

## درمان بیماری پریودنتال بوسیله سیستم Local Delivery

\* دکتر فریده حقیقتی

\*\* دکتر رحیم صفائی

### چکیده

با توجه به نقش میکروبیها بعنوان عوامل اتیولوژیک بیماریهای پریودنتال تاکید به حذف پلاک میکروبی از طریق روشهای مکانیکال را ایجاب می‌نماید. استفاده از کیموتراپی سیستمیک که در مقالات آمده است نیز در پریودنتیت بالغین بی‌اثر است، لذا استفاده از مواد آنتی‌باکتریال بصورت موضعی با طول اثر دارو، مورد توجه قرار گرفته است. در این مقاله روشها و مواد مختلف در سیستم‌های موضعی آزادسازی آهسته دارو مورد بحث قرار می‌گیرد.

### مقدمه

با وجود اینکه سالها روشهای متفاوتی برای درمان بیماریهای پریودنتال صورت گرفته ولی تاکنون هیچ روش مطلوب و صددرصد ارائه نشده است. اگرچه روشهای مختلف درمان، فزایک و جراحی‌های پریودنتال در معیار وسیع برای درمان این بیماری انجام می‌شود. روش مکانیکی برای از بین بردن تمام پاتوژن باکتریهای پریودنتال موثر نمی‌باشد. بنابراین در عرض چند روز بعد از جرم‌گیری و تصحیح سطح ریشه مجدداً باکتریها بر سطوح ریشه تشکیل می‌شوند.

واکنش نسوج پریودونشیوم در مقابل عوامل ضدمیکروبی بطور وسیع در حیوانات و انسانها مورد مطالعه قرار گرفته است و به دلیل اینکه استفاده از دارو یک درمان راحت، برای بیمار و هم برای عمل‌کننده می‌باشد تمایل زیادی برای پیدا کردن راه‌های مختلف استفاده از دارو برای درمان پریودنتال پیشنهاد شده است.

واکنشها و عوارضی که استفاده از دارو بصورت سیستمیک در بدن انسان بوجود می‌آورد دانشمندان را بر این داشت که توجه خود را به روش سیستم Local Delivery متمرکز کنند و این روش در علم‌پزشکی گسترش فراوانی یافته و استفاده از آن در دندانپزشکی بطور وسیع در آینده نزدیک پیش‌بینی می‌شود.

### اصطلاحات

در حال حاضر اصطلاحهای مختلفی در مورد قراردادن عوامل ضدمیکروبی بطور مستقیم در زیر لثه وجود دارد. بعضی از آنها واژه‌های مترادف هستند در صورتیکه بعضی دارای معانی متفاوت می‌باشند.

تئوری Target Drug Delivery به این معناست که اثر دارو بر روی سلول مخصوصی می‌باشد، بطوریکه بر روی سلولهای دیگر یا اثری ندارد، یا اینکه اثر کمی دارد.

اصطلاح Local Delivery و یا Site Specific Delivery در بعضی موارد واژه مترادف با Target Delivery می‌باشد. این دو واژه دلالت بر Specificity سلول نمی‌باشد که در Target Delivery بکار رفته است. بنابراین در پریودنتیک واژه Local Delivery یا Controlled Release می‌باشد براین اساس طراحی شده که دارو بطور آهسته خارج شود و اثر آن به مدت زیادی ادامه یابد. به همین دلیل اصطلاحهایی نظیر Sustained Release ، Prolonged Release ، Timed Release و یا Slow Release بکار می‌رود. استفاده از دارو به طور موضعی یا سطحی یکی از انواع سیستم DeliveryLocal می‌باشد.

\* استادیار و سرپرست تخصصی گروه پریودنتیکس دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران  
\*\* متخصص پریودنتیکس

## دارو و بیماری پرئودنتال

با توجه به اینکه باکتریها منشاء بیشتر بیماریهای پرئودنتال می‌باشند استفاده از داروهای ضد میکروبی بعنوان جزئی از روش درمانی می‌باشد. استفاده از دارو بطور سیستمیک به تنهایی در پرئودنتیت بزرگسالان بی‌اثر بوده است. اما اگر همراه با جرم‌گیری و تصحیح سطح ریشه باشد مزیت‌های قابل توجهی مشاهده شده.

داروهای ضد میکروبی بصورت کمکی در درمانهای پرئودنتیت جوانان و ANUG مورد قبول واقع شده و تصور می‌شود این داروهای Management بیماریهای R.P و HIV.P موثر باشند. استفاده از دارو بطور سیستمیک برای درمان بعلت واکنش‌های مضر نظیر، مسمومیت، آلرژی (حساسیت) و مقاومت باکتریها محدود می‌باشد. بنابراین استفاده از دارو بصورت Local Delivery بسیاری از این مشکلات را کاهش می‌دهد و نتیجه مطلوبی نسبت به روش سیستمیک دارد.

برای مثال وقتی که الیاف آغشته به تتراسکلین را در پاکت پرئودنتال قرار می‌دهیم ۱۰۰ برابر، غلظت بیشتری در ترشحات لته‌ای نسبت به روش سیستمیک آن دارد و در مجموع بیشتر از ۴۰۰ برابر استفاده از دارو را در بیمار کاهش می‌دهد.

## تاریخچه

در سال ۱۹۵۰ از دارو در داخل پولیمر جامد در کشاورزی استفاده شد و در اوایل سال ۱۹۶۰ این تئوری در علم طب نیز مورد استفاده قرار گرفت که از Silicon - Rubber - Tubeing و Polyethylene Matrix و بعدها نیز از EVA Ethylene Vinyl و Acetate Hydrogel استفاده گردید که می‌توانستند دارو را با وزن ملکولی بیشتری در داخل خود جای دهند. از این سیستم در علم پزشکی در حال حاضر در جلوگیری از بارداری، درمان بیماریهای چشم و بیماری قند استفاده می‌شود.

به گفته Langer و Peppas پولیمرهایی که برای سیستم Local Delivery مورد استفاده قرار می‌گیرد باید دارای خصوصیات زیر باشد:

- ۱ - هیچ نوع ناخالصی در پولیمر وجود نداشته باشد.
- ۲ - با در نظر گرفتن اینکه پولیمر قابل سایش می‌باشد اما نباید شکافته یا ورقه‌ورقه شود.
- ۳ - پولیمر باید به اندازه کافی خاصیت فیزیکی داشته باشد یعنی در اثر گرما یا مکانیکی از بین نرود.
- ۴ - باید براحتی شکل بگیرد.
- ۵ - نباید Carcinogenic یا سمی و یا باعث التهاب شود.
- ۶ - با صرف نظر از اینکه قابل سایش می‌باشد نباید در محیط بیولوژیک خاصیت فیزیکی، شیمیایی و مکانیکی آن تغییر یابد.
- ۷ - قابل استریل باشد.

## انواع سیستم Local Delivery در پرئودنتال

سیستم Local Delivery به چهار دسته تقسیم می‌شوند.

- ۱ - فایبر Fiber ۲ - فیلم Film ۳ - ژل ۴ - Hybrid (هیبرید)

اولین Delivery Device که بوسیله Goodson در سال ۱۹۷۹ در درمان پاکت پرئودنتال مورد استفاده قرار گرفت Hollow Fiber بود که بصورت Dialysis Tube با قطرهای کوچک بودند که می‌توان آنها را براحتی با هر نوع فارموکولوژیکال Agent پرکرد و در درون پاکت قرار داد. این سیستم بیشتر از ۲۴ ساعت نتوانست سطح درمانی خود را حفظ کند و در نتیجه این نوع درمان موفق نبود. مشکلاتی که در این رابطه بوجود آمد Goodson و همکارانش را برایین داشت که از تکنیکی استفاده کنند تا دارو بصورت یکنواخت خارج شود و همچنین هدف مستقیماً بر روی قسمتی که بیماری فعال است، باشد. بنابراین در سال ۱۹۸۳ Goodson و همکارانش از روش دیگری بنام Monolithic Drug D.S. استفاده کردند که شامل Fiber پر شده از تتراسکلین بود که در درون پاکت قرار دادند و بر روی آن مواد چسبنده گذاشتند (واژه Monolithic شامل ترکیب یکنواخت Fiber می‌باشد). بعد از اینکه Goodson نتیجه مطلوبی از این روش بدست آورد مواد بیشتری مورد مطالعه قرار گرفت از جمله Ethyl Methacrylate film

با در نظر گرفتن اینکه به جز فیبر تتراسیکلین اطلاعات محدودی در مورد خصوصیات بقیه سیستم‌های Delivery وجود دارد بنابراین بیشتر بحث ما بر روی تتراسیکلین فیبر Delivery System متمرکز می‌شود.

### خصوصیتهای تتراسیکلین فیبر Delivery System

این سیستم دارای دو ترکیب می‌باشد یکی تتراسیکلین و دیگری Ethylene Vinyl Acetate (EVA) Copolymer. این پولیمر بصورت نرم و قابل انعطاف و قابل پذیرش نسج و غیرقابل جذب می‌باشد.

این فیبرها دارای قطر ۰/۵ میلی‌متر می‌باشد که در آن ۲۵٪ کریستال تتراسیکلین بصورت یکنواخت در میان ماتریکس پلی‌مری آنها وجود دارد.

هر کدام از بسته فیبرها ۹ اینچ است که دارای ۱۲/۷ میلی‌گرم از تتراسیکلین می‌باشد.

### طرز استفاده

در مرحله اول عمیق‌ترین مکان را در پاکت پرکرده بعلت اینکه فیبر به صورت نرم و قابل انعطاف می‌باشد براحتی می‌توان آن را در قسمت‌های نامنظم پریودنتال پاکت قرار داد. بعداً لایه‌های دیگری از فیبر را استفاده کرده تا اینکه دور تا دور پاکت پر شود استفاده از فیبر وقتی کامل می‌شود که نتوان دیگر فیبر بیشتری در پاکت قرار داد. یک لایه نازکی از مواد چسبنده بر روی آن قرار داده تا از سیستم نگهداری کند.

این فیبرها به مدت ۷ تا ۱۰ روز در پاکت قرار داده. اگر برای مدت کوتاهتر مورد استفاده قرار گیرد ممکن است که اثر کامل نداشته باشد. در پایان درمان بعلت اینکه فیبرها غیرقابل جذب می‌باشند باید برداشته شوند.

۹۵٪ از بیماران که مورد معالجه تتراسیکلین قرار گرفته‌اند به این نتیجه رسیده‌اند که این روش یک درد خفیف در بردارد.

و Cellulose film.

این مواد همانند فیبرها بصورت Non biodegradable بودند اما چون سفت می‌باشند به صورتهای مختلف آنها را نمی‌توان شکل داد و به این منظور به صورت Film مورد استفاده قرار می‌گیرند.

### Gel (ژل)

گزارشهایی که در رابطه با استفاده از ژل ارائه شده شامل Polyethylene Oxide و Petroleam Jelly می‌باشد. مزیت ژل بر این است که می‌توان با سرنگ به داخل پاکت مواد را وارد کرد و اشکال آن در این است که به سرعت دارو خارج شده و در محیط دهانی قرار می‌گیرد.

### Hybrid

این سیستم شامل استفاده بیش از یک Device می‌باشد. داروهایی که دارای مزایای بیشتری باشند انتخاب کرده و آنها بصورت یک Device در آورده می‌شوند. یک مثال، شامل استفاده از Microencapsulated Drug Polymer که بصورت دایره‌ای با قطر ۰/۲ میلی‌متر می‌باشد. این دایره‌ها را در Thermosetting Gel قرار داده در این حالت در حرارت بدن چسبندگی بیشتری پیدا می‌کند و مزیت دیگر این است که براحتی بوسیله سرنگ می‌توان در درون پاکت قرار داد و همچنین زمان بیشتری در پاکت می‌ماند.

مشاهده شده که بیشتر Delivery Device هایی که مورد استفاده قرار گرفته بر روی میکروپهای پریودنتال اثر دارند. در مطالعاتی که صورت گرفته اثر مثبتی بر روی پاکت، Attachment Level و خونریزی و از دست‌رفتن استخوان داشته است. داروهایی که مورد استفاده قرار گرفته‌اند شامل: تتراسیکلین، میترانیدازول، کلرهگزیدین، سنگیونارین، داکسی‌سیلین، مینوسیکلین، استانوس فلوراید و Ofloxacin می‌باشند.

## اثر درمان

در سال ۱۹۸۳ مطالعات کلینیکی بر روی بیش از ۵۰۰ بیمار نشان داد که این سیستم باعث کاهش عمق پاکت، افزایش سطح چسبندگی، کم شدن خونریزی، کم شدن باکتریها و همچنین کم شدن پاتوژنهای پرپودنتال، و لقی دندان گزارش شده است. گزارشهای دیگری مبنی بر اینکه جرمگیری و تصحیح ریشه و استفاده از کلرگزیدین در چنین درمانی نتیجه بهتری خواهد داشت وجود دارد.

در یک مطالعه که توسط HeiJ17 و همکارانش در سال ۱۹۹۱ انجام شده و چهار روش زیر مورد استفاده قرار گرفت:

۱- تراسیکلین فایبر به تنهایی

۲- جرمگیری و تصحیح سطح ریشه

۳- بدون درمان

۴- فایبر تراسیکلین به اضافه جرمگیری و تصحیح سطح ریشه

به بیماران توصیه کردند که از کلرگزیدین دهان شویه استفاده کنند و به این نتیجه رسیدند که قسمتی که بدون درمان بود تفاوتی نکرده ولی قسمتهای دیگر بهبودی حاصل کرده بود و کم شدن عمق پاکتها را بیشتر در گروه فایبر به اضافه جرمگیری و تسطیح ریشه نشان داده شد.

در یک مطالعه دیگر بوسیله Goodson در سال ۱۹۹۱ بر روی ۱۰۷ بیمار بزرگسال با بیماری لته به مدت ۶۰ روز انجام شد و بهترین نتیجه را در مورد عمق پروبینگ و سطح اتصال مجدد، و کاهش خونریزی در گروه الیاف تراسیکلین بدست آورد.

دو خصوصیت مهم تراسیکلین فایبرها، ظرفیت Reserve Delivery و Release Biphasic می باشد. در مرحله اول دارو در حدود ۴۰۶۰ Mg/h در ساعت خارج می شود که بدنال آن Sustained Release یعنی ۱-۲ Mg/h در ساعت تا چند روز ادامه پیدا می کند. مرحله اول باعث پرشدن قسمت مورد نظر توسط تراسیکلین می شود در صورتی که ترکیبات Sustain

Release باعث دوباره پرشدن تراسیکلین که از بین رفته می شود.

این ظرفیت Reserve Delivery برای نگهداری و کنترل آزادشدن تراسیکلین الزامی می باشد.

<sup>12</sup> Trombelli و همکارانش در سال ۱۹۹۵ از تراسیکلین ۱۰ Mg/ml و ۱۰۰ Mg/ml برای یک و چهار دقیقه بعنوان Conditioning بر روی ریشه دندان استفاده کرد و چنین نتیجه گرفتند که (غلظت) دارو هیچ تاثیری بر روی تغییرات مارفولوژیک ریشه دندان ندارد و تغییرات مارفولوژیک بیشتر بستگی به زمان استفاده دارد.

<sup>3</sup> Drisko Connie در سال ۱۹۹۵ اثر کلینیکی تراسیکلین فایبر برای درمان بیماران مبتلا به پرپودنتیت بزرگسالان را مورد ارزیابی قرار داد.

<sup>9</sup> Roxanne A. و همکارانش در سال ۱۹۹۵ واکنش میکروبیولوژی استفاده از کنترل Release Control تراسیکلین فایبر را در درمان پرپودنتال مورد بررسی قرار دادند در این مطالعه از ۱۱۶ بیمار پرپودنتیت بزرگسال و شش باکتری پاتوژن را مورد بررسی قرار دادند از جمله *E. Prevotella Intermedia*، *Porphyromonas Gingivalis*، *C. Rectus*، *Corrodens* و *F. Nucleatum* و *Aa* این درمان را ۱۲،۳،۱ ماه مورد ارزیابی قرار دادند و در نتیجه تمام قسمت هایی که تراسیکلین فایبر دریافت کرده بودند در مقایسه با جرمگیری و تصحیح سطح ریشه به تنهایی، کاهش *F. Nucleatum* و *P. Gingivalis* و *P. Intermedia* و *C. Rectus* نشان دادند.

## موارد احتیاط

برای استفاده از تراسیکلین فایبر چندین احتیاط را باید در نظر گرفت:

۱- در دندانهای که دچار آبسه می باشد تراسیکلین فایبر را نمی شود با فشار وارد کرد و این چنین مواقع از فشرده

مطالعه دیگری توسط Stelzell<sup>11</sup> (۱۹۹۶) در مورد مقایسه اثر کلینیکی مترونیدازول با جرمگیری زیر لثه‌ای انجام شده است. او پارامترهای عمق پاکت‌ها و خونریزی در زمان پروب‌کردن را قبل از درمان و دو، دوازده و بیست و چهار هفته بعد از درمان اندازه‌گیری کرد و نتیجه گرفت که کاربرد ژل ۲۵٪ مترانیدازول به اندازه جرمگیری زیر لثه‌ای در پارامترهای کلینیکی و میکروبیولوژیک موثر است.

Umeda<sup>13</sup> و همکارانش (۱۹۹۶) ترکیب میکروبی بیماری پریودنتیت در فاز حاد و مزمن را باهم مقایسه کردند و همچنین اثر کاربرد ژل مینوسیکلین بصورت موضعی در تغییر میکروفلورای پاکت‌های حاد نیز بررسی کردند.

یک هفته پس از کاربرد ژل مینوسیکلین رادهای بی‌هوازی، بیگمان سیاه، P. Gingivalis و B. Forsythus به میزان زیادی کاهش پیدا نمودند. نتایج نشان دادند که باکتریهای پریوپاتوژن مثل P. Gingivalis و B. Forsythus در فاز حاد بیماری غالب بوده و استفاده از یک آنتی‌بیوتیک که به شکل موضعی آزاد گردد، می‌تواند به عنوان یک روش درمانی فرعی در درمان التهاب حاد موثر باشد.

### خلاصه

طی سالهای متوالی روشهای مختلفی برای درمان پریودنتال صورت گرفته ولی تاکنون هیچ روش مطلوب و صددرصد ارائه نشده‌است. یکی از این روشها استفاده از دارو می‌باشد که تاکنون پژوهشگران را براین داشته که از روش سیستم Local Delivery استفاده کنند تا از واکنشهای مضر که استفاده از دارو بصورت سیستمیک در بدن انسان بوجود می‌آورد جلوگیری شود.

آزمایشات کلینیکی محدودی در مورد سیستم Local Delivery انجام گرفته و همگی در حد تشریحات تجسسی و یا پژوهشی می‌باشد و نتیجه این مشاهدات و تعریف صریح آن به تجربیات بیشتر در طول زمان نیاز دارد.

ساختن ملایم بدون مواد چسبنده استفاده می‌شود تا اینکه آبه از بین برود.

۲- در بیمارانی که دارای کاندیدازیس می‌باشند تتراسیکلین ممکن است باعث تشدید آن شود بنابراین می‌توان از داروهای ضدقارچ همراه با تتراسیکلین استفاده کرد.

۳- ممکن در بعضی از بیماران درد خفیفی بوجود آید چنین دردی به سرعت کاسته می‌شود و این نباید دلیلی برای ادامه ندادن درمان باشد.

۴- در حدود ۲۰ درصد از افراد قبل از پایان درمان فیبر خارج می‌شود که احتیاج به دوباره گذاشتن فایبر دارد.

### مواد دیگری که در سیستم Local Delivery استفاده شده

Addy و همکارانش در سال ۱۹۸۲ از مترونیدازول ۴۰٪ که بصورت Acrylic Strip بود در پاکت پریودنتال برای مدت ۲ تا ۳ روز استفاده کرد و کاهش میکروارگانیسمها را بیش از ۷۵٪ مشاهده کرد. Newman و همکارانش در سال ۱۹۸۴ مقایسه مترونیدازول ۴۰٪ و ۵۰٪ مترونیدازول در نوار آکریلی مورد مطالعه قرار داد و به این نتیجه رسید که نوار آکریلی ۴۰٪ مترونیدازول در زمان کوتاه اثر بهتری بر روی میکروارگانیسمهای زیر لثه‌ای دارد.

Addy<sup>2</sup>، ۱۹۸۸ در یک مطالعه از متد Split Mouth Design استفاده کرد و هر قسمت را با نوار آکریلیک مترونیدازول و تتراسیکلین فایبر، جرمگیری و تصحیح سطح ریشه و قسمت بدون درمان، تقسیم نمود و بعد از سه ماه در قسمت بدون درمان، بهبودی مشاهده نشد اما در قسمت‌های دیگر بهبودی، آشکار بود اما در ناحیه تحت اثر مترانیدازول بهتر از قسمت‌های دیگر بود. Stabholz<sup>10</sup> و همکارانش (۱۹۸۸) از Ethylsulfates Strip با کلر هگزیدین درون پاکت به مدت ۹ روز قرار داد که هر سه روز Strip را عوض می‌کردند آنها در این مطالعات کاهش یافتن اسپیروکیت و Motile Rod و همچنین کاهش یافته عمق پاکت بمدت یازده هفته را گزارش کردند.

## Summery

In this Article will presented the adminitstration of antibiotics and use of antimicrobial agents in periodontal Pockets.

Different way and Methods of delivery systeme of Chemotherapeutic agents include dentifrices, Mouthrinses, Chewing gum and Slow Release devices.

Controlled Releas. Local delivery system are designed to Release chemotherapeutic agents into

periodontal pocket for a period ot time. These devices are placed into periodontal pocket similar mannor to placement of Retraction cord.

This Method has three advantages, Decreased of Drug do sage, ncreased drugconsentration and Reduced systemic side effect.

Reserarch is currently under way determine the efficacy of Resorbable subgingival delivery devices.

## REFERENCES

1. Addy, M; Rawle, I [et.al] (1982): The Tubing Development and in Vitro Evaluation of Acrylic Strips and Dialysis for Local Drug Delivery. *J. Periodontol*; 53: 693-699.
2. Addy, M; Hassan, H [et.al] (1988): Use of Antimicrobial Containing Acrylic Strips in the Treatment of Chronic Periodontal Disease. *J. Periodontol*; 59: 557-564.
3. Drisko, L.C [et.al] (1995): Evaluation of Periodontal Treatments Using Controlled Release Tetracycline Fibers: Clinical Response. *J. Periodontol*; 66: 692-699.
4. Coodson, J.M; Holborow, D [et.al] (1983): Monolithic Tetracycline Containing Fibers for Controlled Delivery to Periodontal Pockets. *J. Periodontol*; 54: 575-579.
5. Goodson, J.M. (1991): Treatment of Periodontal - disease by Local Drug Delivery. Textbook Recent Advances in Periodontology. Vol II. 61-67.
6. Goodson, J.M; Cugini, M.A. (1991): Multi Center Evaluation of Tetracycline Fiber Therapy. *J. Perio. Res*; 26: 361-370.
7. Heiji, L. [et.al]. A (1991): Quadrant Comparative Study of Periodontal Treatment Using Tetracycline Containing Drug Delivery Fibers and Scaling. *J. Clin. Periodontol*; 18: 111-116.
8. Langer, R.S; Peppas, N.A (1981): Present and Future Application of Biomaterials in Controlled Drug Delivery System: *J of Biomaterials*; 2: 201-214.
9. Roxanne, A.I [et.al] (1995): Evaluation of Periodontal Treatments Using Controlled Release Tetracycline Fibers: Microbiological Response *J. Periodontol*; 66: 700-707.
10. Stabholz, A; Sela, M.N [et.al] (1986): Clinical and Microbiological Effects of Sustained Release Chlorhexidine in Periodontal Pockets. *J. Clin. Periodontol*; 13: 783-788.
11. Stelzel, [et.al] (1996): Topical Metronidazole Application Compound with Subgingival Scaling. *J. Clin. Periodontol*; 23: 24-29.
12. Trombelli, L [et.al] (1995): Effect of Tetracycline Hcl on Periodontally Affected Human Root Surfaces. *J. Periodontol*; 66: 685-691.
13. Umeda, Tominago (1996): Microbial Flora in the Acute Phase of Periodontitis and the Effect of Local Administration of Minocycline. *J. Periodontol*; 67: 422-427.