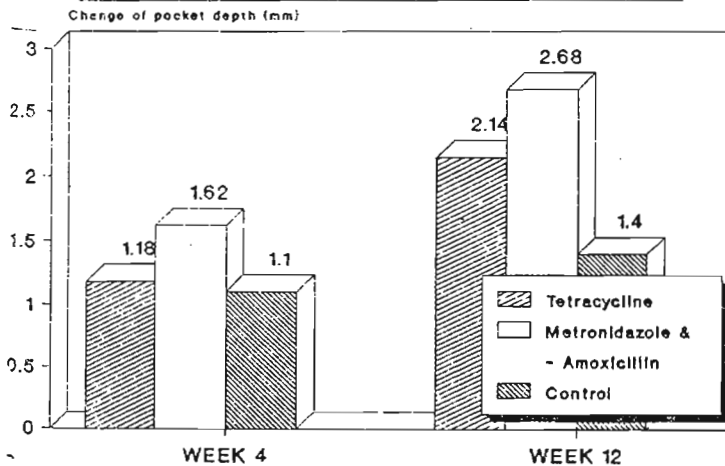
ضمناً کلیه نتایج بدست آمده در نمودارهای شماره ۱، ۲، ۳، ۴ قابل مقایسه می باشد.

گروه High risk جراحی قرار دارند باید در جستجوی روشی دیگر جهت حذف این میکروارگانیزم ها بود.

آزمایشاتی که بر روی ۲۱ مورد بیماری پرئودنتال انجام گرفت و این آزمایشات نشان داد استفاده از تتراسیکلین و یا ترکیب توأم مترونیدازول و آموکسی سیلین به همراه دیگر روشهای درمانی مرسوم شامل جرمگیری و Root planing، دارای نتایج بهتری در مقایسه با استفاده از روشهای درمانی مرسوم به تنهایی، می باشد (۹).

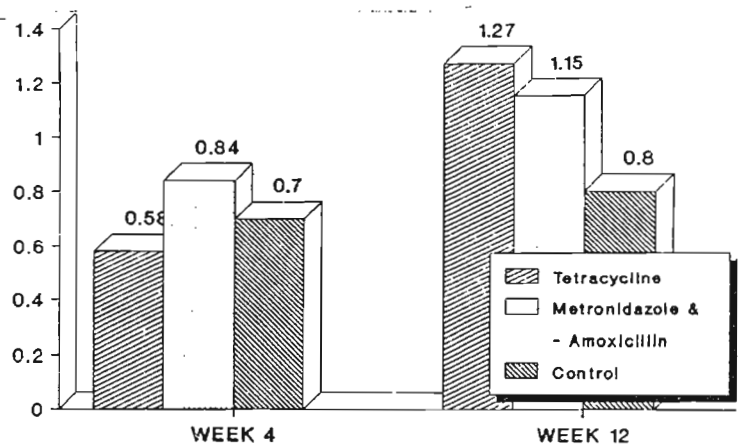
در واقع ۱۲ هفته پیگیری بیمار پس از شروع درمان نشان داد که میزان کاهش عمق پاکت و میزان بدست آوردن چسبندگی کلینیکی در گروههای تتراسیکلین و یا مترونیدازول و آموکسی سیلین نسبت به گروه شاهد بطور قابل ملاحظه ای بیشتر بوده است و با ۹۵٪ اطمینان از لحاظ آماری معنی دار

1- COMPARISON OF MEAN CHANGE OF POCKET DEPTH IN SITES WITH BASELINE PROBING POCKET DEPTH \geq 5MM



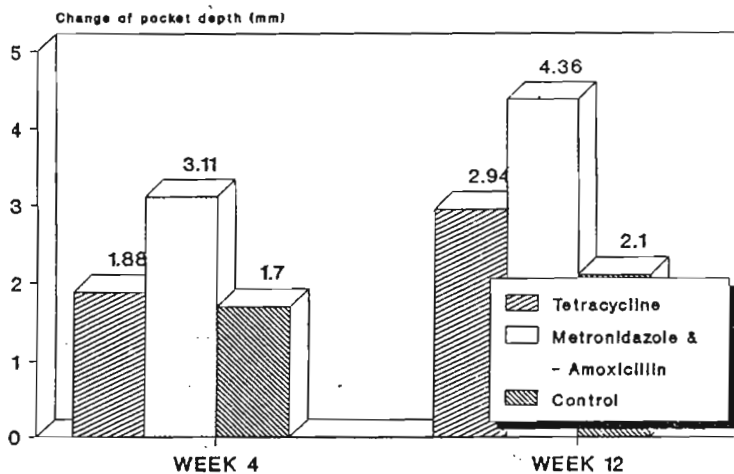
BETWEEN TETRACYCLINE & METRONIDAZOLE AMOXICILIN & CONTROL GROUP

2- COMPARISON OF MEAN CHANGE OF ATTACHMENT LEVEL IN SITES WITH BASELINE PROBING POCKET DEPTH \geq 5MM



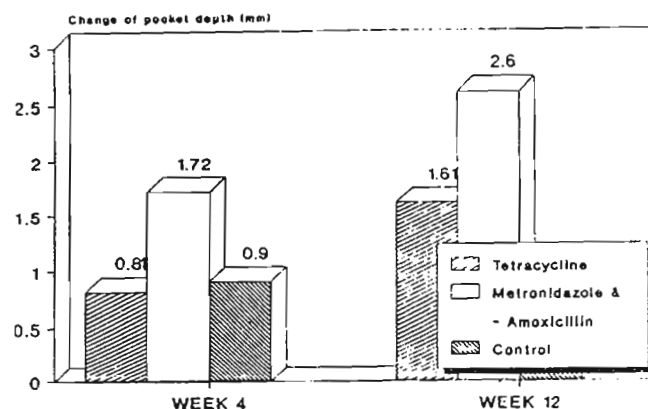
BETWEEN TETRACYCLINE & METRONIDAZOLE AMOXICILIN & CONTROL GROUP

3- COMPARISON OF MEAN CHANGE OF POCKET DEPTH IN SITES WITH BASELINE PROBING POCKET DEPTH \geq 7MM



BETWEEN TETRACYCLINE & METRONIDAZOLE AMOXICILIN & CONTROL GROUP

4- COMPARISON OF MEAN CHANGE OF ATTACHMENT LEVEL IN SITES WITH BASELINE PROBING POCKET DEPTH \geq 7MM



BETWEEN TETRACYCLINE & METRONIDAZOLE AMOXICILIN & CONTROL GROUP

References

- Hol brow. DW. Clinical responses to tetracycline fibers combined with scaling. J.Dent Res (1989) 68,197.
- Jen Kins MW, Macfarlan TW, et al. Systemic metronidazol in the treatment of periodontitis. j. clin. Periodontal (1989) 16:443-450.
- Slots. J and Rams TE. Antibiotics in periodontal therapy: advantages and disadvantages. J. Clin. periodonal (1990) 17,479-493.
- Tuula Ing Man, Timo Sovsa, et al. Thetracycline inhibition and the cellular source of collagenase in gingival crevicular fluid in different periodontal disease. J. Per-iodontal (1993) 64,82-88.
- Kingman A, Loeh, et al. Errors in measuring parameters associated with periodontal health and discase. J. Periodontal (1991) 62,477-486.
- Kaike F, Yonginura M. Collagenase activity in gingival cervicular fluid and Inhibition by tetracyclin. J. Dent Res (1989) 68,1691-1693.
- Hayesc, Antezak-Bouckoms A. Quality assessment and metaanalysis of systemic tetracycline use in chronic adult periodontitis. J. Clin. Periodontal (1992) 19:164-169.
- Arie, J. Van winkelhoof. Microbiological and clinical Results of Metronidazol plus Amox-icillin therapy in Aa. Associated periodontitis. J.P. (1992) 63:53-57.
- Klinge B,Attsrom R,Karring. T 3 regimens of topical metronidazol compared with sub gin-givalscaling on periodontal pathologic adults J.Clin.p (1992) 19:708-714.
- Oper-Osten. soder etal. The effect of systemic metronidazol after Non-surgical treatment in moderate and advanced periodontitis in young adult J.P (1990) 61,281-288.

* Aa: Actinobacillus actinomyces cumitans