

مكتبة
الملك فيصل

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

١٣٥٣



دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دانشکده دندانپزشکی

پایان نامه جهت اخذ درجه دکترای تخصصی پرپودانتیکس

عنوان:

تأثیر کلینیکی و میکروبیولوژیک ژل آسیکلوویر ۲/۵ درصد در پرپودنتیت مزمن

استاد راهنما

سرکار خانم دکتر هنگامه خسروپناه

استادیار گروه پرپودانتیکس دانشکده دندانپزشکی شیراز

استاد مشاور

جناب آقای دکتر منوچهر رسولی

عضو هیات علمی مرکز تحقیقات میکروبیشناسی بالینی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

۱۳۸۷/۲/۱۱

استاد راهنما
دکتر هنگامه خسروپناه

نگارش

دکتر کبریا واثق

شماره پایان نامه: ۱۱۳۹

بهمن ۱۳۸۷

۱۳۵۳۱۳

تقدیم به

مادر م،

فرشته ای بروی زمین

که آسمان را تاب دوریش نبود

تقدیم بہ

پاک مرد این سرزمین،

پدرم،

کہ زمین را لایق زیستن ندانست

تقدیم بہ

ہمانہ زندگیم،

بمحررم،

ہمیشہ ہمراہ، صبور و مہربان

تقدیم به

خواهران و برادر مهربانم که همواره در کنارم بوده و هستند

تقدیم به

استاد گرانقدرم، سرکار خانم دکتر هنگامه خسرو پناه
که راهنمایی هایشان همواره روشنگر راه بود.

تقدیم به

استاد ارجمند جناب آقای دکتر منوچهر رسولی، به
پاس زحمات بی دریغشان

با تشکر از

استاد فرزانه، جناب آقای دکتر هاشم منتصری، معاونت
محترم غذا و داروی دانشگاه علوم پزشکی شیراز به
پاس همکاریهای صمیمانه و ارزشمندشان

با سپاس از اساتید بزرگوار بخش پریو برای آنچه به
من آموختند.

با تشکر از هیئت محترم داوران

۱ چکیده فارسی
۳ فصل اول: مقدمه
۴ بیماری های پریدنتال و اهمیت آن
۴ سایتوکاین ها
۶ تاثیر متقابل بیماریهای پریدنتال و سیستمیک
۸ پریدنتیت مزمن
۸ میکروبیولوژی پریدنتیت مزمن
۱۲ درمان پریدنتیت
۱۳ ضرورت انجام کار
۱۴ فصل دوم: مروری بر مقالات
۲۳ فصل سوم: ابزار و روشها
۲۶ روش کشت
۲۷ استخراج DNA
۲۷ انجام PCR
۳۰ فصل چهارم: نتایج
۳۴ فصل پنجم: جداول و نمودارها
۵۷ فصل ششم: بحث
۶۵ فصل هفتم: نتیجه گیری و پیشنهادات
۶۶ نتیجه گیری
۶۷ پیشنهادات
۶۸ فصل هشتم: فهرست منابع
۷۴ چکیده انگلیسی



چکیده مقاله :

بیان مسئله: با توجه به روشن شدن نقش ویروسها در ایجاد پریودنتیت و رواج استفاده از داروها به صورت موضعی جهت فائق آمدن بر نقائص جرمگیری ، استفاده از داروها و عوامل ضد ویروسی موضعی می تواند چشم اندازی تازه در کمک به درمان پریودنتیت و ایجاد نماید.

اهداف: در این مطالعه به بررسی تاثیر استفاده از ژل ۲/۵ درصد آسیلکوویر بصورت زیر لثه ای همراه جرمگیری و تسطیح ریشه در مقایسه با جرمگیری به تنهایی پرداختیم.

ابزارها و روشها: ۱۸ بیمار مبتلا به پریودنتیت مزمن با پاکتهای با عمق $\geq 5\text{mm}$ جهت شرکت در مطالعه انتخاب شدند. اندازه گیری پارامترهای بالینی (عمق پاکت، سطح اتصالات کلینیکی، خونریزی هنگام پروب کردن و ایندکس لثه ای) و نمونه گیری از پلاک زیر لثه ای جهت بررسی تعداد باکتری پورفیروموناتس جینجیوالیس، در شروع مطالعه انجام شد. در گروه آزمون پس از انجام جرمگیری کامل، ژل آسیلکوویر ۲/۵ درصد در پاکت دندان مورد نظر قرار داده شد. در گروه کنترل، بیماران فقط جرمگیری و تسطیح ریشه را دریافت کردند. ارزیابی های بالینی و نمونه گیری از پلاک زیر لثه ای ۱ و ۳ ماه پس از انجام جرمگیری و استفاده از ژل مورد نظر، تکرار شدند.

آنالیز آماری: در این مطالعه جهت مقایسه پارامترهای بالینی و تعداد باکتری، بین دو گروه آزمون و کنترل از آزمون T مستقل و جهت مقایسه پارامترهای بالینی و تعداد باکتری در مراحل مختلف در هر گروه از آزمون واریانس با اندازه های تکراری استفاده گردید.

نتایج: در شروع مطالعه هیچ یک از پارامترهای بالینی، تفاوت آماری معنی داری را بین گروه آزمون و کنترل نشان ندادند. از نظر تعداد باکتری نیز تفاوت آماری معنی داری بین گروه

۱

ها مشاهده نشد. اما PCR شیوع بالاتری از باکتری مورد نظر را نسبت به کشت نشان داد. پس از درمان نیز تنها تفاوت معنی دار آماری بین گروهها، ۳ ماه پس از درمان و از نظر شیوع خونریزی هنگام پروب کردن، گزارش شد.

نتیجه گیری: بنظر می رسد استفاده از ژل ۲/۵ درصد آسیلکوویر بصورت زیرلثه ای همراه جرمگیری تاثیر اضافه تری روی پارامترهای بالینی و تعداد باکتری پورفیروموناتس جینجیوالیس نسبت به جرمگیری به تنهایی، نداشته باشد.

واژگان کلیدی: آسیلکوویر، پریدونتیت مزمن، پورفیروموناتس جینجیوالیس

مقدمه

بیماریهای پریودنتال و اهمیت آن:

بیماریهای پریودنتال از دسته بیماریهای عفونی هستند که توسط میکروارگانیسم های کلونیزه شونده روی سطح دندان، در حد یا زیر مارژین لثه، ایجاد می شوند. حدود ۵۰۰ گونه مختلف از میکروارگانیسم ها قادر به کلونیزه شدن در دهان هستند که از آن میان، هر فرد ممکن است ناقل حداقل ۱۵۰ گونه مختلف باشد.^(۱)

یکی از انواع بیماریهای پریودنتال، پریودنتیت است. پریودنتیت، بیماری التهابی بافت های نگهدارندهی دندانها است که توسط میکروارگانیسم های خاص یا گروهی از میکروارگانیسم های خاص که عمدتاً از دسته گرم منفی ها هستند، ایجاد می شود.^(۲) اگر چه این پاتوژنها برای ایجاد پریودنتیت ضروری هستند، ولی صرف وجود آنها برای ایجاد بیماری، کافی نیست. نظریات جدید نشان می دهند که میکروارگانیسم ها، علت پریودنتیت هستند، اما بروز کلینیکی (وسعت و شدت) بیماری به چگونگی پاسخ میزبان نسبت به میکروارگانیسم ها بستگی دارد. در پاسخ به پاتوژنهای پریودنتال و اندوتوکسین آنها، سلولهای ایمنی در پریودنشیوم، بویژه منویست ها، مدیاتورهای پیش التهابی از قبیل پروستاگلندین (PGE2)E2، اینترلوکین-۱ (IL-1) و TNF را ترشح می کنند.^(۳)

سایتوکاینها: IL-1، IL-6 و TNF، ۳ سایتوکاین التهابی هستند که بنظر می رسد نقش مرکزی در تخریب بافتهای پریودنتال داشته باشند.^(۴) سایتوکاین ها، پروتئینهای محلول هستند که توسط انواعی از سلولها ترشح می شوند و بعنوان مولکولهای پیام رسان

(Messenger) که سیگنالها را به سلولهای دیگر، منتقل می کنند، عمل می کنند. سایتوکاین ها اعمال متعددی شامل شروع و حفظ پاسخهای ایمنی و التهابی و تنظیم رشد و تمایز سلولها را دارند.^(۵)

IL-1 در دو شکل فعال 1β و 1α یافت می شود که هر دو مولکولهای بالقوه ی پیش التهابی و از اجزای اصلی فاکتورهای فعال کننده استئوکلاست ها هستند. IL-6، سایتوکاین التهابی دیگری است که منجر به ریمودلینگ استخوانی می شود. TNF نیز به دو شکل یافت می شود: β و α TNF که فعالیتهای بیولوژیک متعددی مشابه IL-1 دارد، واز آن جمله، تحریک تحلیل استخوان است.

IL-1 عمدتاً توسط ماکروفاژها یا لنفوسیت های فعال شده، تولید می شود اما ممکن است توسط سلولهای دیگری از قبیل ماست سل ها، فیبروبلاست ها، کراتینوسیت ها و سلولهای اندوتلیال نیز، آزاد شود. LPS باکتریایی یک فعال کننده بالقوه تولید IL-1 توسط ماکروفاژها است، در حالیکه IL-1 و α TNF خود نیز می توانند تولید IL-1 توسط ماکروفاژها را فعال کنند. α TNF نیز توسط ماکروفاژهای فعال شده، بویژه در پاسخ به LPS باکتریال تولید می شود. خصوصیات این سایتوکاین ها که به تخریب بافتی مرتبط است، شامل تحریک تحلیل استخوان و القاء پروتئینازهای تخریب کننده بافتی، می باشد. α TNF و IL-1 تحریک کننده های تکثیر (پرولیفراسیون)، تمایز و فعال شدن استئوکلاست ها، هستند. یافته های مطالعات *in vivo* از این نظریه که IL-1 و α TNF مولکولهای کلیدی در پاتوژنز پریدونتیت هستند، حمایت می کند. افزایش شدت پریدونتیت با غلظت های افزایش یافته IL-1 و غلظت های کاهش یافته IL-1ra (IL-1 receptor antagonist) مرتبط است. کاهش غلظت IL-1 در GCF با درمان موفق پریدونتال مرتبط است و افزایش سطوح IL-6 در GCF با مناطقی که به فازهای اولیه غیر جراحی، پاسخ نمی دهند، در ارتباط است.^(۴)

در حقیقت می توان گفت پاسخ التهابی بدن، تلاشی برای حفاظت در برابر پاتوژنها است، اما در همین حین، التهاب می تواند منجر به تخریب بافت همبند پریدنتال و تخریب استخوان نیز شود.^(۳)

تأثیر متقابل بیماریهای پریدنتال و سیستمیک:

امروزه محققین دریافته اند که تأثیر بیماریهای پریدنتال محدود به پریدنشیوم نبوده و می تواند بصورت بیماریهای مهم سیستمیک نمود پیدا کند. به دنبال ابتلا به پریدونتیت، اپی تلیوم سالکوس لثه از هم گسیخته می شود و میکروارگانیزم های موجود در آن به جریان خون راه پیدا می کنند. همزمان با بافتهای پریدنتال که پاسخ التهابی بالایی نسبت به باکتریها و تولیدات آنها نشان می دهند، رویارویی سیستمیک فرد، باعث ایجاد پاسخ هایی می شود که در برگزیده مکانیسم های مسئول ارتباط عفونت های پریدنتال با انواع اختلالات سیستمیک می شود.^(۴)

مطالعات متعددی، ارتباط بیماریهای پریدنتال با سکتة حاد قلبی، بیماریهای مزمن عروق کرونر و آترواسکلروز را نشان داده اند. افزایش سطوح سایتوکاین هایی از قبیل IL-1 β ، IL-2، IL-6 و IL-8 که بصورت موضعی در بافتهای پریدنتال مبتلا به پریدونتیت ایجاد می شوند، بعنوان بیومارکرهای بیماری های ایسکمیک آترواسکلروتیک شناخته شده است.^(۵) ماتریکس متالوپروتئیناز ها و سایتوکاین ها، نقش اصلی در تضعیف چسبندگی پلاک ها به دیواره عروق در بیماریهای قلبی-عروقی (کارديو و اسکولار) بازی می کنند و منجر به پاره شدن دیواره عروق، آزاد شدن پلاک ها، ترومبوز و نهایتاً انفارکتوس می شوند.^(۸) از طرفی وضعیت پریدنتالی افراد، بصورت قابل ملاحظه ای با افزایش سطوح CRP(C reactive protein) و فیبرینوژن که از ریسک فاکتورهای بیماری قلبی-عروقی هستند، مرتبط است.^(۷) همچنین مشاهده شده که بیماران مبتلا به پریدونتیت ۲۵٪ ریسک افزایش یافته CHD (بیماری عروق

کرونر) را نسبت به افراد سالم دارند.^(۸) و افراد با میانگین تحلیل استخوان (bone loss) بیش از ۲۰٪، ۵۰٪ درصد ریسک فزاینده CHD را در مقایسه با افراد با میانگین تحلیل استخوان (bone loss) کمتر از ۲۰٪ دارند.^(۹)

افزایش شیوع و شدت پریودنتیت در بیماران مبتلا به دیابت، خصوصاً افراد با وضعیت کنترل متابولیک ضعیف، منجر به این شده که بیماریهای پریودنتال بعنوان ششمین مشکل دیابتی ها در نظر گرفته شود.

عفونت های باکتریال و ویروسی باعث افزایش مقاومت سلولها به انسولین و بدتر شدن وضعیت کنترل گلیسمیک می شود. این احتمال وجود دارد که عفونت های مزمن گرم منفی (g⁻) پریودنتال نیز منجر به افزایش مقاومت به انسولین و کنترل ضعیف گلیسمیک شوند. در مقابل، درمان پریودنتال منجر به کاهش تهاجم باکتریال و التهاب و در نتیجه بهبود کنترل متابولیک می شود.^(۹) همچنین مشاهده شده که ماتریکس متالوپروتئینازها و سایتوکاین هایی که در ایجاد پریودنتیت نقش دارند، در ایجاد سایر مشکلات دیابتی ها از قبیل نفروپاتی، آنژیوپاتی، رتینوپاتی و تاخیر در ترمیم زخم نیز نقش دارند.^(۸)

احتمال اینکه عفونت های پریودنتال تاثیرات منفی روی نتایج زایمان داشته باشند، اولین بار در اواخر دهه هشتاد مطرح شد.^(۷) مطالعات نشان داده اند که عفونت دور دست و غیر منتشر با P.Gingivalis می تواند از طریق افزایش قابل ملاحظه در سطح TNF- α و PGE-2 منجر به نتایج غیر طبیعی بارداری شود. کاهش وزن و افزایش مرگ و میر نوزادان نیز بدنبال تزریق داخل وریدی Lps مشتق از P.Gingivalis گزارش شده است.

احتمال ارتباط بیماریهای پریودنتال با عفونتهای تنفسی نیز مورد بررسی قرار گرفته است و گزارش شده که بهبود بهداشت دهان، قابلیت کاهش ریسک Nasocomial(Hospital acquired) pneumonia را دارد.^(۹)

پریودنتیت مزمن:

پریودنتیت مزمن که سابقاً پریودنتیت بالغین (Adult periodontitis) نیز نامیده می شد، شایعترین شکل پریودنتیت است. اگر چه پریودنتیت مزمن اغلب در بالغین شایع است، ممکن است در کودکان هم مشاهده شود. پریودنتیت مزمن با تجمع پلاک و جرم مرتبط است و میزان تخریب بافتها با میزان فاکتورهای موضعی (پلاک، جرم و فاکتورهای تشدید کننده تجمع آنها) همخوانی دارد. این نوع از پریودنتیت معمولاً مشی آهسته تا متوسط دارد.⁽²⁾

میکروبیولوژی پریودنتیت مزمن:

Porphyromonas Gingivalis یکی از شایعترین باکتریها در مناطق مبتلا به پریودنتیت مزمن فعال است. *P. Gingivalis* یک راد گرم منفی، پلئومورفیک و بی هوازی اجباری است که فاکتورهای ویروانس متعددی دارد. این باکتری می تواند مهاجرت لکوسیت های پلی مورفونوکلئر (PMN) را از سدایی تلیای مهار کرده و تولید یا تجزیه سایتوکین ها توسط سلولها را تحت تاثیر قرار دهد. این باکتری همچنین توانایی تهاجم به بافتهای نرم را نیز دارد.

مطالعات اخیر وجود ارتباط بین پریودنتیت مزمن و ویروسهای خانواده هرپس ویروسها را ثابت کرده اند.⁽¹⁰⁾ هر پس ویروسها مهمترین DNA ویروسها در پاتولوژی دهان هستند و مشخصه عفونت های آنها نقص ایمنی است. 2 و *HSV-1*، *VZV*، *EBV*، *HCMV*، *HHV-6*، *HHV-7* و *HHV-8* اعضای خانواده هرپس ویروسها هستند که از میان آنها 2 و *HSV-1*، *VZV*، *EBV*، *HCMV* و *HHV-8* باعث ایجاد بیماری در دهان می شوند.⁽¹¹⁾

حضور *EBV-1* و *HCMV* بصورت زیر لثه ای با سطوح بالاتری از باکتریهای آسیب زای بالقوه پریودنتال از قبیل *P. intermedia*، *P. Gingivalis*، *T. forsythia* و *T. denticola* مرتبط