

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران

دانشکده دندانپزشکی

پایان نامه:

برای دریافت درجه دکترای دندانپزشکی

عنوان:

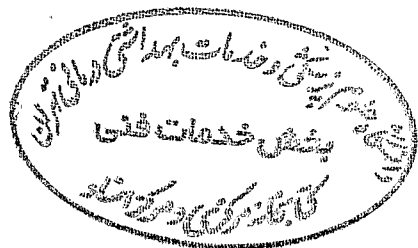
بررسی تأثیر کاربرد موضعی تتراسیکلین‌ها در درمان بیماریهای پریودونتال

استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر مریم سقازاده

نگارش:

مریم فیض آبادی فراهانی



شماره ثبت: ۳۸۰۸

سال تحصیلی ۱۳۷۸-۱۳۷۷

۵۷۷۱۵

* تقدیم

به دستان توانمندی که پیوسته مرا یاری داده‌اند
به پدر بزرگوارم

و تقدیم

به چشمان پر مهری که معنای ایثار را می‌فهمند و دلی که با شادی
من می‌خندد و با غصه‌ام می‌گریزد
به مادر مهربان و فداکارم

تقدیم به استاد گرانقدری که این مجموعه هر چند ناچیز مرهون زحمات

بیدریغ و بذل عنایت و دقت فراوان ایشان است

به سرکار خانم دکتر مریم سقازاده

تقديم به هیئت محترم قضات

چکیده

در سالهای اخیر آزادسازی موضعی مواد ضد میکروبی بعنوان روشی مکمل در کنترل و درمان بیماریهای پریدونتال مورد بررسی و تحقیقات متعدد قرار گرفته است. کانون توجه بسیاری از این تحقیقات تهیه ترکیباتی بوده است که بتوانند غلظت‌های مؤثر دارو را به مدت کافی در داخل پاکت پریدونتال ایجاد و حفظ نمایند. در این زمینه تتراسیکلین‌ها بعنوان نوعی از عوامل ضد میکروبی، با خواص مطلوب درمانی مورد توجه بوده است و از این گروه دارویی تتراسیکلین، مینوسیکلین و داکسی‌سیکلین بیشترین کاربرد را به خود اختصاص داده، تحقیقات بسیاری بر روی حاملین مختلف آن صورت گرفته است.

علیرغم مشاهده و تأیید اثرات مثبت این عوامل، اکثریت محققین متفق القول هستند که کاربرد موضعی تتراسیکلین‌ها و به طور کلی تمام عوامل ضد میکروبی نمی‌تواند جانشین درمان معمول پریدونتال که شامل درمان مکانیکی است، باشد. اما در عین حال کاربرد همراه با درمان مکانیکی، می‌تواند نتایج مثبتی را در بر داشته باشد. پس لازم است در انتخاب روش درمان به جایگاه ویژه هر یک از روشها و تناسب آن با شرایط بیماری، توجه شود.

واژه‌های کلیدی: آزاد سازی موضعی - تتراسیکلین - داکسی‌سیکلین - مینوسیکلین

* فهرست مطالب *

چکیده

فهرست مطالب	۱
مقدمه	۶

فصل اول : مروری بر تاریخچه شناخت و درمان بیماریهای پریدونتال

۱-۱- شناخت بیماریهای پریدونتال	۹
۱-۲- اتیولوژی بیماریهای پریدونتال	۱۰
۱-۳- طبقه بندی بیماریهای پریدونتال	۱۳
۱-۴- درمان بیماریهای پریدونتال	۱۸
۱-۴-۱- جرمگیری و صاف کردن سطح ریشه (S/RP)	۱۹
۱-۴-۲- جراحی های پریدونتال	۱۹
۱-۴-۳- شیمی درمانی	۲۰

فصل دوم : شیمی درمانی در بیماریهای پریدونتال

۲-۱- کلیات	۲۲
۲-۱-۱- شیمی درمانی سیستمیک	۲۳
۲-۱-۲- شیمی درمانی موضعی	۲۴
I- اصطلاح شناسی	۲۴
II- روشهای کاربرد	۲۵
i- کاربرد سطحی (Topical)	۲۶
ii- کاربرد ناحیه ای (Local)	۲۶
الف - آفشان ها	۲۶
ب - آزاد سازی کنترل شده	۲۷
III- خصوصیات سیستم های آزاد سازی موضعی	۲۹
۲-۲- ترکیبات شیمیایی بکار رفته در درمان بیماریهای پریدونتال	۳۱
۲-۲-۱- کلروهگزیدین گلوکونات (CHX)	۳۱

۳۲ آنتی بیوتیک‌ها	۲-۲-۲
۳۲ I روش‌های کاربرد	
۳۳ i کاربرد سیستمیک	
۳۴ ii کاربرد موضعی	
۳۴ II اصول کاربرد	
۳۶ III انواع آنتی بیوتیک‌های بکار رفته در درمان بیماریهای پریدونتال	
۳۶ i اسپیرامایسین	
۳۶ ii پنی سیلین	
۳۷ iii سیپروفلوکساسین	
۳۷ iv کلیندامایسین	
۳۸ v مترونیدازول	
۳۹ vi تتراسیکلین‌ها	

فصل سوم : تتراسیکلین‌ها

۴۱ کلیات	۳-۱
۴۲ مکانیسم عمل	۳-۲
۴۲ طیف فعالیت	۳-۳
۴۲ I باکتریهای هوازی	
۴۳ II باکتریهای بی‌هوازی	
۴۳ مکانیسم ایجاد مقاومت دارویی در میکروارگانیسم‌ها	۳-۴
۴۴ فارماکوکینتیک	۳-۵
۴۵ عوارض جانبی	۳-۶
۴۵ I اختلالات گوارشی	
۴۶ II سمیت کبدی	
۴۶ III سمیت کلیوی	
۴۶ IV تأثیرات هماتولوژیک	
۴۷ V تأثیرات دندان‌دانی و استخوانی	
۴۷ VI آلرژی	
۴۸ VII حساسیت به نور	

۴۸	VIII- سایر عوارض
۴۸	۳-۷- تداخل دارویی
۴۸	I- ضد اسیدها
۴۹	II- ضد انعقادها
۴۹	III- باربیتوراتها
۴۹	IV- آهن
۴۹	V- متوکسی فلوران
۵۰	۳-۸- تأثیر بر روند دفاع میزبان و ترمیم بافتی
۵۲	۳-۹- کاربرد بالینی در درمان بیماریهای پریدونتال
۵۲	۳-۹-۱- کاربرد سیستمیک
۵۳	I- درمان انواع مختلف بیماریهای پریدونتال
۵۳	i- LJP
۵۴	ii- AP
۵۴	iii- RP
۵۵	II- عوارض مصرف دراز مدت
۵۶	۳-۹-۲- کاربرد موضعی
۵۶	I- تتراسیکلین
۵۷	i- فیبرهای حاوی تتراسیکلین
۵۷	الف- روش کاربرد
۵۸	ب- فارماکوکینتیک
۶۰	ج- نتایج کاربرد در درمان RPP
۶۱	د- نتایج کاربرد در درمان RP
۶۲	هـ- نتایج کاربرد در درمان AP
۶۳	و- مشکلات و عوارض
۶۳	ii- آبفشان زیر لثه‌ای محلول تتراسیکلین
۶۵	iii- نوارهای حاوی تتراسیکلین
۶۵	الف- انواع نوارهای بکاررفته
۶۵	ب- فارماکوکینتیک
۶۵	ج- نتایج کلینیکی
۶۶	iv- فیلم حاوی تتراسیکلین
۶۷	v- وازلین حاوی تتراسیکلین

۶۷	الف - روش کاربرد.....
۶۷	ب - فارماکوکینتیک.....
۶۸	ج - نتایج کلینیکی.....
۶۸	vi- ژلهای قابل تجزیه حاوی تتراسیکلین.....
۶۸	الف - فارماکوکینتیک.....
۶۹	ب - نتایج کلینیکی.....
۶۹	ج - عوارض.....
۷۰	vii- پماد حاوی تتراسیکلین.....
۷۰	II - مینوسیکلین.....
۷۰	i- فیلم حاوی مینوسیکلین.....
۷۱	ii- میکروسفر حاوی مینوسیکلین.....
۷۱	iii- ژل حاوی مینوسیکلین.....
۷۲	۱- فارماکوکینتیک.....
۷۳	۲- نتایج کلینیکی.....
۷۳	iv- میکروکپسول حاوی مینوسیکلین.....
۷۳	۱- فارماکوکینتیک.....
۷۴	۲- نتایج کلینیکی.....
۷۴	III - داکسی سیکلین.....
۷۵	i- نوارهای قابل جذب حاوی داکسی سیکلین.....
۷۵	ii- پلیمر حاوی داکسی سیکلین.....
۷۵	۱- فارماکوکینتیک.....
۷۵	۲- نتایج کلینیکی.....

فصل چهارم : بحث و نتیجه

۷۸	۴-۱- بحث.....
۸۸	۴-۲- خلاصه و نتیجه.....
۹۰	فهرست منابع.....

فهرست جداول ، نمودارها و شکل‌ها

جداول :

جدول ۱-۱- طبقه بندی پرپودونیتیت	۱۴
جدول ۲-۱- مقایسه سیستم‌های آزاد کننده موضعی دارو	۳۰
جدول ۳-۱- فارماکوکینتیک تتراسیکلین‌ها	۴۴
جدول ۳-۲- درصد فعالیت کلازولیتیک	۵۱
جدول ۳-۳- غلظت تتراسیکلین در نواحی مختلف پس از کاربرد فیبر تتراسیکلین	۶۰

نمودارها :

نمودار ۳-۱- منحنی غلظت‌های میانگین تتراسیکلین در مایع لثه‌ای پس از کاربرد فیبرهای حاوی تتراسیکلین	۵۹
نمودار ۳-۲- منحنی غلظت‌های میانگین تتراسیکلین در مایع لثه‌ای پس از کاربرد ژل حاوی تتراسیکلین	۶۹
نمودار ۳-۳- منحنی غلظت‌های میانگین مینوسیکلین در مایع لثه‌ای پس از کاربرد ژل حاوی مینوسیکلین	۷۲

شکل‌ها :

شکل ۳-۱- ساختمان شیمیایی تتراسیکلین	۴۱
شکل ۳-۲- روش کاربرد فیبر تتراسیکلین	۵۸

«پیش از آنکه باکتریها برای نخستین بار توسط Van Leeuwenhoek مشاهده شوند، سایر محققین فرضیه‌هایی مبنی بر اینکه بیماریها توسط عوامل زنده ایجاد می‌شوند، ارائه داده بودند. در سال 1546، Fragasterius پس از تحقیق در مورد بیماری سیفلیس که در آن زمان بیماری جدیدی در اروپا بود، اعلام کرد که بعضی از بیماریها مسری هستند. نظریه او بر پایه مشاهده مستقیم عامل مشخصی نبود؛ بلکه بر اساس مشاهداتش در مورد انتشار اپیدمیها استوار بود. او معتقد بود که عامل بیماری می‌تواند اشیاء بیجان نظیر البسه یا کارد و چنگال را آلوده کند و از این طریق باعث سرایت عفونت به شخص دیگری شود. Kircher در سال 1659 مدعی شد که موجودات ریزی در خون قربانیان طاعون مشاهده کرده است؛ اما این امر که او توانسته باشد با وسایل ناقصی که در آن زمان در دسترس بود، باسیلهای طاعون را مشاهده کند، مورد تردید است.»⁸

به هر حال پس از گذشت چند قرن از آن زمان، تحقیقات بسیاری در زمینه بیماریهای عفونی صورت گرفته و ارتباط بسیاری از آنها با باکتریهای خاص به اثبات رسیده است.

«در آغاز قرن حاضر، در سال 1905، Ehrlich گلوله‌های سحرآمیزی را معرفی نمود که میتوانند بدون اینکه به سلولهای بدن بیمار آسیب برسانند، میکروبهای مولد عفونت را یافته و از بین ببرند و تحقیق جالب وی باعث معرفی درمان ضد میکروبی گردید. Domagh در سالهای 5 - 1933 عصر سولفامیدها را آغاز نمود و بررسی‌های Fleming بر روی پنی سیلین و پس از وی Chain و Flory، باعث یافتن میکروبهای مولد آنتی بیوتیک گردید. در سال 1944، Waksman استرپتومایسین را معرفی کرد و پس از 10 سال کلرامفنیکل و تتراسیکلین‌ها به اسلحه ضد میکروبی بشر اضافه شد و به تدریج آنتی بیوتیکهای جدیدتری کشف گردید.»⁸

پس از دستیابی به مواد ضد میکروبی و آنتی بیوتیکها، استفاده از این داروها در درمان بیماریهای مختلف آغاز گشته و به تدریج گسترش یافت و گستره آن درمان بیماریهای پریدونتال را نیز در بر گرفت؛ زیرا دخالت عوامل میکروبی در بروز بیماریهای پریدونتال مشخص شده و پاتوژنهای

شناخته شده در این زمینه به عوامل ضد میکروبی مختلفی حساس هستند؛ لذا کاربرد مواد ضد میکروبی و به خصوص آنتی بیوتیکها به منظور تقویت درمانهای معمول پرودونتانال و دفاع میزبان، بعنوان بخشی از درمانهای پرودونتانال مطرح گردیده است. در میان آنتی بیوتیکهای بکار رفته در درمان این بیماریها، انواع تتراسیکلین به دلیل خواص مطلوب درمانی، توجه خاصی را به خود جلب نموده اند و با توجه به مزایای حاصل از کاربرد موضعی عوامل ضد میکروبی، کاربرد تتراسیکلین ها در داخل پاکتهای پرودونتانال با استقبال بسیاری روبرو شده است. تنوع فرآورده های مختلف آزادکننده موضعی تتراسیکلین ها خود حاکی از این امر می باشد. ارائه نتایج حاصل از کاربرد موضعی سیستم های حاوی انواع تتراسیکلین، شاید بتواند راهنمایی در جهت کاربرد صحیح و بجای این نوع درمان باشد و بیماران بیشتری بتوانند از مزایای حاصل از آن برخوردار گردند.

ومن الله التوفیق

*** فصل اول ***

مروری بر تاریخچه شناخت و درمان

بیماریهای پریدونتال

۱-۱: شناخت بیماریهای پریدونتال

پریدونتیت، شایع‌ترین نوع بیماری پریدونتال، که حاصل گسترش التهاب از لثه به سایر بافت‌های نگهدارنده دندان می‌باشد،^۱ بسیاری از افراد بشر را در سراسر دنیا گرفتار ساخته و منجر به از دست رفتن دندانها در بسیاری از آنها می‌گردد.^{۱۷}

این بیماری از آغاز پیدایش انسان بر روی کرهٔ خاکی، گریبانگیر وی گشته است. ضایعات استخوانی که معرف بیماری پریدونتال یا پریدونتیت هستند، در فسیل‌های دورهٔ پالئولیتیک، در انسانهای نئاندرتال یافت شده است.^{۱۷} در اجساد مومیایی کشف شده در مصر باستان نیز این بیماری از بیماریهای شایع بوده و در دست‌نوشته‌های هند و چین باستان به توصیف درآمده است. در کتابی قدیمی که در حدود ۲۵۰۰ سال پیش از میلاد توسط Haung Ti به رشتهٔ تحریر درآمده، بخشی به بیماریهای دندان و لثه اختصاص داده شده است و در آن بیماریهای دهان به ۳ گروه التهابی، بیماریهای بافت‌های نرم اطراف دندان و پوسیدگی‌های دندانی تقسیم شده است.^۱

پریدونتیت در بیش از هزار سال پیش نیز توسط طبیبی عرب به نام Rhzas (۹۲۳ - ۸۵۰ بعد از میلاد) توصیف شده است. وی بخش‌های متعددی از کتاب خود Alfakkir را به بیماریهای بافت‌های اطراف دندان اختصاص داده است. Albucasis (۱۰۱۳ - ۹۶۳ بعد از میلاد) نیز به وضوح، نوعی از پریدونتیت را که در ارتباط با رسوبات میکروبی بر روی دندان بوده، شرح داده است.^{۶۷}

در طی سالهای گذشته، نامهای متعددی بر این بیماری نهاده شده است؛ از جمله: پیوره، پارادنتیت، پارادنتوزیس، پریدنتوکلازیا، پری سمانتیت، پارودنتیت، پیوره آلوتلر، آلوتلوکلازیا، بیماری Riggs و پریدونتیت مزمن چرکی، که هیچکدام در حال حاضر به کار برده نمی‌شوند.^{۱،۶۷}