



۱۲۵

۹۹۲۸۲



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد
دانشکده دندانپزشکی

پایان نامه:

جهت دریافت درجه دکترای دندانپزشکی

موضوع:

بررسی اثر ضد میکروبی چند روش آماده سازی هیدروکسید کلسیم

به صورت In vitro

استاد راهنما:

دکتر مهدی تبریزی زاده

۱۳۸۷ / ۱۵ / ۲۵

استاد مشاور:

دکتر هنگامه زندی

۱۳۸۷ / ۱۵ / ۲۵

نگارش:

سمیه یاری

شماره پایان نامه: ۳۰۳

بهار ۱۳۸۷

۹۹۲۸۲

خدایا

رحمتی کن

تا ایمان نان و نام برایم نیاورد

قوتم بخش تا نام حتی نامم را

در خطر ایمانم

افکنم

تقدیم به پدر بزرگوارم

به پاس دور اندیشی های آگاهانه و همراهی های دلسوزانه اش در

طی این دوران

تقدیم به مادر مهربانم

او که تبلوری است همیشه جاوید از صبر، صفا، ایثار و کلام پر امیدش مرمم

زخم های ناامیدی ام، شرمسازانه با زلال چشمانت وضو می سازم و بر

ممراب قلبت سجده می برم، **مادر**.

تقدیم به برادران عزیزم

صمصام، سامان و اشکان

که گرمای حضورشان الهام بخش تلاش دوباره است و مهرشان همواره نیرو
بخش حرکتی بوده است.

تقدیم به همه پیام آور عطوفت و الهه مهر

خواهر خوبم سهیلا

تقدیم به همه دوستان عزیزم

که داشتنشان نعمتی بود بس بزرگ و با آنها بودن جز بهترین فاطراتم شد.

با تشکر ویژه از سرکار خانم مریم نیری کارشناس بخش میکروبیولوژی

دانشگاه به پاس همه زحماتشان

با تشکر از:

سرکار خانم فرشته دهقان و فاطمه مالکی و جناب آقای حسین کفیری

که در انجام این تحقیق مرا یاری فرمودند.

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

	خلاصه فارسی
	فصل اول : کلیات Introduction
۲مقدمه:
۲اهمیت پا کسای کانال :
۳میکروب های موجود در کانال:
۵میکروب های موجود در کانال :
۵تاریخچه استفاده از داروهای داخل کانال :
۶علت استفاده از داروهای داخل کانال :
۷انواع داروهای مورد استفاده در داخل کانال :
۷آنتی بیوتیک ها :
۸آلدئیدها :
۸هالوزن ها :
۸IKI :
۸فنل ها:
۹هیدروکساید کلسیم:
۹خواص هیدروکساید کلسیم:
۱۰مکانیسم عمل:
۱۰موارد کاربرد:
۱۰محلول های شستشو دهنده :

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱۱	نرمال سالین :
۱۲	هیپوکلریت سدیم :
۱۲	کلر هگزیدین گلوکونات :
۱۳	مروری بر مقالات:
۲۱	اهداف و فرضیات:

فصل دوم - مواد و روش ها

۲۳	روش کار:
۲۳	نوع و روش مطالعه:
۲۳	حجم نمونه:
۲۳	معیارهای ورود و خروج:
۲۳	آماده سازی نمونه ها:
۲۴	حذف Smear layer:
۲۴	استریل کردن نمونه ها:
۲۴	نحوه تهیه باکتری:
۲۴	نحوه آماده سازی مخلوط های هیدروکساید کلسیم:
۲۴	قرار دادن هیدروکساید کلسیم در کانال:
۲۵	قرار دادن نمونه ها در ظرف های حاوی میکروب انتروکوک فکالیس:

فصل سوم - نتایج (Results)

۳۰	نتایج
----	-------

فصل چهارم - بحث و نتیجه گیری (Discussion & Conclusion)

۳۳ بحث
۳۸ پیشنهادات
۳۹ (Abstract)
۴۱ منابع (References)

فهرست جداول

صفحه	عنوان
۲۶	جدول متغیرها:
۳۱	جدول شماره ۱-۳: میانگین قطر هاله رشد میکروبی در گروه های مورد بررسی.

فهرست تصاویر

صفحه	عنوان
۲۷	تصویر شماره ۱: تهیه بلوک دندانی و گشاد سازی کانال
۲۷	تصویر شماره ۲: آماده سازی خمیر هیدروکسید کلسیم
۲۷	تصویر شماره ۳: قرار دادن هیدروکسید کلسیم در کانال
	تصویر شماره ۴: قراردادن بلوک دندانی در محیط کشت آگار حاوی میکروب انتروکوک
۲۸	فکالیس
۲۸	تصویر شماره ۵: هاله عدم رشد میکروبی

عنوان: بررسی اثر ضد میکروبی چند روش آماده سازی هیدروکسید کلسیم به روش *In vitro*.

مقدمه: بعضی از مطالعات میزان موفقیت بالاتر معالجات ریشه دندان را در صورت عدم وجود میکروب هنگام پر کردن کانال نشان داده اند و تحقیقات *In vitro* هیدروکسید کلسیم را یکی از موثرترین داروهای ضد میکروبی مورد استفاده در داخل کانال معرفی می کنند. هدف از انجام این مطالعه بررسی اثر ضد میکروبی چند روش آماده سازی هیدروکسید کلسیم با یک روش جدید بود.

روش کار: جهت انجام این مطالعه تجربی، تعداد ۶۲ نمونه استاندارد شده از ریشه دندان انسان تهیه گردید. نمونه ها پس از حذف لایه اسمیراز قسمتهای اپیکالی و کروئالی ریشه به صورتی قطع شدند که قطعه هایی با طول ۵ میلیمتر و قطر تقریبی ۵ میلیمتر باقی بماند. سپس نمونه ها بسته به نوع داروی داخل کانال مورد استفاده به ۵ گروه هیدروکساید کلسیم + سالیسین نرمال، هیدروکسید کلسیم + لیدوکائین، هیدروکسید کلسیم + کلر هگزیدین ۲٪، هیدروکسید کلسیم + کلر هگزیدین ۰/۲٪، هیدروکسید کلسیم + یدید پتاسیم یدین (IKI) ۲٪ تقسیم شدند. ترکیبات مختلف هیدروکسید کلسیم پس از آماده سازی به صورت خمیری، در داخل کانال ها قرار گرفتند. سپس نمونه ها به صورت عمودی در ظرف های حاوی میکروب انتروکوک فکالیس، کشت داده شده در محیط آگار، قرار داده شدند. کلیه ظرف های آگار در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتی گراد قرار گرفتند و پس از ۲۴ ساعت قطر هاله عدم رشد میکروبی در مورد هر نمونه با خط کش میلی متری اندازه گیری گردید. نتایج به دست آمده با آزمون آماری ANOVA مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

نتایج: همگی خمیرهای هیدروکساید کلسیم مورد استفاده پس از ۲۴ ساعت، مقادیری اثر ضد میکروبی از خود نشان دادند ولی میزان اثر ضد میکروبی مخلوط هیدروکساید کلسیم با کلر هگزیدین ۲٪ نسبت به تمام مواد دیگر به جز لیدوکائین ۲٪ به نحو معنی داری بیشتر بود ($P\text{-value}=0/0001$).

نتیجه گیری: با توجه به نتایج این مطالعه می توان نتیجه گرفت که با افزودن کلر هگزیدین ۲٪ به هیدروکسید کلسیم اثرات ضد میکروبی آن افزایش می یابد. برای بررسی ارزش کلینیکی کاربرد این مواد نیاز به انجام مطالعات *In vivo* بیشتری می باشد.

واژه های کلیدی: هیدروکسید کلسیم، ضد میکروبی، کلر هگزیدین، لیدوکائین، یدید پتاسیم یدین.

فصل اول

کلیات

Introduction

مقدمه:

باکتری ها عوامل اصلی التهاب پالپ و پری اپیکال هستند و درمان موفق اندودنتیک به کاهش یا حذف آنها بستگی دارد. بعضی از مطالعات نیز موفقیت بیشتر درمانهای اندودنتیک انجام شده در کانال های با کشت منفی نسبت به کانال های حاوی میکروب را نشان داده اند.

تاکنون مواد مختلفی جهت ضد عفونی کردن فضای کانال ریشه استفاده شده است ولی امروزه هیدروکساید کلسیم بیشترین کاربرد را در این زمینه دارد. جهت فرار دادن هیدروکسید کلسیم در کانال لازم است ابتدا پودر این ماده با ماده ای مخلوط شده و پس از به دست آوردن قوام خامه ای در داخل کانال قرار گیرد.

مواد مختلفی مثل سرم فیزیولوژی ، داروهای بی حسی موضعی ، گلیسرین ، $CMCP^2$ ، IKI^1 و کلر هگزیدین جهت مخلوط کردن با هیدروکساید کلسیم پیشنهاد شده و مورد استفاده قرار گرفته اند. بررسی آزمایشگاهی و اثرات ضد میکروبی مخلوط هیدروکساید کلسیم با مواد مختلف می تواند دندانپزشکان را در انتخاب ترکیب مناسب برای استفاده در کلینیک یاری کند. جهت انجام این کار روش های مختلفی در تحقیقات انجام شده قبلی به کار گرفته است که هر کدام مزایا و معایبی دارند. در این مطالعه جهت بررسی اثر ضد میکروبی هیدروکسید کلسیم برای اولین بار از یک روش ابداعی ترکیبی از روش های انتشار در آگار و بلوک های عاجی، استفاده شده است.

اهمیت پاکسازی کانال :

پاکسازی کانال به عنوان قسمتی از مراحل تمیز کردن و شکل دهی کانال ، به معنای خارج کردن مواد معدنی و مواد محرک و محصولات ناشی از میکروارگانیسم هاست . در این مرحله ، معمولاً فقط می توان به طور قابل توجهی مقدار مواد محرک را کاهش داد که شامل باکتری ها و محصولات آنها ، بافت های نکروتیک ، بقایای مواد آلی ، بافت های زنده و مواد موجود در

¹ یدین پتاسیم یدید .

² کلرمنوکلروفنل .

بزاق و خون و سایر مواد آلوده کننده هستند که حضور این مواد در فضای پالپ نکتروتیک، می تواند نواحی پری اپیکال را تحریک کند^(۱).

از آن جا که سیستم کانال ریشه نامنظم است ، برای رسیدن به هدف پاکسازی کانال می توان از مواد شستشو دهنده ای مثل هیپوکلریت سدیم (۵٪ تا ۲۵٪) استفاده کرد. این ماده علاوه بر آن که با فشار ، دبری های سست را خارج می کند ، خاصیت لغزندگی و ضد میکروبی نیز دارد و همچنین بعضی دبری ها را در نواحی که وسایل پاکسازی کانال به آن محل ها دسترسی ندارند، حل کرده و نیز یک عامل ضد میکروبی قوی بر علیه باکتری های داخل کانال به شمار می رود.^(۱)

از طرف دیگر، تهیه حفره های دسترسی در خط مستقیم و شکل دهی مناسب کانال هم از راه های افزایش پاکسازی کانال می باشد که اجازه شستشوی مؤثرتری را می دهند. حفره های دسترسی باید طوری طراحی شوند که سقف پالپ کاملاً حذف شود. شکل دهی ، پاکسازی کانال را تسهیل می کند. زیرا با برداشتن عاج محدوده کننده کانال ها ، حجم مؤثرتری از مواد شستشو دهنده وارد کانال ها شده و عمیق تر و سریع تر در همه قسمتهای کانال جریان می یابد. علاوه بر این شکل دهی باعث حذف پالپ ، باکتری ها و سایر مواد آلوده شده و بدین ترتیب به پاکسازی هر چه بیشتر کانال ها کمک می کند^(۲).

میکروب های موجود در کانال :

میلر ، در سال ۱۸۹۰ اولین محقق بود که ارتباط وجود باکتری ها و بیماریهای پالپی را نشان داد. یک مطالعه کلاسیک که در سال ۱۹۶۵ توسط کاکهاشی چاپ شد، ثابت کرد که باکتری ها عامل بیماری پالپ و پری اپیکال هستند؛ باز شدن پالپ در موشهایی که فلور میکروبی نرمال داشتند باعث نکروز پالپ و ایجاد ضایعه پری رادیکولر شد و هیچ تغییر پاتولوژی در اثر باز شدن پالپ در موشهای عاری از میکروب دیده نشد و بدون توجه به شدت بازشدگی ، پالپ ترمیم شد و این موضوع نشان داد که وجود یا عدم وجود باکتری عامل تعیین کننده بیماری های پالپ و پری اپیکال می باشد^(۲).

در انسان وقتی که باکتری ها به پالپ می رسند ممکن است پالپ ملتهب شود ولی برای مدتی زنده بماند و یا ممکن است سریعاً نکروز گردد^(۱). به دنبال نکروز پالپ سیستم کانال ریشه نیز عفونی شده و این دوره طولانی عفونت باعث می شود که باکتری ها نه تنها در کانال اصلی بلکه در کانال های فرعی و حتی در توبول های عاجی نیز نفوذ کنند^(۳). منبع عفونت باکتریایی ممکن است پوسیدگی دندانی، آلوده شدن بزاق از طریق شکستگی ها، پرکردگی های همراه با ترک و ریزش^۲ و یا آلودگی فضای پالپ در طی درمان های اندو باشد^(۲).

عفونت های اندودنتیک چند میکروبی هستند. تعداد میکروارگانیسم های کشف شده در آن به ۳ تا ۱۱ نوع میکروارگانیسم در هر کانال عفونی می رسد^(۳) و تعداد کل آنها بین 10^3 تا 10^7 عدد است^(۳). در این میان باکتری های بی هوازی مطلق غالب بوده و کمی نیز بی هوازی های اختیاری و به ندرت انواعی از هوازی ها وجود دارند^(۱).

نکته دیگر آن که با افزایش عمق و زمان عفونت پالپ فلور میکروبی از نوع گرم مثبت به منفی تغییر خواهد کرد^(۳) و بی هوازی های مطلق نیز به باکتری های فرصت طلب تبدیل خواهند شد^(۱). تاکنون هیچ ارتباط قطعی بین نوع خاصی از باکتری ها و شدت عفونت های اندودنتیک پیدا نشده است که این حالت احتمالاً به ماهیت چند میکروبی عفونت های اندودنتیک و ارتباط سینرژیک بین باکتری ها با عوامل تولید کننده بیماری بر می گردد و از طرفی حضور بعضی گونه های باکتری ها مثل پیتواستریتوکوک، پیتوکوک، فوزوباکتریوم SP، ائوباکتریوم SP و اکتینومایسین SP بر علائم و نشانه های خاصی دلالت می کنند^(۲).

میکروب هایی مثل فوروباکتریوم، پروتلا، پورفیروموناس، پیتواستریتوکوکوس و ویلونلا اغلب در دندانهایی که دچار پریدنتیت اپیکال شده اند و اسپیروکت های اختیاری در آبسه های پری اپیکال یافت می شوند. علاوه بر این عفونت های اختصاصی شامل میکروارگانیسم های اختصاصی مثل انتروکوکوس، اکتینومایسین هستند. تفاوت قابل ملاحظه ای در نوع میکروب موجود در دندان هایی

³.Leakage

که درمان مجدد شده اند با دندانهایی که دچار پریودنتیت اپیکال اولیه شده اند وجود دارد. موارد درمان مجدد شده بیشتر شامل انواع اینتروکوکوس ، استریتوکوکوس ، کوکسی های بی هوازی و رادهای گرم مثبت بی هوازی بوده و اینتروباکترها و قارچ ها نیز بیشتر از پریودنتیت اپیکال اولیه در آنها یافت می شوند^(۳) .

داروهای داخل کانال :

داروهای داخل کانال به عنوان جزء مکمل برای پاکسازی مکانیکی کانال محسوب می شوند و یک عامل مهم در موفقیت درمان می باشند. موفقیت یا شکست درمان اندو به حضور یا عدم حضور علایم و نشانه های التهاب در بافت های اطراف ریشه بستگی دارد^(۳) .

پریودنتیت اپیکال شامل گرانولومای اپیکال و کیست رادیکولراست که همراه التهاب حاد بروز کرده و علت اولیه آن حضور عفونت باکتریایی در سیستم کانال ریشه است که برای درمان آن از عوامل تکنیکی و همچنین دارویی استفاده می شود. پس استفاده از داروهای داخل کانال یک عامل فرعی جهت جلوگیری و یا درمان پریودنتیت اپیکال بوده و عملکرد اولیه آنها جلوگیری از عفونت کانال در زمانی که باکتری ها حضور نداشته و نیز غیر فعال کردن آن در صورت وجود باکتری ها در سیستم کانال ریشه عفونی است^(۳) .

داروهای داخل کانال شامل هر ماده ای با خاصیت دارویی است که پس از قرار دادن در داخل کانال ریشه آغاز به فعالیت می کند. در ابتدا از محلول های شستشو به عنوان ترکیبات فعال ضد باکتری و سپس از پوشاننده های داخل کانال به خاطر اثرات طولانی مدت آنها استفاده می شود^(۳) .

تاریخچه استفاده از داروهای داخل کانال :

نقش باکتری ها به عنوان عامل از بین برنده پالپ دندانها بیشتر از یک قرن پیش تعیین شده و مواد ضد میکروبی سوزاننده که شامل فرمالدئید و امثال آن بودند در طول قرن بیستم به عنوان مواد دارویی داخل کانال مورد استفاده قرار می گرفتند . برای مدت ها خمیرهای فرموکروزول و یدوفرم استفاده بیشتری داشتند و سپس ترکیبات سولفونامیدها و بعدها نیز آنتی بیوتیک ها به عنوان

داروهای داخل کانال مورد استفاده قرار گرفتند. برای مثال خمیرهای پلی آنتی بیوتیک Grossman و Ledermix نمونه هایی از این ترکیبات هستند. هیدروکساید کلسیم نیز از سال ۱۹۳۰ مود توجه قرار گرفت و در سال های اخیر به عنوان تنها داروی استفاده شده در درمان های اندو بوده است^(۳).

علت استفاده از داروهای داخل کانال :

علت اصلی استفاده از این قبیل داروها کمک به رسیدن به قسمتی از اهداف آماده سازی سیستم کانال ریشه یعنی کاهش تعداد باکتری ها و نیز جلوگیری از فعالیت میکروبی آنهاست^(۳). از آن جا که هر گونه میکروارگانیسمی که داخل کانال باقی بماند می تواند سریعاً رشد نموده و در طول دوره بین جلسات درمان به تعداد زیاد افزایش یابد و نیز حضور این میکروارگانیسم ها در دندان با پالپ نکروتیک باعث افزایش میزان احتمال شکست درمان اندودنتیک آن دندان خواهد شد، پس جهت حذف میکروارگانیسم های باقیمانده در داخل کانال های عفونی دارو درمانی ضد میکروبی الزامی است^(۴).

در موارد کمی عملکرد ثانویه داروها یعنی تشکیل بافت سخت، کنترل درد، کنترل انژودا و کنترل تحلیل مد نظر است. محلول های شستشو نیز علاوه بر داروهای داخل کانال برای جلوگیری از فعالیت هر گونه میکروارگانیسم که ممکن است بعد از آماده سازی کانال به جا مانده و یا از طریق کانال های جانبی و یا حفره دسترسی تاجی وارد کانال شود، لازم است.

یک داروی داخل کانال ایده آل باید دارای خصوصیات زیر باشد:

- ۱- قادر به کشتن باکتری های کانال ریشه باشد.
- ۲- اثر ضد میکروبی طولانی مدت داشته باشد.
- ۳- به وسیله مواد آلی غیر فعال نگردد.
- ۴- قادر به کاهش بافت های آلی باقیمانده باشد.
- ۵- قادر به کاهش بیوفیلم میکروبی باقیمانده باشد.
- ۶- تحریک کننده بافت های پری اپیکال نبوده و سمیت سیستمیک نداشته باشد.

- ۷- قادر به القای بازسازی بافت های پری اپیکال باشد.
- ۸- برخواص فیزیکی ترمیم های موقت حفره دسترسی تأثیر نداشته باشد.
- ۹- قادر به انتشار در ماده مهر و موم کننده موقتی نباشد.
- ۱۰- به آسانی قرار داده شده و نیز برداشته شود.
- ۱۱- رادیوپاک باشد.
- ۱۲- خواص ضد دردی ، ضد آگزودا و ضد تحلیل داشته باشد.
- ۱۳- باعث تغییر رنگ دندان نگردد.
- از آنجا که هیچ داروی داخل کانالی همه شرایط نامبرده شده را ندارد ، ترکیبات زیادی به طور تجربی در آزمایش های لا براتواری مورد بررسی قرار گرفتند که در ادامه به بعضی از آنها اشاره می شود.

انواع داروهای مورد استفاده در داخل کانال :

در طی سالیان گذشته ، مواد مختلفی جهت استفاده در داخل کانال دندان ها معرفی شده و مورد استفاده قرار گرفته اند که از مهم ترین آن ها می توان به آنتی بیوتیک ها ، آلدئیدها ، هالوژن ها ، فنل ها ، هیدروکساید کلسیم و استروئیدها اشاره کرد.

آنتی بیوتیک ها (۳) :

استفاده موفقیت آمیز از انواع آنتی بیوتیک ها چه به صورت سیستمیک و چه به صورت موضعی در تمام زمینه های علمی باعث شد تا این دسته از داروها کاندید مناسبی جهت عمل بر ضد میکروب های کانال ریشه محسوب گردند. سه مشکل اصلی در رابطه با استفاده از آنتی بیوتیک ها در کانال ریشه وجود دارد:

- ۱- حساسیت زایی
- ۲- گسترش باکتری های مقاوم به داروها
- ۳- طیف محدود