

تعیین دوز دریافتی مناسب تتراسیکلین سیستمیک

در درمان بیماران مبتلا به پریودنتیت پیشرفته

*دکتر امیررضا رکن - **دکتر ایمان طباطبایی

*استادیار گروه آموزشی پریودنتولوژی دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران

**دندانپزشک

Title: Determination of tetracycline dose in treatment of advanced periodontitis

Authors: Rokn AR. Assistant Professor*, Tabatabaei E. Dentist

Address: *Dept. of Periodontology, Tehran University of Medical Sciences

Abstract: This study is for appointment the dose of systemic 4 groups of patients selected for this study. First group had sealling, root planing and planing and periodontal surgery and no drugs. Second group had sealling, root planing and periodontal surgery with 1 gr per day of tetracycline for two weeks and third group for 3-weeks and fourth group for 4 weeks.

The fourth group was the best clinical improvement. The indexes were PPD, CAL, PI, GI.

Key words: Tetracycline- Periodontal surgery- Advanced periodontitis

Journal of dentistry Tehran University of Medical Sciences (Vol.: 12, N.2, 1999)

چکیده

این مطالعه به منظور تعیین دوز مناسب تتراسیکلین سیستمیک برای درمان پریودنتیت‌های پیشرفته انجام شد؛ به همین منظور چهار گروه بیمار با عنوان گروه شاهد (بدون مصرف دارو)، گروه اول با مصرف (یک گرم در روز) تتراسیکلین به مدت ۲ هفته، گروه دوم به مدت ۳ هفته و گروه سوم به مدت ۴ هفته انتخاب شدند. همراه مصرف دارو برای بیماران، جرمگیری، Root Planing (RP) و جراحی انجام شد و شاخصهای PPD, CAL, BI, GI, PI اندازه‌گیری و با یکدیگر مقایسه شدند. نتیجه حاصل از این مطالعه حاکی از این است که استفاده از تتراسیکلین در درمان بیماران مبتلا به پریودنتیت پیشرفته به همراهی جراحی پریودنتال مؤثر می‌باشد و مهمترین نتیجه کلینیکی هنگامی به دست می‌آید که بیماران به مدت چهار هفته و روزانه ۱ گرم از دارو استفاده نمایند.

کلید واژه‌ها: تتراسیکلین - پریودنتیت پیشرفته - جراحی پریودنتال

مجله دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران (دوره ۱۲، شماره ۲، سال ۱۳۷۸)

مقدمه

در دهه‌های اخیر پیشرفتهای قابل توجهی را به دست آورده است. در اواسط قرن بیستم دانشمندان بر این عقیده بودند که تمامی گونه‌های باکتری موجود در پلاک دندان بصورت مساوی توانایی ایجاد بیماری را دارند. از اوایل سال ۱۹۶۰ مطالعه میکروسکوپییک پلاک دندان آشکار ساخت که انواع مختلف باکتریها؛ در نواحی سالم و بیمار پریودنتال وجود دارند. طی سالهای بعد پیشرفتهای تکنیکی در مراحل جداسازی، کشت و تشخیص

بیماریهای پریودنتال شامل گروهی از عفونتهای دهانی هستند که ناشی از شرایط آماسی بافتهای نگهدارنده دندان می‌باشند. علل اتیولوژیک اصلی این بیماریها معمولاً پلاک‌دندانی می‌باشد. تجمع پلاک باکتریال روی سطح دندان باعث تغییرات بافتی و تخریب بافتهای نگهدارنده پریودنتال و از دست دادن دندانها می‌شود. یافته‌های موجود در زمینه اتیولوژی بیماریهای پریودنتال

درمان این بیماران گزارش کرده بودند (۲).

Levin و همکاران وی در این زمینه قدم را فراتر نهاده و عنوان نمودند که هیچ مزیت مشخصی برای مصرف تتراسیکلین‌ها همراه جراحی پریودنتال در مقایسه جراحی به تنهایی در درمان بیماران مبتلا به Adult Periodontitis (A.P) وجود ندارد (۳).

در مطالعه دیگری که در همین زمینه انجام شده است، برای بیماران مبتلا به A.P با سابقه آبسه‌های متعدد پریودنتال و پاکت‌های بیش از ۳ میلی‌متر تتراسیکلین سیستمیک تجویز شد و پیش از مصرف دارو نمونه‌هایی از پلاک میکروبی زیر لثه‌ای جمع‌آوری شد. میکروارگانیسم‌های *F.nucleatum* و *P.gingivalis* (P.g) شایعترین میکروارگانیسم‌های بیهوازی بودند که پس از درمان کاهش قابل توجهی یافتند (۴).

Renevert و همکاران وی ۱۶ بیمار مبتلا به A.P را انتخاب کردند و پس از آموزش بهداشت و جرمگیری RP بیماران را به مدت ۶ ماه مورد ارزیابی قرار دادند؛ در صورت نیاز در ماه سوم جرمگیری تکمیل و تمام سطوح با راپرکت تمیز می‌شد. پس از ۶ ماه در ناحیه‌هایی که پاتوژنهای A.a و P.g یافت می‌شد، جراحی پریودنتال را بدون تصحیح استخوان انجام می‌دادند. بعد از هجده ماه این نواحی مورد ارزیابی مجدد قرار می‌گرفت و محل‌هایی که همچنان حامل این سه میکروارگانیسم بودند را به وسیله جراحی پریودنتال مجدد و تجویز تتراسیکلین سیستمیک (۲۵۰ میلی‌گرم چهار مرتبه در روز و به مدت ۳ هفته) تحت درمان مجدد قرار می‌دادند؛ در یک بیمار حضور ارگانیسم A.a مشاهده شد که به وسیله تجویز مترونیدازول ۲۵۰ میلی‌گرم و آموکسی‌سیلین ۳۷۵ میلی‌گرم، ۳ مرتبه در روز، به مدت ۴ هفته بر طرف شد. نتایج آنها حاکی از این بود که در شروع درمان ۲۹٪ نواحی حامل پاتوژن A.a بودند که پس از تکمیل درمان در مرحله اول و دوم به ۳۰٪ رسید؛ ولی مصرف تتراسیکلین به همراه جراحی پریودنتال باعث کاهش این سطح به ۵٪ شد. پس از مصرف مترونیدازول و

میکروارگانیسم‌ها باعث تصحیح طبقه‌بندی آنها و آشکار شدن گروه میکروبی خاص از آنها در بیماری‌های پریودنتال شد.

منطق استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان پریودنتیت براساس نقش اتیولوژیک اولیه باکتری‌های پاتوژن در میکروفلورای زیر لثه‌ای است. در اکثر بیماران، دبریدمان مکانیکی می‌تواند میکروفلورای پاتولوژیک پریودنتال را بطور قابل مقایسه در شرایط سلامت بافت‌های پریودنتال تغییر دهد؛ در عین حال بیش از ۱۷٪ از بیماران با ضایعات پریودنتال پیشرفته به درمان‌های معمول پریودنتال پاسخ نمی‌دهند. استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها موجب ریشه‌کن شدن یا کنترل پاتوژن‌های اختصاصی است. به نظر می‌رسد که موفقیت این روش‌ها به علت سرکوب نمودن باکتری‌های گرم منفی باشد (۱).

تتراسیکلین‌ها آنتی‌بیوتیک‌های باکتریواستاتیک هستند که علیه بسیاری از میکروارگانیسم‌های گرم منفی بخصوص پاتوژن‌هایی مانند *Actinobasillus Actinomycetem Comitans* (A.a) مؤثر هستند. اثرات مفید این دسته دارویی در درمان بیماری‌های پریودنتال نه تنها با اثرات ضد باکتریایی آنها بلکه با خواص دیگر این خانواده دارویی نیز مرتبط است که شامل مهار کلاژناز خواص ضدالتهابی، مهار تحلیل استخوان، توانایی در افزایش اتصال فیبروبلاست‌ها به سطح ریشه می‌باشد. در این مسیر نوع دارو، دوز درمانی مورد استفاده در رژیم درمانی و مدت زمان تجویز دارو بصورت دلخواه و براساس تشخیص دندانپزشک تعیین شده است و همواره این پرسش باقی مانده است که آیا می‌توان یک رژیم دارویی مناسب به منظور استفاده در درمان بیمارانی که نیاز به استفاده از تتراسیکلین سیستمیک دارند به دست آورد یا خیر؟

بسیاری از تلاش‌های کلینیکی نخست بر پایه طرح اجرا شده توسط Listgarten و همکاران وی بود که یک دوز تقسیم شده تتراسیکلین (۱ گرم در روز) به مدت ۲ هفته را برای بیماران مبتلا به پریودنتیت شدید و مزمن به همراه جرمگیری تجویز می‌نمودند و نتایج قابل توجهی را در

مدت ۳ هفته برای ۱۰ بیمار مبتلا به R.P تجویز کردند و مشاهده نمودند که میکروارگاناسم‌های پاتوژن A.a, P.g و P.i به زیر سطح قابل جستجو کاهش پیدا کردند(۳).

به نظر می‌رسد که بهترین نقش مطرح شده برای استفاده از آنتی‌بیوتیکها در درمان پرپودنتال، استفاده از آنها در درمان Localized Juvenile Perodontitis (L.J.P) باشد. استفاده از تتراسیکلین در درمان L.J.P به شکل وسیع به علت ارتباط ارگاناسم‌های حساس به تتراسیکلین گرم منفی مانند A.a با این بیماری بررسی شده است.

محققین همچنین مشاهده کردند که هر چه میزان شمارش A.a موجود پیش از درمان بیشتر باشد، برای سرکوب این ارگاناسم تا سطح زیر حد قابل جستجو درمان طولانی‌تری از تتراسیکلین مورد نیاز می‌باشد. به علاوه در ناحیه‌هایی که A.a پس از درمان مجدداً مشاهده می‌گردد، نیاز به زمان طولانی‌تر مصرف تتراسیکلین در حذف این ارگاناسم وجود دارد. بر پایه این مشاهدات مؤلفین پیشنهاد کردند که مصرف تتراسیکلین به مدت ۳ هفته به جای ۲ هفته به کار رود(۳).

Moskow و Mattout مشابه همین نتیجه را در یک دختر ۱۲ ساله آفریقایی مبتلا به L.J.P به دست آوردند. درمان باعث حذف التهاب ساخت نواحی پرپودنتال از دست رفته و قرارگیری مجدد و خودبه‌خود دندانها در جای خودشان گردید و پیشنهاد نمودند که بیماری بدون جراحی و توسط درمان تتراسیکلین و جرمگیری RP بخوبی مهار می‌گردد(۹).

Christersson و همکاران وی برای ۳ بیمار تتراسیکلین سیستمیک (یک گرم در روز) به مدت ۸ هفته و برای بیمار دیگر به مدت ۶ هفته و برای دو بیمار به مدت ۳ هفته تجویز نمودند. در همه این بیماران سطح A.a در اکثر نواحی به زیر حد قابل جستجو رسید؛ ولی متوسط تعداد کلنی‌های میکروبی قابل شمارش A.a در گروه مصرف‌کننده ۸ هفته‌ای دارو نسبت به دوزهای مصرفی دیگر کمتر بود. در همه این بیماران متوسط عمق پاکت پس

آموکسی‌سیلین هرچند که این رقم کاهش کامل را نشان می‌داد و A.a مشاهده نمی‌شد ولی عفونت مجدد بسرعت تا سطح ۳٪ رخ داد(۵).

با توجه به این که مصرف طولانی مدت تتراسیکلین‌ها می‌توانست باعث انواع میکروارگاناسم‌های مقاوم در میکروفلورای زیر لثه‌ای نسبت به دارو و نیز عوارض جانبی تتراسیکلین‌ها گردد، استفاده از تتراسیکلین بصورت موضعی نیز مورد توجه قرار گرفته است.

بررسیهای طولانی مدت نشان داده‌اند که تعداد زیادی از بیماران مبتلا به A.P، با درمانهای معمولی پرپودنتال، تحت درمان مناسبی قرار می‌گیرند و تعداد کمی از این بیماران به این گونه درمانها پاسخ مناسبی نخواهند داد.

در مطالعات Hirshfeld و Wassermann مطرح شده است که ۸۳٪ از ۶۰ بیماری که طی ۲۲ سال پس از درمان اولیه تحت نظر بوده‌اند، بخوبی شرایط سلامت پرپودنتال را حفظ نمودند. در ۱۷٪ دیگر از بیماران، بیماری بشدت ادامه پیدا کرده و بیماران در این مدت بطور متوسط بیش از ۱۰ دندان خود را از دست داده‌اند(۶).

در همین زمینه بررسی مشابهی توسط Mcfall انجام شد. در این تحقیق ۱۰۰ بیمار به مدت ۱۵ سال تحت نظر بودند و مشاهده شد که ۲۳٪ از بیماران به درمان پاسخ ندادند و در سراسیبه پیشرفت بیماری پرپودنتال قرار گرفتند(۶).

به علت مزایایی که برای استفاده از تتراسیکلین‌ها آشکار شده بود، این دارو نخستین انتخاب در درمان بیمارانی بود که به درمانهای معمول پرپودنتال پاسخ نمی‌دادند.

Haffajee برای ۲۳ بیمار مبتلا به Refractory Periodontitis (R.P) پس از جراحی پرپودنتال یک دوره ۳ هفته‌ای تتراسیکلین (یک گرم در روز) تجویز کرد. رژیم دارویی باعث کاهش عمق پروبینگ و افزایش سطح اتچمنت پس از ۶ ماه شد؛ به علاوه شیوع ارگاناسم‌های A.a و P.i و P.g کاهش یافت(۸).

Brage و همکاران وی نیز همین دوز دارویی را به

پایه مشتقات هم جنس با Polycyclic Naphtha
Cenecarboxiamide هستند.

تتراسیکلین هیدروکلراید، داکسی‌سیکلین و ماینوسیکلین همه تتراسیکلین‌های غیرصناعی هستند. تتراسیکلین هیدروکلراید از مشتقات کلر تتراسیکلین و داکسی‌سیکلین از مشتقات اکسی‌تتراسیکلین می‌باشد.

داکسی‌سیکلین و ماینوسیکلین هر دو جذب خوراکی بالاتری نسبت به تتراسیکلین هیدروکلراید دارند؛ به مقدار زیادتر به پروتئین باند می‌شوند و نیمه عمر بالاتری هم نسبت به آن دارند؛ به همین علت میزان دوز دارو در رژیم‌های درمانی تتراسیکلین نیز در این سه دارو متفاوت است. تتراسیکلین هیدروکلراید بطور معمول با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم خوراکی چهار مرتبه در روز تجویز می‌شود. در مصرف داکسی‌سیکلین دوز اولیه نخست ۲۰۰ میلی‌گرم توصیه می‌شود که سپس با دوزهای ۱۰۰ میلی‌گرم در روز ادامه می‌یابد. برای جلوگیری از اختلالات معده می‌توان به میزان ۵۰ میلی‌گرم دو مرتبه در روز از آن استفاده نمود.

در رابطه با ماینوسیکلین دوز دارویی توصیه شده ۱۰۰ میلی‌گرم در روز است.

تتراسیکلین‌ها باکتریواستاتیک می‌باشند و علیه باکتریهای سریع تکثیر شونده مؤثر خواهند بود. آنها معمولاً علیه باکتریهای گرم مثبت نسبت به انواع گرم منفی مؤثرتر هستند؛ هر چند که بیشتر برای درمان عفونت‌های گرم منفی به کار می‌روند. به علت آن که غلظت آنها در GCF، ۲-۱۰ برابر سطح غلظت سرمی آنها می‌باشد، در درمان‌های پرودنتال بسیار مؤثر هستند. شاید مکانیسم احتمالی این خاصیت کم نظیر تتراسیکلین‌ها، موجب توانایی اتصال آنها به سطح ریشه دندان باشد. این خاصیت به ایجاد یک ذخیره فعال آنتی‌بیوتیک کمک می‌نماید و به راحتی توسط جریان مایع لثه‌ای هم پاک نمی‌گردد و هنگامی که پخش می‌شوند، از نظر بیولوژیک فعال هستند.

اکثر محققان نشان داده‌اند که ۹۰-۹۵٪ از فلور زیر لثه‌ای در آزمایشگاه به تتراسیکلین‌ها حساس می‌باشند که

از ۳ ماه کاهش داشت و تا ۱۲ ماه هم ثابت باقی ماند (۱۰). رژیم تتراسیکلین یک گرم در روز می‌تواند برای دوره‌های طولانی مدت به طول انجامد و هنگام نیاز در فاز نگهداری بیمار تکرار گردد.

Genco و همکاران وی برای ۱۷ بیمار مبتلا به L.J.P. جرمگیری و RP به همراه تجویز تتراسیکلین (یک گرم در روز) به مدت ۲ هفته را به کار بردند و این تجویز را در دوزهای ۸ هفته‌ای به مدت ۱۸ ماه تکرار کردند و مشاهده نمودند که در بیماران درمان شده با تتراسیکلین، تخریب استخوان وجود نداشت و در یک سوم ضایعات افزایش سطح استخوان مشاهده می‌شد ولی بیماران دریافت‌کننده پلاسبو ۲۵٪ تخریب استخوان را در خلال ۱۸ ماه نشان دادند (۱۱).

بیماری Prepubertal Periodontitis (P.P) بصورت موضعی یا منتشر به شکل کلینیکی توسط Page و همکاران وی در سال ۱۹۸۳ مورد بررسی کامل قرار گرفت؛ ایشان پیشنهاد نمودند که انواع حاد و عمومی این بیماری نسبت به آنتی‌بیوتیک‌تراپی مقاوم هستند؛ ولی بیماران مبتلا به شکل محدود ولو کال P.P نسبت به درمان کورتاژ و آنتی‌میکروبیال پاسخ مناسب می‌دهند (۱۲).

Watannabe موضوع نقش پاتوژن A.a در بیماری P.P را مورد بررسی قرار داد و با توجه به حضور آن عنوان کرد که از نظر میکروبیولوژیک این حالت می‌تواند یک اندیکاسیون برای استفاده از تتراسیکلین‌ها در درمان بیماران مبتلا به P.P باشد (۱۳).

تتراسیکلین‌ها و خواص دارویی آنها

خانواده تتراسیکلین‌ها شامل گروه وسیعی از مواد ضد میکروبی می‌باشد که از اواخر دهه ۱۹۴۰ به درمان‌های کلینیکی معرفی شدند. کلر تتراسیکلین اولین تتراسیکلینی بود که از محصولات تخمیری Streptomyces Aureofaciens مجزا گردید. در حال حاضر ترکیبات بسیار متعددی از آن وجود دارد که همه بر

فاکتورهای رشد(۱۲).

روشها و مواد

در درمان بیماریهای پریدنتال آنتی‌بیوتیک‌ها بصورت وسیع مورد ارزیابی قرار گرفتند و در این میانه علاقه نسبت به کاربرد تتراسیکلین‌ها به علت دارا بودن خواص جانبی این دارو در کنار اثرات ضد میکروبی آن، بیش از سایر آنتی‌بیوتیک‌ها بود؛ اگر چه آنتی‌بیوتیک‌ها و بخصوص تتراسیکلین‌ها، در درمان بیماران مبتلا به پریدنتیت پیشرفته که به درمانهای معمول پریدنتال پاسخ مناسب نداده بودند، به کار رفتند و نتایج بسیار مؤثری هم از کاربرد آنها گزارش شده است؛ در عین حال همواره نوع دارو، دوز درمانی مورد استفاده و مدت تجویز آن، بطور دلخواه و براساس قضاوت دندانپزشک بوده است(۱۴).

بررسی نتایج حاصل از مطالعات بسیاری که در رابطه با استفاده از تتراسیکلین به صورتهای مختلف در درمان بیماران مبتلا به پریدنتیت انجام شده، نشان داد که تتراسیکلین‌ها باید به مدت ۱۴ تا ۲۱ روز در خلال درمان بیماری پریدنتیت فعال مورد استفاده قرار بگیرند(۱۵)؛ به همین منظور این بررسی در رابطه با دوره‌های زمانی متفاوت تجویز سیستمیک تتراسیکلین هیدروکلراید به همراه جراحی پریدنتال در درمان بیماران مبتلا به پریدنتیت پیشرفته انجام شد.

بیماران مورد مطالعه در این بررسی، از میان مراجعین به بخش پریدنتولوژی دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران انتخاب شدند.

شرایط پذیرش بیماران

از میان مراجعه‌کنندگان مذکور تعداد ۸ بیمار (۵ مرد و ۳ زن) با متوسط سنی ۳۲/۵ سال که در محدوده سنی ۲۳ تا ۴۱ سال بودند و براساس شاخصهای زیر مبتلا به پریدنتیت پیشرفته شناخته شدند، انتخاب گردیدند:

1-Probing pocket depth > 5mm

این حساسیت نسبت به تتراسیکلین از داکسی‌سیلین و ماینوسیکلین کمتر می‌باشد.

در حال حاضر بخوبی مشخص گردیده است که تتراسیکلین‌ها خاصیت ضد کلاژناز دارند و این اثر به خصوصیات ضد باکتریایی دارو مربوط نمی‌شود.

کلاژنازها، آنزیم‌های دسته پروتئیناز هستند که باعث تخریب بافت همبند می‌شوند. آنزیم از منابع متعدد شامل فیبروبلاست‌ها، سلولهای اپی‌تلیال، ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها ترشح می‌شوند.

داکسی‌سیکلین قدرتمندترین تتراسیکلین برای مهار کلاژناز است؛ اثرات ضد پروتئولیتیک تتراسیکلین‌ها، همراه با فعالیت اختصاصی ضد کلاژناز آنها موجب استفاده از آنها برای مهار تحلیل استخوان شده است.

مطالعات انجام‌شده روی کشت بافتها نشان داده است که تتراسیکلین‌ها تحلیل استخوان ایجادشده، توسط هورمون پاراتیروئید، پروستاگلاندین و اندوتوکسین باکتریها را مهار می‌کنند.

مطالعات آزمایشگاهی نشان داده است که پیش درمانی عاج با تتراسیکلین باعث افزایش اتصال فیبروبلاستها شود. بتازگی دیده شده است که انکوباسیون فیبروبلاستهای لثه انسان با ۵۰ میکروگرم / میلی‌لیتر ($\mu\text{g/ml}$) ماینوسیکلین بطور قطع موجب افزایش اتصال طولی به عاج درمان نشده، می‌شود. این یافته پیشنهاد می‌نماید که تتراسیکلین می‌تواند باعث کاندیشنینگ سطح ریشه و نفوذ زواید اتصالی فیبروبلاستها شود؛ تتراسیکلین همچنین می‌تواند به نواحی دمینرالیزه عاج متصل شود و از آن ناحیه پخش گردد. توانایی دارو در این خصوص بیشتر به غلظت آن بستگی دارد تا زمان استفاده از دارو.

دارو همچنین باعث افزایش اتصالات فیبرونکتین می‌شود. در حال حاضر بطور دقیق مشخص نیست که آیا اثرات تتراسیکلین‌ها روی عاج به علت تغییرات شیمیایی خصوصیات سطح عاج است یا به علت انتشار اجزای ماتریکس از عاج مانند کلاژن نوع ۱ و ۲ یا پروتئوگلیکانها و

آنتی‌بیوتیک خودداری نمایند؛ مگر در حالت اورژانس و به دستور پزشک معالج که در آن صورت ما را نیز از نوع دارو و مدت زمان مصرف آن مطلع سازند؛ همچنین توصیه اکید شد که از مصرف هر گونه دهان شویه به غیر از نرمال سالین در طول مطالعه خودداری نمایند.

شاخصهای ارزیابی کلینیکی

جهت بررسی و ارزیابی نتایج حاصل از درمان در گروههای متفاوت ما، نیاز به استفاده از یک سری شاخصهای قابل قبول کلینیکی بود؛ به همین منظور از شاخصهای ذیل در این بررسی استفاده شد:

- 1- Probing pocket depth (PPD)
- 2- Clinical attachment level (CAL)
- 3- (Mombelli- 1987) Bleeding index (BI)
- 4- Gingival index (GI) (Loe, Silliness)
- 5- Plaque index (PI)

شاخصهای فوق پیش از انجام جراحی پریودنتال (Time 0) ماه سوم (Time 1) و ماه ششم (Time 2) پس از انجام جراحی مورد ارزیابی و مقایسه قرار گرفتند. در تمامی مراحل اندازه‌گیری شاخصهای مذکور از پروب پریودنتال با درجه بندی ویلیامز استفاده شد و شاخصهای CAL و PPD طبق استانداردهای سازمان بهداشت جهانی (WHO) در ۶ ناحیه از هر دندان تحت مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفتند و اطلاعات به دست آمده از هر بیمار در فرمهای مربوطه ثبت گردید.

طرح درمان

پس از انتخاب بیماران یک دوره آموزش بهداشت کامل شامل: روش مسواک‌زدن Modify Bass و استفاده از نخ دندان به بیماران ارائه می‌شد و به آنها سفارش می‌شد که حداقل یک بار در روز از نخ دندان استفاده نمایند و ۲ مرتبه با روش آموزش داده شده دندانها را مسواک بزنند؛ سپس جرمگیری و RP در تمام دندانها حداقل در دو جلسه و به

- 2-Probing attachment loss > 3mm
- 3-Bleeding on probing
- 4-Radiographic evidence of horizontal alveolar bone loss > %40

شرایط عدم پذیرش بیماران

بیماران معاینه شده در صورت دارا بودن هر یک از شرایط زیر از محدوده انتخاب ما حذف می‌شدند:

- ۱- مصرف آنتی‌بیوتیک سیستمیک در خلال سه ماه گذشته
- ۲- تاریخچه تب روماتیسمی، بیماریهای مادرزادی قلب، بیماری کبدی یا کلیوی، دیسکرازی خونی و درمان با داروهای ضد انعقادی
- ۳- ابتلا به بیماری دیابت کنترل نشده
- ۴- تاریخچه حساسیت به تتراسیکلین
- ۵- (در مورد خانمها) بارداری یا احتمال بارداری و یا بودن در دوران شیردهی
- ۶- عدم اطمینان از توانایی و علاقه‌مندی بیمار به رعایت کامل بهداشت دهان و دندان

بیماران انتخاب شده براساس شرایط فوق پس از اطلاع از شرایط تحقیق و پذیرش آن بصورت اتفاقی در ۴ گروه قرار گرفتند. یک گروه از این بیماران به عنوان گروه شاهد (کنترل) انتخاب شد و تحت درمانهای معمول پریودنتال دبریدمان مکانیکی (جراحی پریودنتال) قرار گرفت و هیچ نوع آنتی‌بیوتیکی برای آنها تجویز نشد. بیماران منتخب در سه گروه دیگر در کنار درمانهای ذکرشده پریودنتال از داروی تتراسیکلین هیدروکلراید (250mg/QID) بترتیب هر گروه به مدت ۳،۲ و ۴ هفته استفاده نمودند.

داروی مورد استفاده کپسول آنتی‌بیوتیک تتراسیکلین هیدروکلراید ساخت کارخانه شیمیایی تولید داروی رازی بود که با توجه به میزان تجویز شده در هر گروه، در اختیار بیماران قرار می‌گرفت. از بیماران خواسته می‌شد که تا اتمام تحقیق (۶ ماه پس از انجام جراحی) از مصرف هر نوع

یافته‌ها

شاخصهای ثبت‌شده پیش از آغاز درمان (Time 0)، در ماه سوم (Time 1)، ماه ششم (Time 2) و پس از انجام جراحی پرپودنتال مجدداً اندازه‌گیری شد؛ نتایج حاصله در جدولهای ۱ تا ۴ با یکدیگر مقایسه گردید:

با توجه به این که متوسط شاخص تجمع پلاک ثبت‌شده در هر گروه، قابلیت تأثیرگذاری در نتایج حاصل در بررسیهای اخیر میان گروهها را دارا بوده است، لذا بررسی آماری در رابطه با آنالیز واریانس متوسط شاخص تجمع پلاک میکروبی موجود در ماههای سوم (Time 1) و ششم (Time 2) پس از درمان انجام شد و اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد.

براساس اطلاعات مندرج در جدولهای شماره ۱ و ۲ متوسط عمق پاکت پرپودنتال و سطح اتچمنت محاسبه شده در میان چهار گروه تحت بررسی پیش از آغاز درمان اختلاف آماری معنی‌داری را نسبت به یکدیگر نشان ندادند. در بررسی انجام شده در رابطه با متوسط کاهش عمق پاکت پرپودنتال و متوسط سطح چسبندگی ایجادشده جدید در ماه سوم و ششم پس از تکمیل درمان (Time 1, 2) در چهار گروه انجام شد، اختلاف معنی‌داری در میان گروهها مشاهده نگردید (جدولهای شماره ۱ و ۲).

مدت یک ساعت و در پایان برساز تمام دندانها انجام شد. یک ماه پس از تکمیل مرحله نخست درمان و اطمینان از کنترل بهداشت مناسب دهان و دندان توسط بیماران، در هر بیمار حداقل ۶ دندان با Horizontal Bone Loss و $PPD > 5mm$ انتخاب می‌شد.

پس از ثبت ایندکسهای مورد نظر در Time 0، بیماران در گروههای مطالعه، مصرف تتراسیکلین هیدروکلراید (250mg/QID) را شروع کردند و تحت عمل جراحی پرپودنتال با روش Modified Widman Flap (MWF) همراه با رفلکشن مختصر فلپ و بدون Reconturing استخوان قرار گرفتند و پس از برداشت بافت گرانولیش و حذف جرمهای باقیمانده زیر لتهای RP، ناحیه جراحی بخیه می‌شد با پک پرپودنتال به مدت یک هفته پانسمان می‌گردید.

پس از یک هفته بخیه‌ها باز می‌شد؛ هیچ‌گونه دهان‌شویه ضد میکروبی برای بیماران تجویز نشد و به منظور کنترل درد پس از جراحی (در صورت نیاز) استامینوفن کدئین تجویز شد.

تمام بیماران ۳ و ۶ ماه پس از انجام جراحی و به منظور معاینه و ثبت ایندکس‌ها مراجعه نمودند و در صورت نیاز جرمگیری فوق لتهای برای آنها انجام شد.

جدول شماره ۱- متوسط کاهش عمق پاکت در چهار گروه در ماه سوم و ششم

گروه سوم	گروه دوم	گروه اول	گروه کنترل	متوسط کاهش عمق پاکت
انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین	
۲/۳۸ ± ۰/۷۹	۲/۶۵ ± ۰/۶۵	۲/۹۳ ± ۰/۸۸	۲/۷۶ ± ۰/۸۳	ماه سوم (Time 1)
۲/۵۲ ± ۰/۷۳	۲/۳۴ ± ۰/۷۶	۲/۶۳ ± ۰/۷۶	۱/۹۶ ± ۰/۵	ماه ششم (Time 2)

جدول شماره ۲- متوسط سطح چسبندگی ایجادشده در چهار گروه در ماه سوم و ششم

گروه سوم	گروه دوم	گروه اول	گروه کنترل	متوسط سطح چسبندگی
انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین	ایجاد شده جدید
۱/۳ ± ۰/۵	۱/۰۳ ± ۰/۴۷	۱/۱ ± ۰/۴۵	۱/۱۴ ± ۰/۴۳	ماه سوم (Time 1)
۱/۶ ± ۰/۷	۱/۱۸ ± ۰/۵۵	۰/۹۹ ± ۰/۳۵	۰/۹۷ ± ۰/۴۳	ماه ششم (Time 2)

یافت که این افزایش در ماه سوم معنی‌دار می‌باشد. پیش از آغاز درمان اختلاف آماری معنی‌داری در رابطه با متوسط عمق پاکت پریدونتال و انجمن محاسبه شده در میان گروهها وجود نداشت و متوسط شاخص تجمع پلاک میکروبی در ماههای سوم و ششم پس از درمان نیز در میان تمام گروهها اختلاف آماری معنی‌داری را نشان نمی‌داد که بیانگر شرایط درمان مساوی در همه گروهها می‌باشد.

بررسی افتراقی متوسط کاهش عمق پاکت در ماههای سوم و ششم پس از درمان در میان چهار گروه تحت بررسی آشکار ساخت که هیچ اختلاف آماری قابل ملاحظه‌ای در میان گروهها وجود ندارد. هنگامی که متوسط کاهش عمق پاکت پریدونتال در نواحی با عمق پاکت اولیه بیش از ۳ میلی‌متر نیز تحت بررسی افتراقی قرار گرفتند، هیچ اختلاف معنی‌داری دیده نشد.

در عین حال، هر چند که در ماه سوم پس از درمان در هر دو بررسی متوسط کاهش عمق پاکت پریدونتال در هر چهار گروه تقریباً در یک سطح بود ولی در ماه ششم پس از درمان متوسط کاهش عمق پاکت پریدونتال در گروههای اول، دوم و سوم که تحت درمان با آنتی‌بیوتیک نیز قرار گرفته بودند، سطح بالاتری نسبت به گروه شاهد داشت.

از آنجایی که هدف اصلی از درمان انجام‌شده، تأثیرگذاری بر نواحی با عمق پاکت بیش از ۳ میلی‌متر بوده است، در هر گروه، متوسط کاهش عمق پاکت پریدونتال، و متوسط سطح چسبندگی ایجادشده جدید در نواحی با عمق پاکت اولیه بیش از ۳ میلی‌متر ($PDD \geq 4mm$) در زمانهای سوم و ششم پس از درمان محاسبه شد و مورد بررسی قرار گرفت (جدولهای شماره ۳ و ۴).

بحث و نتیجه‌گیری

همان‌طور که از مطالب فوق استنباط می‌گردد، نتایج درمان پریدونتال در هر چهار گروه تحت بررسی موفقیت‌آمیز بود؛ ولی در گروههای شاهد، اول و دوم در ماه ششم پس از درمان افزایش عمق پاکت پریدونتال نسبت به ماه سوم وجود داشت و تنها در گروه سوم کاهش عمق پاکت در ماه ششم نسبت به ماه سوم همچنان ادامه پیدا کرد؛ هر چند که تفاوت حاصل از لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

در گروههای شاهد و اول، سطح انجمن به دست آمده در ماه ششم نسبت به ماه سوم پس از درمان کاهش داشت و تنها در گروه دوم و سوم افزایش سطح انجمن حاصل در ماه ششم پس از درمان نسبت به ماه سوم همچنان افزایش

جدول شماره ۳- متوسط کاهش عمق پاکت در نواحی با پاکت اولیه بیش از ۳ میلی‌متر در چهار گروه در ماههای سوم و ششم

گروه سوم انحراف معیار ± میانگین	گروه دوم انحراف معیار ± میانگین	گروه اول انحراف معیار ± میانگین	گروه کنترل انحراف معیار ± میانگین	متوسط کاهش عمق پاکت در نواحی با پاکت اولیه بیش از ۳ میلی‌متر
۲/۴۱ ± ۱/۰۲	۲/۴۴ ± ۰/۸۸	۲/۸۹ ± ۱/۱	۲/۴۸ ± ۰/۹۲	ماه سوم (Time 1)
۲/۶۹ ± ۰/۷۲	۲/۱۶ ± ۱/۰۴	۲/۷۶ ± ۱/۰۶	۲ ± ۰/۶۹	ماه ششم (Time 2)

جدول شماره ۴- متوسط سطح چسبندگی ایجاد شده جدید در نواحی با پاکت اولیه بیش از ۳ میلی‌متر در چهار گروه در ماههای سوم و ششم

گروه سوم انحراف معیار ± میانگین	گروه دوم انحراف معیار ± میانگین	گروه اول انحراف معیار ± میانگین	گروه کنترل انحراف معیار ± میانگین	متوسط سطح چسبندگی ایجادشده در نواحی با پاکت اولیه بیش از ۳ میلی‌متر
۱/۹۳ ± ۰/۹۵	۱/۳۹ ± ۰/۵۷	۱/۱۸ ± ۰/۲۴	۱/۷ ± ۰/۴۶	ماه سوم (Time 1)
۲/۳ ± ۰/۸*	۱/۶۲ ± ۰/۶۶*	۱/۲ ± ۰/۳*	۱/۱ ± ۰/۶۵*	ماه ششم (Time 2)

* Significant at $P < 0.05$

خلاصه

این مطالعه به منظور بررسی دوز دریافتی مناسب تتراسیکلین هیدروکلراید سیستمیک در درمان بیماران مبتلا به پریودنتیت پیشرفته انجام شد. نتایج به دست آمده حاکی از مطالب ذیل می‌باشد:

۱- در ماه سوم پس از درمان متوسط کاهش عمق پاکت پریودنتال و سطح اتچمنت به دست آمده، متوسط شاخص خونریزی با تجمع پلاک و شاخص لثه‌ای مشابه یکدیگر بودند و اختلاف آماری معنی‌داری در میان گروهها مشاهده نشد.

۲- شش ماه پس از تکمیل درمان، متوسط کاهش عمق پاکت پریودنتال متوسط شاخصهای تجمع پلاک، خونریزی و شاخص لثه‌ای محاسبه شده، تفاوت آماری معنی‌داری را نشان ندادند. در عین حال با افزایش مدت زمان مصرف دارو، متوسط کاهش عمق پاکت بیشتری قابل مشاهده بود و در گروه سوم (جراحی + ۴ هفته مصرف دارو) کاهش عمق پاکت پس از ۶ ماه همچنان ادامه پیدا کرد.

۳- متوسط سطح اتچمنت به دست آمده در ماه ششم پس از درمان در نواحی با سطح تخریب پریودنتال اولیه بیش از ۳ میلی‌متر در گروه سوم، اختلاف معنی‌داری نسبت به گروههای دیگر نشان داد و همچنین با افزایش مدت زمان مصرف دارو متوسط سطح اتچمنت به دست آمده نیز افزایش قابل توجهی داشت؛ بنابراین می‌توان چنین استنباط نمود که استفاده از تتراسیکلین هیدروکلراید در درمان بیماران مبتلا به پریودنتیت پیشرفته به همراه جراحی پریودنتال مؤثر می‌باشد و بهترین نتیجه کلینیکی هنگامی به دست می‌آید که بیماران به مدت ۴ هفته از دارو استفاده نمایند.

بررسی افتراقی متوسط سطح اتچمنت به دست آمده در ماههای سوم و ششم پس از درمان در بین چهار گروه اختلاف آماری معنی‌داری را نشان نمی‌داد. هنگامی که متوسط سطح اتچمنت به دست آمده در ماه سوم پس از درمان در نواحی با تخریب پریودنتال بیش از ۳ میلی‌متر نیز مقایسه شد، اختلاف معنی‌داری به دست نیامد؛ ولی در ماه ششم پس از درمان متوسط سطح اتچمنت به دست آمده در نواحی با تخریب پریودنتال بیش از ۳ میلی‌متر در گروه سوم نسبت به گروههای دیگر اختلاف آماری معنی‌داری را آشکار ساخت. هر چند که در ماه سوم پس از درمان، متوسط سطح اتچمنت حاصل در چهار گروه تحت بررسی تقریباً در یک سطح قرار داشت ولی شش ماه پس از انجام جراحی پریودنتال متوسط سطح اتچمنت حاصل در گروه سوم نسبت به گروههای دیگر افزایش قابل ملاحظه‌ای داشت.

با توجه به نتایج به دست آمده و مقایسه آنها می‌توان پیشنهاد نمود که استفاده سیستمیک از تتراسیکلین هیدروکلراید (250mm/QID) به همراه جراحی پریودنتال در درمان بیماران مبتلا به پریودنتیت پیشرفته مؤثر می‌باشد و بهترین نتیجه هنگامی به دست آمد که بیماران به مدت ۴ هفته از دارو همزمان با جراحی پریودنتال استفاده کردند.

هر چند که نتایج حاصل از بررسی کوتاه مدت در این تحقیق مزیت نسبی استفاده سیستمیک از تتراسیکلین هیدروکلراید به مدت ۴ هفته در کنار درمانهای معمول پریودنتال (جرمگیری جراحی) را نشان می‌دهد، تحقیقات بیشتری در طولانی مدت و با تعداد بیماران بیشتر در مورد نیاز است تا نتایج با قاطعیت کامل مورد قبول واقع گردد.

منابع:

- 1- McCulloch CAC, Bierk P, Overall C, Aitkens Lee W, Kulkarni G. Randomized controlled trial of doxycycline in high risk patients antimicrobial activity and collagenase inhibition. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 616-622.
- 2- Listgarten MA, Lindhe J, Hellden LB. Effect of tetracycline and/or scaling on human periodontal disease clinical, microbiological and histopathological; observations. *J Clin Periodontol* 1978; 5: 246-271
- 3- Gordon JM, Walker CB. Current status of systemic antibiotic usage in destructive periodontal disease. *J*

Periodontol 1993; 64:760-771

4- Topoll HH, Lange DE, Muller RF. Multiple periodontal abscesses after systemic antibiotic therapy. J Clin Periodontol 1990; 17: 268-272.

5- Renvert S, Dahlen G, Wicstrom M. Treatment of periodontal disease based on microbiological diagnosis relationship between microbiological and clinical parameters during 5 years. J Periodontol 1996;67:564-571

6- Hirshfeld L, Wassermann B. A long term survey of tooth loss in 600 treated periodontal patients. J Periodontol 1978; 49: 225-237

7- Mcfall WT. Tooth loss in 100 treated patients with periodontal disease. A long term study. J Periodontol 1982; 53: 539-549.

8- Haffajee AD, Dzink JL, Socransky SS. Effect of modified widman flap surgery and systemic tetracycline. J Clin Periodontol 1988; 15:255-262.

9- Mattout O, Moskow BS, Fourel J. Repair potential in localise juvenile periodontitis: A case in point. J Periodontol 1990; 61: 653-660.

10- Christersson LA, Zambon JJ. Superssion of subgingival actinobacillus action mycetemcomiton inlocalied juvenile periodontitis by systemic. J Clin Periodontol 1993; 20:395-401.

11- Genco RJ, Cianciola LJ, Rosling B. Treatment of localised juvenile periodontitis. J Dent Res 1981; 60: 527.

12 Seymour RA, Heasman PA: Tetracycline in the management of periodontal disease: A review. J Clin Periodontol 1995; 22: 22-35

13- Watannabr K. Prepubertal Periodontitis: A review of diagnostic criteria, pathogenesis and differential diagnosis, J Clin Periodontol 1990; 25: 31-48.

14- Slots J, Rans TE. Antibiotic in periodontal therapy, Advantages and disadvantages. J Clin Periodontol 1998; 17: 478,493.

15- Caranza FA, Neman MG. Clinical Periodontology. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 1996 chapt 44.