

۱۳۸۰ / ۱۱ / ۲۷

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
توسعه بهداشت و درمان



دانشگاه علوم پزشکی زاهدان
دانشکده دندانپزشکی

پایان نامه جهت اخذ درجه دکتری دندانپزشکی

عنوان:

آنتی بیوتیک تراپی در اندودونتیگ

به راهنمایی استاد ارجمند:

جناب آقای دکتر مجتبی اقدامی

016122

نگارش:

صدیقه خزاعی

سال ۱۳۸۰

شماره پایان نامه: ۱۷۳۱

۳۱۶۸۳

تقدیم با مهر، شرع، سپاس به مادره
او که تمام نیلوفرها دعایش می کنند.

تقدیر و تشکر از زحمات بی دریغ استاد ارجمند:

جناب آقای دکتر اقدامی

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	مقدمه
فصل اول: میکروبیولوژی دهان و عفونتهای اندودونتیك	
۲	فلور میکروبی دهان
۳	میکروارگانيسمهای اصلی حفره دهان
۴	میکروبیولوژی کانال ریشه و بافت پری آپیکال
۵	۱- نقش باکتری در بیماریزایی پالپ و پری آپیکال
۹	۲- مسیرهای عفونت پالپ و پری آپیکال
۱۲	۳- پاسخهای نسج پالپ و اطراف ریشه به عفونت باکتریایی
۱۲	۴- روشهای کنترل و حذف عفونت کانال ریشه
فصل دوم: کلیات آنتی بیوتیک ها	
۱۳	کلیات آنتی بیوتیک ها
۲۶	شکست در آنتی بیوتیک تراپی
۲۷	مکانيسم عملی آنتی بیوتیک ها
۲۸	مقاومت میکروبی به آنتی بیوتیک ها
۲۹	مکانيسمهای مقاومت میکروبی
فصل سوم: آنتی بیوتیک های مصرفی در عفونتهای اوروفاسیال	
۳۰	آنتی بیوتیک های مؤثر در عفونتهای دهان و صورت (orofacial)
۳۰	آنتی بیوتیک های بتالاکتام
۳۱	۱- پنی سیلین G و هم خانواده هایش
۳۳	۲- پنی سیلین های ضد استافیلوکوک (پنی سیلین های مقاوم به پنی سیلیناز)
۳۴	۳- مشتقات پنی سیلین با طیف وسیع
۳۶	اثرات جانبی پنی سیلین ها
۳۸	سفالوسپورین ها

اثرات جانبی سفالوسپورین‌ها ۴۱

ماکرو لیدها ۴۲

تتراسایکلین‌ها (Tetracyclines) ۴۴

اثرات جانبی تتراسایکلین‌ها ۴۶

کلیندامایسین (Clindamycin) ۴۷

اثرات جانبی کلیندامایسین ۴۸

کاربرد کلینیکی ونکومایسین ۴۹

مترونیدازول ۴۹

کوئینولون‌ها (Quinolones) ۵۱

فصل چهارم: آنتی بیوتیک‌تراپی در اندودونتیک

موارد آنتی بیوتیک‌ تراپی در اندودونتیک ۵۴

۱- پروفیلاکسی آنتی بیوتیکی ۵۴

۲- تورم و آبسه‌های اندودونتیک ۵۹

۳- حادثه هیپوکلریت ۶۲

۴- Awulsion ۶۳

۵- درد دندانهای خلفی به علت سینوزیت فک بالا ۶۳

۶- آمفیزم بافتی ۶۴

۷- تجویز آنتی بیوتیک بعد از جراحی پری رادیکولر ۶۵

آنتی بیوتیک‌ تراپی در اندودونتیک ۶۶

تجویز پروفیلاکتیک آنتی بیوتیک در درمان کانال ریشه ۷۲

استفاده از آنتی بیوتیکها بطور موضعی در کانال ریشه ۷۴

استفاده از آنتی بیوتیکها بعد از Instrumentation و Obturation ۷۵

خلاصه ۷۸

منابع (References) ۸۳



مقدمه

فلک جنبش، زمین آرام از او یافت

بنام آنکه هستی نام از او یافت

(حکیم نظامی)

پیشرفت بشر در تمامی علوم موجب تقسیم هر علم به زیر مجموعه‌های کوچکتر شده است. با استفاده از تکنولوژی و فن آوری جدید، هر یک از این زیر مجموعه‌ها بسط و تکامل یافته است. علم دندانپزشکی نیز از این قاعده مستثنی نیست. در این مطالعه یکی از شاخه‌های علم اندودونتیک تحت عنوان «آنتی بیوتیک تراپی در اندودونتیک» مورد بررسی قرار می‌گیرد. از آنجایی که استفاده نادرست و غیر ضروری از آنتی بیوتیکها همواره مشکلاتی در درمان عفونتها ایجاد می‌کند، لذا موارد تجویز آنتی بیوتیک، مؤثرترین آنتی بیوتیک مصرفی، دوز و مقدار داروی مصرفی باید بدرستی تعیین شود تا از بروز مقاومت دارویی اجتناب شود. امید است که مباحث گردآوری شده در این رساله توانسته باشد اطلاعات جامع و کاملی را ارائه دهد.

فصل اول

میکروبیولوژی دهان
و عفونت‌های اندودونتیک



فلور میکروبی دهان

مجموعه میکروبیهای بومی، که در داخل حفره دهان با هم همزیستی دارند، فلور طبیعی (Normal Flora) نامیده می‌شوند. در حالت طبیعی مجموعه فوق از جهت کیفی و کمی با بافتهای دهان در تعادل می‌باشد. بر هم خوردن تعادل موجود، عامل اغلب عفونتهای دهانی است. از آنجایی که ضایعات عفونی دهان، عموماً ناشی از پاتوژن شدن میکروبیهای بومی است، شناخت فلور طبیعی دهان ضروری است. بدلیل اینکه در برخی موارد میکروبیهای با منشأ خارجی ضایعات فوق را بوجود می‌آورند، شناخت بیماریهای عفونی عمومی و تظاهرات دهانی آن اهمیت دارد.

فشاهای مخاطی دهان و حلق غالباً هنگام تولد استریل هستند، اما در اثر عبور از مجرای زایمان آلوده می‌شوند. طی ۱۲-۴ ساعت پس از تولد، استرپتوکوکهای ویریدنس به صورت بارزترین اعضای فلور، در این مناطق مستقر شده و تا آخر عمر باقی می‌مانند.

در مراحل ابتدائی زندگی، استافیلوکوکهای هوازی و بیهوازی، دپیلوکوکهای گرم منفی (نایسریا، مورکسلاکانارالیس)، دیفتروئیدها و گاهی لاکتوباسیلها به این مجموعه اضافه می‌شوند. با شروع جوانه زدن دندانها، اسپیروکتهای بیهوازی، پروتلا (به خصوص Premelaninogenica) گونه‌های فوزوباکتریوم، در این نواحی مستقر می‌شوند. همچنین گونه‌های رونیا، کاپنوسایتوفاگا و مخمرها (گونه‌های کاندیدا) در دهان یافت می‌شوند. با افزایش سن بچه، تعداد باکتریها افزایش می‌یابد و فلورباکتریال در بچه‌های بزرگتر تا حدودی مشابه بالغین می‌گردد، ولی به هر حال برخی از انواع باکتریها مانند باکتروئید ملانینوژنیکوس و اسپیروکتها قبل از سن بلوغ، به ندرت یافت می‌شوند.



تغییر فلور میکروبی دهان در سنین مختلف معمولاً بعلت تغییر در شرایط محیط است. تغییرات فلور میکروبی در بالغین ممکن است به علت بیماریهای مختلف مانند پوسیدگی و بیماری پریو باشد. (۲۰)

میکروارگانیسم‌های اصلی حفره دهان

میکروارگانیسم‌های حفره دهان در ۶ دسته طبقه‌بندی می‌شوند.

۱- کوسیه‌های گرم مثبت عبارتند از استرپتوکوک، پیتواسترپتوکوک، استافیلوکوک

۲- کوسیه‌های گرم منفی: ویلونلا، نایسریا و Branhamella

۳- باسیلها و فیلامانهای گرم مثبت: گاهی اوقات تحت عنوان دیفتروئیدها تقسیم بندی می‌شوند که

شامل ۳ گروه می‌باشند.

الف) خانواده اکتینومیستاسه: که شامل تیره‌های اکتینومیسس، آراکشیا (Arachnia)، بیفید و باکتریوم

(Bifidobacterium)، باکتریونما (Bacterionema) و روتیا (Rothia) می‌باشد.

ب) Propionibacterium و Eubacterium. گونه‌های Eubacterium و Alactolyticum و

Propionibacterium Acness از پالپ دندانهای مرده جدا شده است.

ج) لاکتوباسیل Lactobacillus

۴- باسیلها و فیلامانهای گرم منفی: گونه‌هایی که در دهان زندگی می‌کنند بیشتر نوع بیهوازی مطلق

می‌باشند اما انواع هوازی و بیهوازی اختیاری هم وجود دارند.

الف) انواع هوازی و بیهوازی اختیاری: شامل کلی فرم‌ها، کلبسیلا، پروتئوس، پسودوموناس، کامپیلو

باکتر و هموفیلوس



ب) انواع بیهوازی: شامل باکترئیدها، فوزوباکتریوم، لپتوتریکیا، سلنوموناس

در میان انواع بیهوازی‌ها، باکترئیدها و فوزوباکتریوم بیشتر از انواع دیگر بیماریزا هستند.

۵- اسپروکتها، مایکوپلاسما، قارچ‌ها و پروتوزوئرها، اسپروکتها به شکل میله‌ای مارپیچ می‌باشند.

اسپروکتها متعلق به تیره تریپونما هستند. بجز همکاری *Treponema vincentii* و باسیل دوکی شکل

فوزوفرم در ایجاد ژنژیویت زخمی نکروتیک حاد (ANUG) و نوما، بیماریزایی خاصی برای گونه‌های

تریپونما ذکر نشده است. انواع دهانی مایکوپلاسما جزء فلور طبیعی دهان قرار داشته و بیماریزایی خاصی

برای آنها ذکر نشده است.

۶- ویروس‌ها: بجز ویروس تبخال ساده و سیتومگالو ویروس سایر ویروس‌ها فقط به صورت گذرا و

موقت در حفره دهان یافت می‌شوند.

بطور کلی شایع‌ترین نوع باکتری که در تمام نقاط دهان می‌توان یافت، کوکسی‌های گرم مثبت اختیاری

هستند، که با میزان تراکم متفاوت در تمام نواحی دهان یافت می‌شوند. ارگانسیم‌های بیهوازی قسمت مهمی

از فلور باکتریال دهان را تشکیل می‌دهند که اغلب در شیار لثه و جرم دندانی وجود دارند. (۲۴)

میکروبیولوژی کانال ریشه و بافت پری آپیکال

اغلب بیماریهای پالپ و پری آپیکال، در نتیجه دخالت مستقیم باکتریهای دهان حاصل می‌گردند. چون

باکتریها نقش مهمی در بیماریزایی ضایعات پالپ و پری آپیکال دارند، اطلاعات اساسی در مورد

میکروبیولوژی در اندودونتیکی برای دانستن موارد زیر ضروری است:

۱- نقش باکتریها در بیماریزایی پالپ و پری آپیکال



۲- مسیرهای عفونت پالپ و پری آپیکال

۳- پاسخهای پالپ و پری آپیکال به عفونت باکتریایی

۴- روشهای مورد استفاده جهت پاکسازی و کنترل عفونتهای کانال ریشه

۱- نقش باکتری در بیماریهای پالپ و پری آپیکال

اگر چه محرکها به طور طبیعی می توانند فیزیکی، شیمیایی و یا حرارتی باشند، عوامل میکروبی علت اصلی بیماریهای پالپ و پری آپیکال هستند. میلر در سال ۱۸۹۰ حضور باکتریها را در نسج نکروز شده پالپ دندان انسان نشان داد. اغلب مطالعات، فلور کانالهای ریشه عفونی را مورد تحقیق قرار دادند و حضور گونه های بسیاری از باکتریها را گزارش نمودند. در ابتدا اکثریت بارز گونه های یافت شده در کانالهای ریشه عفونی، استرپتوکوک و درصد کمی غیر هوازی بودند، زیرا کشت باکتریها به ویژه نوع بیهوازی اجباری مشکل است. (۲)

در حالی که مطالعات اخیر نشان می دهد که ۹۰٪ باکتریهای کانال ریشه عفونی غیر هوازی هستند. در ۱۹۴۱ Boling و Robinson حرکت باکتریهای سیستمیک را به سوی پالپ ملتهب نشان دادند. این فرایند جذب فعال میکروارگانیسم های موجود در خون توسط نسوج ملتهب یا نکروزه ضمن باکتری می را آناکورزیس می گویند. برای تشخیص اهمیت باکتریها Kakehashi و همکارانش، پالپ دندانهای موشهای عادی و عاری از میکروب را در برابر فلور دهانی آنها قرار دادند که منجر به تشکیل ضایعات پالپ و پری آپیکال در موشهای عادی گردید. اما در گروه دیگر ضایعه ای ایجاد نشد.



در یک مطالعه دیگر اثرات فلور نرمال دهانی و تک میکروبی (استرپتوکوک موتان) را بر نسوج پالپ و اطراف ریشه مقایسه کردند. نشان داده شد که درجه آماس در عفونتهای تک میکروبی در مقایسه با عفونتهای مختلط شدت کمتری دارد و مستقیماً با تعداد میکروارگانیسمهای کانال ریشه و مدت زمان مجاورت این نسوج با میکروارگانیسمها مرتبط می باشد. (۲)

عفونت کانال ریشه یک عفونت مختلط یا (Multibacterial) می باشد. از بیش از ۳۵۰ گونه باکتری که در فلور طبیعی دهان شناخته شده است، عموماً فقط یک گروه نسبتاً کوچک آنها از پالپ عفونی جدا شده است. اکثریت باکتریهای عفونت پالپی از نوع بیهوازی اجباری، تعدادی بیهوازی اختیاری و بندرت هوازی می باشند. گونه های بیهوازی که اکثرآ یافت می شوند، باکترئیدها و باسیلهای بیهوازی گرم مثبت هستند. گونه باکترئیدها نقش مهمی در علائم و نشانه های بالینی بیماریهای پالپ و پری آپیکال دارند. (۲۳)

غلبه باکتریهای بیهوازی نشان دهنده مطلوب بودن محیط جهت رشد این باکتریهاست. نسبت باکتریهای بیهوازی اجباری به اختیاری با افزایش تعداد کل باکتریها و گذشت زمان افزایش می یابد. مانند اغلب باکتریها، بیهوازیها برای رشد احتیاج به فاکتورهای محیطی خاص دارند. بسیاری از محققین مشخص کرده اند باکتریهای بیهوازی مثل باکترئیدها معمولاً از عفونتهای مختلط جدا می شوند و بسیاری از نیازهای تغذیه ای خود را از ارگانیسمهای عفونی همراه خود به دست می آورند. hemin و ویتامین K از عناصر ضروری برای رشد شاخه های خاصی از پروتلاملانینوزئیکا می باشند. مطالعات اخیر نشان می دهد حضور hemin و سوکسیناتها و پرولاناس پورفیروموناس جینجیوالیس را به طور قابل ملاحظه ای افزایش می دهد، در نتیجه شاخه باکترئیدها به تنهایی قادر به بقا نیستند. (۲)



گونه BPB (Black pigmented Bacteria) قبلاً در گروه باکترئیدها قرار می‌گرفت. این گونه غیرمتحرک، بدون اسپور و جزء رادهای گرم منفی هستند. سه گونه آساکارولیتیک از BPB به جنس جداگانه‌ای تحت عنوان پورفیروموناس تقسیم بندی شده است. ۶ گونه از ساکارولیتیک به جنس جداگانه‌ای تحت عنوان پروتلا تقسیم شده‌اند. (۲۳)

Sundqvist ارتباط مشخصی بین حضور پروتلا ملانینوزنیکا و علائم و نشانه‌های بالینی و پرتونگاری بیماریهای پری آپیکال نشان داده است Griffie و همکاران ارتباط مشابهی را بین حضور این ارگانسیم و درد، سینوس تراکت و بوی بد مشاهده کردند. دیگر محققین دریافتند که پیتوکوکوس ماگنوس و گونه‌های باکترئیدها معمولاً همراه موارد علامت‌دار است، در حالی که استرپتوکوکهای دهانی و باکتریهای دستگاه گوارش را از موارد بدون علامت جدا کردند.

علائم حاد معمولاً همراه با حضور گونه‌های خاص باکترئیدها، مانند پورفیروموناس اندودونتالیس، پورفیروموناس جینجیوالیس و پروتلا یوکامی باشد در حالی که پروتلا اینتر مدیا از عفونتهای با علامت و بدون علامت به دست آمده است. علاوه بر باکتری، قارچ و ویروس نیز در حفره پالپ یافت شده است. میکروسکوپ نوری و الکترونی وجود قارچ و باکتری را در کانالهایی که به درمان مقاوم هستند، اثبات کرده است. ویروسهایی مثل HIV نیز در پالپ دیده شده است.

Gomes و همکاران ارتباط قابل توجهی بین نماهای خاص بالینی و جفت گونه‌های زیر پیدا کردند:

(a) درد (۳۷ مورد) و گونه پیتواسترپتوکک و پروتلا

(b) تورم (۲۳ مورد) پیتواسترپتوکک میکروس و گونه پروتلا



۵ (c) ترشح کانال (۵۷ مورد) و گونه پروتلا، پیتواسترپتوکک و گونه یویاکتریوم. محققین از این مطالعه نتیجه گرفتند که ارتباط معنی‌داری از نظر آماری بین علائم و نشانه‌های خاص و ترکیب خاصی از باکتریها وجود دارد. (۲)

در تحقیقی در ۱۹۹۲ در آمریکا، ارتباط بین باکتریهای بیهوازی موجود در کانال ریشه و سمپتومهای کلینیکی بررسی شد. در ۲۸ دندان با پرپودنتیت آپیکالی، یویاکتریوم به طور قابل ملاحظه‌ای با علائم حاد و مزمن کلینیکی همراه بود. پیتوکوکوس، پیتواسترپتوکوکوس و پورفیروموناس جینجیوالیس با علائم کلینیکی تحت حاد همراه بودند. پیتواسترپتوکوکوس، یویاکتریوم و باکترئیدها با درد در هنگام دق کردن رابطه داشتند. پورفیروموناس و باکترئیدها با بوی بد کانال عفونی همراه بودند. (۶)

رابطه پورفیروموناس اندودونتالیس (باکترئید اندودونتالیس) که جزء باکتریهای پایگمان سیه

(BPB) و نوعی باسیل گرم منفی است با عفونتهای اندودونتیک در ۱۹۹۲ توسط Winkelhoff, Steenbergen در آمریکا بررسی شد. این باکتری از کانالهای عفونی و آبسه‌های زیر مخاطی با منشاء اندودونتیک جدا شد. وجود این باکتری با علائم حاد در ارتباط بود. این باکتری در عفونتهای میکروبی مختلط نقش اساسی را بازی می‌کند. این باکتری ۳ سروتیپ دارد که عبارتند از *P. saccharolytica*, *P. endodontalis*, *R. gingivalis* این باکتری به طیف وسیعی از آنتی‌بیوتیکها مثل پنی‌سیلین، تتراسایکلین و مترونیدازول حساس است. (۱۸)

در سال ۲۰۰۰ در آمریکا در مقاله‌ای، اپیدمیولوژی پاتوژنهای چرک‌زا در داخل کانال ریشه عفونی بررسی شد. در ۱۸ دندان سمپتوماتیک و ۲۰ دندان آسمپتوماتیک مورد بررسی، گونه‌های فوزوباکتریوم



(۶۸/۴٪) پیتواسترپتوکوکوس میکروس (۴۴/۶٪) و پورفیروموناس جینجیوالیس (۲۹/۳٪) بیشترین گونه‌های میکروبی یافت شده بودند. ۱۶ دندان (۴۲/۱٪) یک یا دو گونه از باکتریهای با پیگمان سیاه (BPB) داشتند. باکترئیدهای Forsythus و گونه‌های ترپونما در ۱۴ دندان یافت شدند.

ارتباط مشخصی بین B.Forsythus/ P.gingivalis و گونه‌های ترپونما و پورفیروموناس جینجیوالیس وجود دارد. اما رابطه‌ای قابل توجه و با اهمیت بین وجود باکتریها و علائم کلینیکی دیده نمی‌شود. (۱۹)

۲- مسیرهای عفونت پالپ و پری آپیکال

فقدان طبیعی و یا برداشت سمتوم و مینا (به طور ایاتروژنیک یا پوسیدگی) عاج را برهنه می‌کند و عاج سرانجام نسج پالپ را در معرض اثرات مضر تحریکات مکانیکی، شیمیایی و میکروبی قرار می‌دهد. مسیرهای اصلی آلودگی پالپ، توبولهای عاجی باز شده، باز شدگی مستقیم پالپ، فورامن انتهایی و جانبی و همچنین باکتریهای منتقل شده توسط خون می‌باشند. در مقابل وجود مطالعات بسیار در باره فلور کانال ریشه، اطلاعات راجع به میکروبیهای موجود در نسوج پری آپیکال متعاقب عفونت کانال ریشه محدود و متفاوت است.

Grosman می‌گوید گر چه دندان دارای گرانولوم ممکن است کانال ریشه عفونی داشته باشد، معمولاً بافت پری آپیکال استریل است. یک گرانولوم مکانی نیست که باکتریها در آن زندگی می‌کنند، بلکه جانیست که تخریب می‌گردند. محققان دیگر مدعی استریل بودن تقریبی ضایعات پری آپیکال با منشاء پالپی هستند، گر چه دیگران از این نظریه که باکتریها در ضایعات پری آپیکال وجود دارند و حضور آنها آغازگر و ادامه دهنده اینگونه ضایعات است، حمایت می‌کنند.