

# ارزیابی کمی Porphyromonas Gingivalis قبل و بعد از درمان غیر جراحی پریدونتال در پاکت‌های عمیق بیماران مبتلا به پریدونتیت مهاجم

دکتر زینب کدخدا\*<sup>+</sup> - دکتر ساحل سنجایی\*\*

\* استادیار گروه آموزشی پریدونتیکس دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

\*\* پریدونتیست

**Title:** Quantitative evaluation of porphyromonas gingivalis before and after non- surgical periodontal treatment in deep pockets of patients with aggressive periodontitis

**Authors:** Kadkhoda Z. Assistant Professor\*, Sanjabi S. Periodontist

**Address:** \* Department of Periodontics, Faculty of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences

**Statement of Problem:** Elimination of porphyromonas gingivalis (p.g) from subgingival area in order to successfully treatment outcomes in patients with Aggressive periodontitis AP is necessary.

**Purpose:** The aim of this study was the evaluation of non-surgical treatment efficacy in reduction of bacterial population in deep pockets.

**Materials and Methods:** In this randomized clinical trial study we evaluated the result of non- surgical therapy on reduction of p.g count from deep pockets of patients with aggressive periodontitis that had at least one (p.g plus) deep pocket (>5mm) in each quadrant. At first stage of non-surgical treatment intra pocket irrigation with chlorhexidin was done after scaling and root planning for all patients. In second stage (one week later) antibiotics including amoxicillin- metronidazol prescribed for ten days. At base line, one, six and twelve weeks after beginning of therapy, microbial samples, plaque index, bleeding on probing index and probing pocket index were recorded.

**Result:** There was statistically important difference between one and six weeks after treatment with base line in colony count of p.g and all of clinical indices. But in 12 weeks after therapy just, PI and PPD had statistical difference with base line. In this stage, colony count and BOP was reduced but this reduction had not statistically important difference with base line.

**Conclusion:** Thus in present study our non- surgical strategy in elimination of p.g and clinical improvement was successful in short time but three month after therapy recurrence of disease happened in some patients.

**Key Words:** Aggressive Periodontitis; Amoxicilline; Metronidazol and SRP; Porphyromonas gingivalis

*Journal of Dentistry. Tehran University of Medical Sciences (Vol. 17; No3; 2004)*

## چکیده

**بیان مسأله:** حذف باکتری Porphyromonas Gingivalis (P.g) از محیط زیر لثه جهت دستیابی به نتایج موفقیت‌آمیز درمان در بیماران مبتلا به Aggressive Periodontitis (AP) امری ضروری به نظر می‌رسد.

<sup>+</sup> مؤلف مسؤول: دکتر زینب کدخدا؛ آدرس: تهران - خیابان انقلاب اسلامی - دانشگاه علوم پزشکی تهران - دانشکده دندانپزشکی - گروه آموزشی پریدونتیکس  
تلفن: ۶۱۱۲۴۲۴

**هدف:** مطالعه حاضر با هدف ارزیابی قدرت تأثیر درمان غیر جراحی در کاهش باکتری از پاکت‌های عمیق این بیماران انجام شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه Clinical Trial، ۴۹ بیمار از بین مراجعه‌کنندگان به بخش تخصصی پرپودنتیکس دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران به طور تصادفی انتخاب شدند. این افراد پس از تشخیص بالینی Aggressive Periodontitis و اثبات وجود P.g پس از نمونه‌برداری از حداقل یک پاکت با عمق بیش از ۵ میلی‌متر از هر کوادرانت از دهان بیمار وارد مطالعه شدند. در مرحله اول درمان غیر جراحی، پس از آموزش کامل و دقیق OHI به بیماران، درمان جرمگیری و صاف کردن سطح ریشه (SRP) به همراه شستشوی داخل پاکت توسط کلرهگزیدین انجام شد. در مرحله دوم بلافاصله یک هفته بعد، درمان آنتی‌بیوتیکی شامل آموکسی‌سیلین ۵۰۰ میلی‌گرمی به همراه مترونیدازول ۲۵۰ میلی‌گرمی به مدت ۱۰ روز (روزی سه بار) برای بیماران آغاز گردید. در روز اول مطالعه، هفته اول، هفته ششم و ماه سوم پس از آغاز درمان کشت میکروبیولوژیکی P.g به همراه سه شاخص کلینیکی Bleeding on Probing (Bop), Plaque Index (PI) Probing Pocket depth (PPD) هر بیمار ثبت گردید. اطلاعات به دست آمده با استفاده از آزمونهای آماری t و Wilcoxon تحلیل گردید.

**یافته‌ها:** نتایج اختلاف معنی‌داری را بین کلونی باکتریایی پس از هر دو مرحله درمان (هفته اول و ششم) در مقایسه با Base Line نشان داد؛ اما در ماه سوم مجدداً تعداد کلونی‌ها افزایش یافت که البته در مقایسه با زمان Base Line بسیار کمتر بود؛ اما اختلاف معنی‌داری از نظر آماری وجود نداشت. در هر سه گروه سنی عمده کاهش کلونی پس از مرحله اول مشاهده شد. این کاهش به دنبال مرحله دوم درمان همچنان ادامه یافت؛ اما در گروه سنی ۱۸-۲۳ سال مشخص‌تر از گروه ۳۰-۳۵ سال بود. شاخصهای کلینیکی BOP، PPD، PI نیز در هفته اول و ششم پس از درمان نسبت به زمان شروع مطالعه بهبود نشان دادند و از نظر آماری دارای اختلاف معنی‌داری بودند؛ اما در ماه سوم پس از درمان شاخص BOP بر خلاف دو شاخص PPD، PI اختلاف معنی‌داری را با Base Line نشان نداد.

**نتیجه‌گیری:** کارایی درمان غیر جراحی مکانیکی به همراه مترونیدازول و آموکسی‌سیلین در حذف P.g از عمق پاکت‌های پرپودنتال بیماران A.p رضایت‌بخش بود؛ اما ممکن است پس از سه ماه حتی با وجود بهداشت مناسب (شاخص پلاک پایین) احتمال عود بیماری در برخی از بیماران وجود داشته باشد که لزوم درمان مجدد را مشخص می‌سازد. مسلماً مطالعات کلینیکی با زمان پیگیری طولانی‌تر و گروههای مورد درمان متنوع‌تر جهت تأیید این نتایج ضروری به نظر می‌رسد.

**کلید واژه‌ها:** درمان غیر جراحی پرپودنتال؛ آموکسی‌سیلین - مترونیدازول؛ پرپودنتیت مهاجم؛ پورفیروموناس جینجیوالیس

## مقدمه

پروتئاز میزبان، توانایی خنثی‌سازی این آنزیم را ندارند؛ همچنین اندوتوکسین باکتری با اتصال به آنزیم‌های میزبان و سلول‌های فیبروبلاست مانع عملکرد آنها می‌شود و در سیستم انعقاد خونی ناحیه نیز اختلال ایجاد می‌نماید (۱). عامل مهم دیگر در پاتوژنز، فیمبریا و آنتی‌ژن‌های سطحی باکتری است که با چسبندگی به سلول اپی‌تلیال در چسبندگی و کلونیزاسیون اولیه باکتری نقش اساسی ایفا می‌نماید. چهار عامل فوق مجموعه Immuno Dominant باکتری را تشکیل می‌دهند و کاربرد کلینیکی آن در تهیه

Porphyromonas Gingivalis (P.g) اولین پاتوژن بیماری پرپودنتیت مزمن و دومین پاتوژن مطرح در پرپودنتیت مهاجم می‌باشد. این باکتری گرم منفی، بی‌هوازی اجباری، غیر متحرک، آساکارولیتیک با نماهای کوکسی و گاهی راد کوچک می‌باشد و کلونی‌های آن قهوه‌ای متمایل به سیاه به صورت تجمعات Corn Cob می‌باشد. روند پاتوژن این باکتری از طریق تولید آنزیم‌های پروتئولیتیک با سردستگی Arg1-Protease (Gingipain) می‌باشد که مهارکننده‌های

مانند PCR و DNA-Prob می‌باشد، در تحقیق حاضر با بهره‌گیری از این روش تغییرات کمی کلونی‌های باکتری P.g قبل و پس از درمان غیر جراحی و پاسخ کلینیکی متعاقب درمان در بیماران مبتلا به پریودنتیت مهاجم ارزیابی گردید.

### روش بررسی

در این مطالعه Clinical Trial، مراجعه‌کنندگان به بخش پریودنتیکس دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران پس از احراز تشخیص پریودنتیت مهاجم و با توجه به معیارهای زیر انتخاب شدند.

معیارهای ورود این افراد به مطالعه عبارت بود از:

- ابتلا به Aggressive Periodontitis

- محدوده سنی ۱۸-۳۵ سال

- وجود پاکت عمیق تر از ۵ میلی‌متر در هر کوادرات

- مثبت شدن نتیجه کشت P.g قبل از آغاز درمان

- وجود انگیزه کافی برای رعایت بهداشت دهان

- امکان مراجعات مکرر

بیمارانی که دارای مشخصات زیر بودند، از مطالعه خارج شدند:

- سابقه بیماریهای سیستمیک مؤثر بر پریودنشیوم

- سابقه درمانهای رایج پریودنتال ظرف ۶ ماه گذشته

- سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک ظرف ۳ ماه قبل از شروع تحقیق

- سابقه مصرف سیگار

- حساسیت نسبت به گروه پنی سیلین

- پاکت‌های با عمق کمتر از ۵ و بیشتر از ۹ میلی‌متر

- درمان پروتز یا پرکردگی کلاس II در دندانهای مورد نمونه‌گیری

در مجموع ۴۹ بیمار در محدوده سنی ۱۸-۳۵ سال با میانگین سنی ۲۶/۹۸ که از نظر سنی به سه گروه ۱۸-۲۳ و ۲۴-۲۹ و ۳۰-۳۵ سال تقسیم شدند، وارد مطالعه شدند؛ در

واکسن و ایمن‌سازی فرد بر علیه این باکتری می‌باشد (۲). از آنجا که این باکتری دارای قابلیت ژنتیکی بالایی جهت مقاومت در برابر انواع شرایط نامساعد در برابر رشد و تکثیر خویش است می‌تواند در برابر انواع آنتی‌بیوتیک‌های رایج مقاومت پیدا کند (۱).

عمده مطالعات انجام‌شده بر روی این باکتری، نشان می‌دهد که زیستگاه خاص این باکتری (پاکت‌های عمیق‌تر از ۵ میلی‌متر) پاسخ طولانی مدت دلخواهی در برابر درمانهای غیر جراحی به منظور حذف باکتری P.g از خود نشان نمی‌دهد؛ در حالی که درمانهای جراحی پاسخ قابل قبول و رضایت‌بخشی در حذف باکتری دارند (۱)؛ از سوی دیگر بیماران مبتلا به پریودنتیت عموماً به دلیل ترس از درد و بالا بودن هزینه و طول مدت درمان تمایل کمتری برای درمانهای جراحی دارند. بنابراین اگر بتوان به یک راهکار غیر جراحی مناسب دست یافت گامی بزرگ در جهت درمان این بیماران برداشته خواهد بود.

Sigusch و همکاران طی درمان غیر جراحی دو مرحله‌ای با فاصله پیگیری یک‌ساله به بررسی نحوه پاسخ میکروبیولوژیکی و کلینیکی میزبان متعاقب درمان پرداختند. در مرحله اول، جرمگیری و صاف کردن سطح ریشه (Scaling and Root Planning-SRP) به طور یکسان برای همه بیماران انجام شد. در مرحله دوم بیماران به چهار گروه تقسیم شدند و به ترتیب چهار آنتی‌بیوتیک آگمنتین، مترونیدازول، کلیندامایسین، آموکسی سیلین - مترونیدازول برای بیماران تجویز گردید. بهترین پاسخ درمانی مربوط به دو گروه آخر و بخصوص کلیندامایسین بود (۳). در مطالعه دیگری باکتری P.g دارای حساسیتی معادل ۹۶٪ در برابر کلیندامایسین و ۵۴٪ در برابر سیپروفلوکساسین و ۹۹٪ در برابر ترکیب آگمنتین - مترونیدازول بود (۲).

از آنجا که در بین همه روشهای تشخیصی باکتریایی کارایی و حساسیت روش کشت بالاتر از روشهای پیشرفته‌ای

هر گروه تعداد نمونه‌ها مساوی بود.

پس از نمونه‌گیری اولیه از عمیق‌ترین پاکت هر کوادرانت شاخص‌های BOP, PI و PPD ثبت گردید و برای بیمار کشت P.g انجام شد. در انتخاب نمونه‌ها سعی شد که تقریباً نیمی از آنها مربوط به دندانهای قدامی (۹۶ عدد) و نیمی دیگر از دندانهای خلفی- به جز دندان عقل- (۱۰۰ عدد) تهیه گردد. محیط کشت محیط بروسلا آگار غنی‌شده با Hemin، ویتامین K و خون گوسفند ۵٪ بود. این محیط ۲۴ ساعت قبل از استفاده در شرایط بی‌هوازی قرار گرفت تا احیا شود. پس از تلقیح باکتری به محیط با استفاده از جار و گاز پک، پلیت‌ها در شرایط بی‌هوازی در دمای ۳۵ درجه سانتیگراد به مدت ۴۸ ساعت در گرمخانه گذاشته شدند؛ سپس در شرایط بی‌هوازی مورد مشاهده قرار گرفتند. پس از اثبات حضور باکتری P.g در پاکت‌های پرپرودنتالی برای هر چهار ناحیه مرحله اول درمان شامل آموزش بهداشت، جرمگیری و صاف کردن سطح ریشه (SRP) و شستشوی داخل پاکت توسط سرنگ محتوی کلرهگزیدین انجام گردید.

یک هفته پس از درمان فوق نمونه‌گیری مجدد و ثبت شاخص‌های کلینیکی انجام شد و از همان زمان تجویز آنتی‌بیوتیک‌های آموکسی‌سیلین ۵۰۰ میلی‌گرم و مترونیدازول ۲۵۰ میلی‌گرم روزی سه دوز برای بیماران به مدت ۱۰ روز آغاز گردید. پنج هفته بعد دومین مرحله نمونه‌گیری و ثبت شاخص‌های کلینیکی به منظور مقایسه نتایج درمانی متعاقب مرحله اول با مرحله دوم درمان انجام پذیرفت. سه ماه پس از آغاز درمان آخرین مرحله نمونه‌گیری و ثبت شاخص‌ها به منظور ارزیابی عود مجدد باکتری انجام پذیرفت. اطلاعات به دست آمده با استفاده از آزمونهای آماری t و Wilcoxon مورد تحلیل قرار گرفت.

## یافته‌ها

در این تحقیق به طور قابل ملاحظه‌ای پس از اولین

مرحله درمانی، تعداد کلونی‌های باکتری در مقایسه با Base Line کاهش یافت ( $P=0/002$ ). پس از مرحله دوم درمان (آنتی‌بیوتیک‌تراپی) این کاهش همچنان ادامه یافت و اختلاف معنی‌داری در تعداد کلونی‌های باکتری در شش هفته پس از درمان با زمان Base Line مشاهده شد ( $P=0/001$ ). سه ماه پس از آغاز درمان با وجود این که هنوز اختلاف مشخصی در تعداد کلونی با زمان Base Line وجود داشت اما این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود. اختلاف میانگین تعداد کلونی باکتری پس از SRP به همراه شستشوی داخل پاکت در مقایسه با آنتی‌بیوتیک‌تراپی معنی‌دار نبود؛ در حالی که بین میانگین تعداد کلنی باکتری پس از SRP به همراه شستشوی داخل پاکت و سه ماه پس از درمان اختلاف معنی‌داری وجود داشت ( $P=0/01$ ). اختلاف میانگین تعداد کلونی باکتری پس از آنتی‌بیوتیک‌تراپی و سه ماه پس از درمان به طور معنی‌دار و در سطح  $0/005$  وجود داشت (جدولهای ۱ و ۲).

پس از مرحله اول درمان  $56/8\%$  و شش هفته پس از آغاز درمان  $61/4\%$  و در ماه سوم فقط  $36\%$  نواحی فاقد P.g شناخته شدند (جدول ۳).

هر سه گروه سنی یک هفته پس از آغاز درمان به طور معنی‌داری کاهش کلونی باکتری را نشان دادند. شش هفته پس از آغاز درمان کاهش کلونی باکتری اختلاف آماری معنی‌داری با زمان Base Line هر سه گروه نشان داد اما در گروه اول (۲۳-۱۸ سال) چشمگیرتر بود. اختلاف میانگین کاهش کلونی در ماه سوم پس از درمان در مقایسه با Base Line فقط در گروه اول (Y1) معنی‌دار بود ( $P=0/05$ ) (جدول ۴). فراوانی شاخص BOP با شدت درگیری صددرد در پاپیلاهای باکال در موارد نمونه‌گیری شده در زمان Base Line  $74/2\%$  بود. یک هفته پس از آغاز درمان شیوع شدت درگیری صددرد کاهش قابل ملاحظه‌ای یافت و به  $3\%$  رسید؛ از سوی دیگر شدت درگیری از  $0\%$  به  $53/1\%$

افزایش یافت. شش هفته پس از آغاز درمان همچنان شدت درگیری ۱۰٪، کاهش (۱/۷٪) و شدت درگیری صفر، افزایش (۹۰/۵٪) یافت؛ اما سه ماه پس از آغاز درمان به دلیل افزایش نواحی BOP مثبت اختلاف آماری معنی‌داری که در هفته اول ( $P=0/002$ ) و ششم پس از درمان ( $P=0/001$ ) در مقایسه با پیش از درمان به وجود آمده بود، از بین رفت (جدول ۳).

شاخص پلاک در دندانهای قدامی و خلفی در هفته اول و

جدول ۱- میانگین شاخصهای میکروبیولوژیکی و عمق پاکت در گروه مورد بررسی در مقاطع مختلف مطالعه

عمق پاکت	تعداد کلونی	متغیرها	
۷/۳۶	۲۳۵/۱×۱۰۲	میانگین	قبل از درمان
۲/۳۳	۲۹/۵۹۶×۱۰۲	انحراف معیار	
۸	۹۲/۳۴×۱۰۲	دامنه تغییرات	
۶/۱۶	۲۲/۹۱×۱۰۲	میانگین	یک هفته پس از آغاز درمان
۱/۳۲	۹/۲۵۲۸×۱۰۲	انحراف معیار	
۶	۱۸/۵۰×۱۰۲	دامنه تغییرات	
۳/۴۷	۱۶/۴۱×۱۰۲	میانگین	شش هفته پس از آغاز درمان
۱/۳۴	۶/۲۶۷۵×۱۰۲	انحراف معیار	
۳	۱۰/۱۱×۱۰۲	دامنه تغییرات	
۴/۳۰	۵۳/۲۳×۱۰۲	میانگین	سه ماه پس از درمان
۲/۵۵	۱۱/۲۵۱۱×۱۰۲	انحراف معیار	
۵	۲۶/۳۰×۱۰۲	دامنه تغییرات	

جدول ۲- مقایسه توزیع فراوانی شاخص BOP و PI و حذف کامل باکتری در مقاطع مختلف موارد مطالعه

PI		حذف کامل باکتری				BOP				متغیر		
دندان خلفی	دندان قدامی	نواحی کلونی منفی		نواحی کلونی مثبت		شدت درگیری صفر***		شدت درگیری پنهان**		شدت درگیری صفر*		شاخص مراحل مختلف مطالعه
تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
۸۹/۴۳	۷۹/۸	۰	۰	۱۰۰	۱۹۶	۷۴/۲	۴۴۲	۲۵/۸	۱۴۸	۰	۰	قبل از درمان
۴۱/۵۵	۲۳/۰۵	۵۶/۸	۱۰۹	۴۴/۲	۸۷	۳	۱۸	۴۳/۹	۱۵۷	۵۳/۱	۳۱۵	یک هفته پس از آغاز درمان
۲۵/۲۵	۱۹/۳۶	۶۱/۴	۱۱۴	۳۸/۶	۸۲	۱/۷	۱۰	۷/۸	۵۲	۹۰/۵	۵۲۸	شش هفته پس از آغاز درمان
۳۰/۱۰	۲۱/۲۶	۳۶	۷۰	۶۴	۱۲۶	۶	۳۵	۸۲/۹	۴۸۹	۱۱/۱	۶۶	سه ماه پس از آغاز درمان

\* عدم مشاهده خونریزی هیچ یک از پاپی‌های مزایال و دیستال اطراف دندان مورد نمونه‌گیری با لمس پروب

\*\* مشاهده خونریزی یکی از پاپی‌های مزایال و دیستال اطراف دندان مورد نمونه‌گیری با لمس پروب

\*\*\*مشاهده خونریزی هر دو پای مزیال و دیستال اطراف دندان مورد نمونه‌گیری با لمس پروب

جدول ۳- مقایسه آماری آزمون تفاوت پاسخ میکروبیولوژیکی به درمان و شاخصهای PPD, BOP, PI در مراحل مختلف مطالعه

شاخص PPD	شاخص PI	شاخص BOP	تعداد کلونی		شاخص
۰/۱۱	۰/۰۰۲*	۰/۰۰۲*	۰/۰۰۲*	X <sub>0</sub> و X <sub>1</sub>	اختلاف مراحل
۰/۰۰۲*	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۱*	X <sub>0</sub> و X <sub>2</sub>	اختلاف مراحل
۰/۰۱*	۰/۰۰۱*	۰/۳۱	۰/۳۱	X <sub>0</sub> و X <sub>3</sub>	اختلاف مراحل
۰/۰۳*	۰/۵۴	۰/۳۵	۰/۴۰	X <sub>1</sub> و X <sub>2</sub>	اختلاف مراحل
۰/۰۵*	۰/۳۸	۰/۰۵*	۰/۰۱*	X <sub>1</sub> و X <sub>3</sub>	اختلاف مراحل
۰/۷۴	۰/۶۱	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۵*	X <sub>2</sub> و X <sub>3</sub>	اختلاف مراحل

\* اختلاف معنی‌دار

جدول ۴- مقایسه آماری آزمون تفاوت پاسخ میکروبیولوژیکی به درمان و شاخصهای PPD, BOP, PI در مراحل مختلف مطالعه

مقطع سنی ۳۰-۳۵ Y3	مقطع سنی ۲۹-۲۴ Y2	مقطع سنی ۲۳-۱۸ Y1	مقاطع مختلف سنی	
			اختلاف مقاطع مختلف مطالعه	
۰/۰۰۱*	۰/۰۲*	۰/۰۵*	X <sub>0</sub> و X <sub>1</sub>	اختلاف مراحل
۰/۰۵*	۰/۰۱*	۰/۰۰۲*	X <sub>0</sub> و X <sub>2</sub>	اختلاف مراحل
۰/۳۵	۰/۳۲	۰/۰۵*	X <sub>0</sub> و X <sub>3</sub>	اختلاف مراحل
۰/۴۶	۰/۳۴	۰/۰۵*	X <sub>1</sub> و X <sub>2</sub>	اختلاف مراحل
۰/۰۵*	۰/۳۵	۰/۰۱*	X <sub>1</sub> و X <sub>3</sub>	اختلاف مراحل
۰/۰۵*	۰/۳۷	۰/۴۸	X <sub>2</sub> و X <sub>3</sub>	اختلاف مراحل

مطالعه، آموزش کامل روشهای بهداشتی دهان و دندان را پشت سر گذاشتند و بر انجام دستورات بهداشتی در طول دوره مطالعه کاملاً تأیید شد؛ بنابراین قسمتی از بهبود شاخصها در مراحل مختلف پس از درمان می‌تواند ناشی از تأثیرات روشهای کنترل پلاک در منزل باشد. بهبودی مشخص در شاخصهای کلینیکی و بیومتریک پس از مرحله اول و دوم درمان و همچنین سه ماه بعد از آغاز درمان ایجاد گردید. اما روند بهبودی در برخی شاخصها قویتر و با ارزیابیهای معنی‌دار آماری (در مقایسه با برخی دیگر) همراه بود. انتخاب دوره سه ماهه پس از آغاز درمان به منظور ارزیابی عود بیماری بر اساس نتایج مطالعات Sbordone و همکاران (۱) و van-Winkelhoff و همکاران (۲) بود که به ترتیب کوتاهترین زمان برای Recolonization باکتری را پس از درمان مکانیکی ۶-۸ هفته و پس از درمان مکانیکی به همراه

کاهش عمق پاکت در بین دو مقطع قبل از درمان و یک هفته پس از درمان چندان چشمگیر نبود. اما این کاهش به طور چشمگیری در شش هفته پس از آغاز درمان رخ داد (P=۰/۰۰۲). در ماه سوم پس از درمان نیز همچنان کاهش معنی‌داری در متوسط عمق پاکت نسبت به زمان Base Line مشاهده شد. اختلاف آماری مشهود در مقایسه عمق پاکت بین دو مقطع (هفته اول و ششم پس از درمان P=۰/۰۳) و همچنین بین دو مقطع هفته اول و ماه سوم پس از درمان وجود داشت (P=۰/۰۵) اما بین دو مقطع هفته ششم و ماه سوم پس از درمان اختلاف آماری معنی‌داری در متوسط عمق پاکت مشاهده نگردید.

## بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر همه بیماران مورد بررسی در شروع

آنتی‌بیوتیک ۱۲ هفته اعلام کرده‌اند.

اگر چه کاهش این شاخصها در مقطع اول و دوم پس از درمان از نظر آماری معنی‌دار بود، ولی در سه ماه پس از درمان کاهش آنها به لحاظ آماری معنی‌دار نبود. این نکته می‌تواند نشانگر عدم قدرت کافی درمان غیر جراحی در حذف کامل باکتری از کلیه پاکت‌های عمیق باشد. این یافته با نتایج تحقیق Sigusch و همکاران که موفق به حذف کامل باکتری در سه ماهه متعاقب درمان مکانیکی به همراه آنتی‌بیوتیک شدند، مغایرت دارد (۳). نوع آنتی‌بیوتیک مصرفی در یک مطالعه ترکیب آموکسی‌سیلین- مترونیدازول و در مطالعه دوم داکسی‌سایکلین بوده است؛ اما در انطباق با نتایج چند مطالعه دیگر (که البته نوع آنتی‌بیوتیک مصرفی فقط در یکی از آنها آموکسیسیلین- مترونیدازول بوده و در بقیه از سیپرو فلوکساسین، کلیندامایسین، داکسی‌سایکلین و تتراسایکلین در ترکیب با مکانیکال تراپی استفاده شده بود) می‌باشد (۴-۷).

Drisko در مطالعه خود بر روی تأثیر SRP به همراه مترونیدازول موضعی در حذف باکتری P.g و سایر گونه‌های باکتری انجام شد، پاسخ مثبتی از حذف باکتری‌های فوق را گزارش کرد (۵). شدت کاهش کلونی باکتری P.g پس از درمان آنتی‌بیوتیکی در مقایسه با درمان مکانیکی به همراه شستشوی داخل پاکت کمتر چشمگیر بود؛ بنابراین به نظر می‌رسد در مطالعه حاضر سهم اصلی در بهبود را باید به درمانهای مرحله اول داد. گزارش Sbordone و همکاران نیز مؤید این ادعا می‌باشد (۱).

در مطالعه حاضر به طور کلی با افزایش سن، تعداد کلونی‌های P.g قبل از درمان نیز افزایش یافت؛ این یافته با تعاریف علمی درباره شیوع سنی P.g کاملاً مطابقت دارد (۸). ارزیابی تأثیر سن فرد در نوع پاسخ به درمانهای مختلف مکانیکی و آنتی‌بیوتیکی، نشان داد که در گروه سنی پایین‌تر (۲۳-۱۸ سال؛ گروه Y1) پاسخ به درمان آنتی‌بیوتیکی نسبت

به درمان مکانیکی قویتر می‌باشد؛ حال آن که برای دو گروه سنی بالاتر (۲۹-۲۴ سال؛ گروه Y2) و بخصوص در گروه ۳۰-۳۵ سال (Y3) برعکس بود این یافته را با توجه به تحقیقات Haffajee و همکاران می‌توان چنین توجیه کرد که باکتری P.g در سنین بالاتر احتمالاً به دلیل مصرف مکرر آنتی‌بیوتیک‌های فوق در گذشته، به مرور دچار مقاومت شده است؛ به همین دلیل افراد پاسخ ضعیف‌تری به درمان با آنتی‌بیوتیک داده‌اند (۹)؛ این یافته را همچنین می‌توان مربوط به قدرت نفوذ دهانشویه کلرهگزیدین به داخل بافت پریدنتال و سمیتوم دانست.

همان‌طور که می‌دانیم P.g یک باکتری یا ویرولانسی قوی در Tissue Invasion به بافتهای لثه و سمیتوم می‌باشد؛ بنابراین در افراد مسن‌تر در مقایسه با افراد جوان بر اساس نظریه Biofilm Thickness به دلیل دوره طولانی‌تر بیماری حجم نفوذ باکتری نیز در داخل پاکت و سمیتوم ریشه بیشتر می‌شود؛ در نتیجه Tissue Integrity این بافتها کاهش می‌یابد و برعکس قطر لایه کلونی شده باکتری افزایش پیدا می‌کند؛ بنابراین قدرت نفوذ کلرهگزیدین به داخل این بافتها افزایش می‌یابد (۱۰). شاید به این دلیل کلرهگزیدین در مقایسه با آنتی‌بیوتیک سیستمیک جواب مناسب‌تری در افراد گره سنی Y3 نسبت به گروه سنی Y1 داد. این نکته در مورد هر نوع ماده Locally Released صادق است. مطالعات Christersson و همکاران نیز در مورد مقایسه آموکسی‌سیلین- مترونیدازول سیستمیک با ژل مترونیدازول نیز مؤید این نتیجه می‌باشد (۴)؛ بنابراین شاید بهتر باشد در درمان افراد جوانتر از داروهای سیستمیک و در افراد مسن از ژل‌های Locally Released استفاده شود. در مطالعه Johnson و همکاران (۱۲) بر روی پاسخ سیستم ایمنی سلولار و هومورال به باکتری P.g در افراد مبتلا به RPP و تحقیق Booth و همکاران (۱۱) گزارش شده است که پاسخهای ایمنی هومورال جزو پاسخهای تأخیری

ارزیابی پس از درمان بود. این نکته در همه بیماران به طور یکسان اتفاق افتاد و حتی در مورد دندانهای قدامی و خلفی با اختلاف ناچیزی که از نظر آماری نیز معنی‌دار نبود، به طور یکسانی بهبود کنترل پلاک صورت پذیرفت؛ بنابراین این عامل مهم مداخله‌گر (وضعیت بهداشتی بیمار) کنترل شد. دومین شاخص کلینیکی مورد ارزیابی BOP بود. اختلاف آماری معنی‌دار در این شاخص در هفته اول و ششم پس از درمان با مقطع قبل از درمان نشانگر پاسخ اولیه مناسب نسبت به درمانهای مذکور بود؛ اما متأسفانه سه ماه پس از شروع مطالعه مجدداً این شاخص افزایش یافت؛ به نحوی که اختلاف آن با زمان قبل از مطالعه از نظر آماری معنی‌دار نشد؛ بنابراین اولین علامت کلینیکی عود بیماری در سه ماه پس از درمان مشاهده گردید؛ در حالی که Lundstrom و همکاران (۷) و Byron و Sbordone (۱۳) در مطالعات خویش چنین نتایجی را گزارش نکردند؛ البته در مطالعه دوم آنتی‌بیوتیک مصرفی کوآموکسی کلاو بوده ولی سایر مراحل درمانی مشابه مطالعه حاضر بوده است.

کاهش میانگین عمق پاکت در مقاطع یک هفته پس از درمان مرحله اول نسبت به قبل از درمان چندان قابل ملاحظه نبود. این یافته در مقایسه با نتایج معاینات بالینی Haffaajee و همکاران (۹) و Renvert و همکاران (۱۴) که بلافاصله در فاصله هفته اول پس از درمان مکانیکی، کاهش چشمگیری در عمق پاکت وجود داشت، مغایرت داشت؛ البته در مطالعات فوق، میانگین عمق پاکت بیماران قبل از درمان نسبت به مطالعه حاضر کمتر و همچنین حجم نمونه نیز کمتر بوده است. در مورد عدم کاهش چشمگیر عمق پاکت در مطالعه حاضر می‌توان چنین ادعان داشت که شاید مهارت دست عمل‌کننده در اعمال نیروی ۲۵ گرمی در حین پروبینگ کافی نبوده و فشار بیشتری در حین اندازه‌گیریها اعمال شده است. حداکثر نیروی لازم جهت پروبینگ معادل وزن پروب پرپودنتال می‌باشد؛ همچنین با توجه به لزوم طی یک دوره

محسوب می‌گردند و به طور کلی در افرادی که سن آنها بتازگی از مرحله بلوغ گذشته است، هنوز تغییرات سیستم هورمونی تنظیم نشده و این تغییرات می‌تواند به طور خفیفی سیستم ایمنی فرد را درگیر سازد؛ به همین دلیل پاسخگویی بافت پرپودنتال افراد جوانتر می‌تواند تحت تأثیر بازتاب سیستم هورمونی بر روی سیستم ایمنی قرار گیرد و تأخیر در پاسخگویی نسبت به درمانها ایجاد گردد.

با توجه به این که ارزیابیهای مرحله دوم مطالعه حاضر به فاصله شش هفته پس از درمان مرحله اول و پنج هفته پس از مرحله دوم درمان صورت گرفت، بنابراین در مرحله دوم ارزیابیها سیستم ایمنی هومورال دارای وقت کافی برای آماده‌سازی خویش برای پاسخگویی مناسب بوده است؛ بنابراین احتمال می‌رود که این مسأله اشتباهات منجر به پررنگ‌تر شدن پاسخهای افراد جوانتر به درمان آنتی‌بیوتیکی در مقایسه با مکانیکی شده باشد.

در مورد حذف کامل کلونی‌ها متعاقب درمان که از شیوع چندان بالایی (درمقایسه با مطالعاتی که بر روی کلونی‌های A.a صورت گرفته) برخوردار نمی‌باشد، لازم به ذکر است که اگرچه نواحی حذف کامل باکتری در هفته ششم پس از درمان فقط شامل ۶۱/۴٪ کل نواحی بود ولی متوسط جمعیت کلونی در نواحی p.g مثبت نسبت به آغاز درمان بسیار پایین بود؛ اما به هر حال این باکتری با توجه به پاتوژنیسیته و ویرولانسی بسیار بالایی که دارد، با همین تعداد پایین نیز ممکن است در آینده منجر به عود بیماری پرپودنتال گردد؛ مگر این که انواع Non-virulent این باکتری در پاکت‌های مذکور ساکن باشد که متأسفانه در مطالعه حاضر امکانات آزمایشگاهی تشخیص باکتری Virulent-P.g از نوع Non-virulent-P.g موجود نبود.

شاخصهای کلینیکی و بیومتریکی نتایج مطالعه حاضر نشانگر اختلاف قابل ملاحظه‌ای در وضعیت کنترل پلاکی بیماران در بین مرحله قبل از شروع درمان و سه مرحله



این نکته باید بررسی نمود که چه آنتی‌بیوتیکی در کشور ما به نحو مناسب‌تری می‌تواند بر روی این باکتری تأثیر گذارد؛ بنابراین برخی از گزارشات، مهمترین دلیل انتخاب آموکسی‌سیلین-مترونیدازول به عنوان اولین انتخاب دارویی بر علیه P.g موارد زیر می‌باشد (۳، ۵، ۱۳):

- P.g یک باکتری بی‌هوازی و مترونیدازول از جمله آنتی‌بیوتیک‌هایی است که علاوه بر عوارض دارویی قابل تحمل قادر به کنترل رشد این باکتری می‌باشد.

انتخاب آموکسی‌سیلین در کنار مترونیدازول نه به دلیل اثر مستقیم این آنتی‌بیوتیک بر روی باکتری بلکه به دلیل مهار آن در رشد استرپ انترمدیوس که از جمله مهمترین باکتریهای هم‌زیست با P.g می‌باشد.

- هر دو دارو دارای غلظت قابل قبولی در مایع شیار لثه‌ای می‌باشند.

- عوارض هر دو داروی فوق در بدن قابل تحمل است.

- هر دو داروی فوق جزو آنتی‌بیوتیک‌های ارزان قیمت می‌باشند.

در کشور ما بر اساس مطالعاتی که در دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران بر روی دو آنتی‌بیوتیک فوق و چند آنتی‌بیوتیک شایع دیگر که مصرف تجویزی فراوان در سیستم معالجاتی پزشکی ایران دارند، انجام شد، این دو آنتی‌بیوتیک دارای مقاومت باکتریایی نسبت به برخی از سوش‌های انتروکوک‌ها و رادهای انتریک و سودوموناس‌ها می‌باشند و حتی مقاومت شایع برخی از انواع استرپ‌ها نسبت به آموکسی‌سیلین مشاهده شده است (۱۵)؛ به همین دلیل در مطالعه حاضر میزان تأثیر این آنتی‌بیوتیک‌ها در کنترل P.g در مقایسه با درمان غیر جراحی مورد بررسی قرار گرفت؛ البته هنوز به طور دقیق مشخص نیست که P.g مورد کشت از نظر ژنتیکی دقیقاً مشابه سایر سروتیپ‌های کشت داده شده مطالعات قبلی می‌باشد یا خیر. در هر حال به جز در یک مورد و آن هم بیماران گروه ۲۳-۱۸ سال پاسخهای متعاقب درمان

۳۸ الی ۴۲ روزه برای ترمیم کامل بافت همبند نواحی عمقی پاکت، انتظار می‌رود هر نوع پروبینگ، پیش از این موعد به دلیل نفوذ راحت پروب به داخل پاکت منجر به Overestimation کلینیکی پاسخ به درمان گردد؛ زیرا تا قبل از این موعد هنوز بافت دیواره پاکت قوام مناسب و Shrinkage لازم را پیدا نمی‌نماید.

در هفته ششم پس از آغاز درمان به طور قابل ملاحظه‌ای شاخص PPD کاهش یافت. این کاهش تا سه ماه پس از آغاز درمان نیز همچنان مشهود بود؛ البته از هفته ششم تا ماه سوم افزایش ایجاد شده در عمق پاکت از نظر آماری معنی‌دار نبود؛ نکته جالب آن که مثبت شدن کولونی‌های باکتریایی در تعداد زیادی از پاکت‌هایی هم که دارای عمق کمتر از ۵ میلیمتر و در محدوده ۴-۵ میلیمتر بودند، اتفاق افتاد. این یافته در مغایرت کامل با یافته‌هایی است که دلالت بر زیست باکتری در عمق‌های بیشتر از ۵ میلیمتر دارند. اگر چه Count باکتری در عمق‌های ۴ میلیمتر بسیار پایین‌تر بود ولی منفی نیز نبود.

به طور کلی یافته‌های BOP و کشت میکروبی نسبت به عمق پاکت و کشت میکروبی بیشتر با یکدیگر همخوانی و انطباق داشتند؛ بدین معنی که حتی در پاکت‌های ۴-۵ میلیمتر که توقع مثبت شدن P.g را نداشتیم، کشت این باکتری مثبت گردید.

نتایج فوق نشان می‌دهد که در ماه سوم پس از آغاز درمان، شاخص BOP تحت تأثیر افزایش مجدد کولونی‌های P.g قرار گرفت اما عمق پاکت از نظر آماری افزایش شدید و مشخص پیدا نکرد.

مطالعات قدیمی‌تر نشان می‌دهند که به دلیل قدرت تهاجم بالای P.g به سمیتوم نکروتیک و بخصوص سلول‌های اپی‌تلیایی بافت همبند، گاهی حذف کامل این باکتری فقط توسط درمان غیر جراحی مکانیکی امکان‌پذیر نمی‌باشد و استفاده از آنتی‌بیوتیک ضروری است. با توجه به

پاکت عمیق نمونه برداری شود، تا امکان کشت باکتری فراهم آید (روش Mombelli) (۷)؛ در حالی که در مطالعه حاضر با تغییراتی که در محیط کشت داده شد، فقط محتویات دو مخروط کاغذی از یک پاکت عمیق نیز توانست در رشد باکتری P.g موثر باشد. اگر چه این نکته در مورد برخی از بیماران عملی نشد اما در بیشتر موارد عملی بود؛ بنابراین با این روش دو گام مهم در راه کمک به مطالعات تحقیقاتی درباره باکتری P.g برداشته شد:

۱- دستیابی به روش کشتی که نیاز به نمونه‌های گرفته شده کمتری از بیمار دارد.

۲- امکان برآورد دقیقتر از وضعیت میکروبیولوژیکی دو پاکت به طور جداگانه

با توجه به این که روش کشت باکتری نسبت به سایر روشهای تشخیص میکروبیولوژیکی اعم از DNA Prob و PCR و روشهای آنزیماتیک از حساسیت بالاتری برخوردار است (زیرا در سایر روشها ردپای باکتری را دنبال می‌کنیم و خود باکتری مشاهده نمی‌شود، اما در روش کشت به طور مستقیم باکتری مشاهده می‌شود) و به عنوان Gold Standard در تعیین کارایی روشهای تشخیصی میکروبی جدید به کار می‌رود، بنابراین با روش کشت حساس‌تر و دقیق‌تر گامی ارزنده در کمک به تحقیقات و تشخیصات میکروبیولوژیکی P.g و سایر باکتری‌های بی‌هوازی در داخل کشور برداشته شد و با تطبیق این یافته‌های میکروبیولوژیکی با شرایط بالینی بیمار می‌توان به خط مشی درمانی صحیح و لازم دست یافت.

مکانیکی از تغییراتی که متعاقب آنتی‌بیوتیک ایجاد شده بود، قویتر بودند.

در نهایت با توجه به تمامی موارد ذکر شده و نیز با توجه به عدم توانایی افراد حساس به پنی‌سیلین در استفاده از رژیم آنتی‌بیوتیکی فوق، پیشنهاد می‌گردد در مطالعات آینده جایگزین آنتی‌بیوتیکی مناسب‌تری به جای این رژیم تجویز شود تا بیماران به جای استفاده از دو نوع دارو، از یک دارو استفاده نمایند و پاسخهای درمانی بهتری نیز دریافت کنند.

اگرچه دستیابی به یک Threshold مشخص میکروبیولوژیکی هماهنگ با شاخصهای بالینی در تعریف Active Site‌های آلوده به P.g از اهداف مطالعه حاضر نبود، تا حدودی ارتباط آماری معنی‌داری بین تمامی شاخصهای میکروبیولوژیکی و بالینی برقرار شد؛ اما متأسفانه به دلیل عدم امکانات آزمایشهای ایمونولوژیکی و آنزیماتیک Immunohistochemistry که لازمه تعیین دقیق‌تر

Active Site‌ها می‌باشد، در حال حاضر نمی‌توانیم با قطعیت بر یافته‌های خود پافشاری کنیم.

امید است در مطالعات آینده به این موضوع پرداخته شود تا یک Threshold دقیق برای Active Site‌های این باکتری به دست آید.

یک بُعد اهمیت مطالعه حاضر مربوط به روش کشت باکتری P.g می‌باشد؛ زیرا در موفقترین روش متداول کشت باکتری تا به حال، حداقل می‌بایست از مجموعه محتویات سه مخروط کاغذی دو پاکت عمیق یا دو مخروط کاغذی از چهار

## منابع:

- 1- Sbordone L, Ramaglia L, Gulletta E, Iacono V. Recolonization of the subgingival microflora after scaling and root planing in human periodontitis. *J Periodontol* 1990; 61(9):579-84.
- 2- van Winkelhoff AJ, van der Velden U, de Graaff J. Microbial succession in recolonizing deep periodontal pockets after a single course of supra- and subgingival debridement. *J Clin Periodontol*. 1988;15(2):116-22.
- 3- Sigusch B, Beier M, Klinger G, Pfister W, Glockmann E. A 2-step non-surgical procedure and systemic antibiotics in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *J Periodontol*. 2001; 72(3):275-83.
- 4- Christersson L, Asikainen G, Flemming W. The use of Metronidazol- Amoxicilline in treatment of advanced

periodontitis. J Periodontol 1998; 4: 353.

5- Drisko CH. Non-surgical pocket therapy: pharmacotherapeutics. Ann Periodontol. 1996; 1(1): 491-566.

6- Gordon J, Walker C, Lamster I, West T, Socransky S, Seiger M, Fasciano R. Efficacy of clindamycin hydrochloride in refractory periodontitis. 12-month results. J Periodontol. 1985; 56 (11 Suppl):75-80.

7- Lundstrom A, Johansson LA, Hamp SE. Effect of combined systemic antimicrobial therapy and mechanical plaque control in patients with recurrent periodontal disease. J Clin Periodontol. 1984;11(5):321-30.

8- Amano A, Kishima T, Akiyama S, Nakagawa I, Hamada S, Morisaki I. Relationship of periodontopathic bacteria with early-onset periodontitis in Down's syndrome. J Periodontol. 2001; 72(3):368-73.

9- Haffajee AD, Dibart S, Kent RL Jr, Socransky SS. Factors associated with different responses to periodontal therapy. J Clin Periodontol. 1995; 22(8):628-36.

10- Cugini MA, Haffajee AD, Smith C, Kent RL Jr, Socransky SS. The effect of scaling and root planing on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases: 12-month results. J Clin Periodontol. 2000; 27(1):30-6.

11- Booth V, Ashley FP, Lehner T. Passive immunization with monoclonal antibodies against Porphyromonas gingivalis in patients with periodontitis. Infect Immun 1996; 64(2): 422-7.

12- Johnson V, Johnson BD, Sims TJ, Whitney CW, Moncla BJ, Engel LD, et al. Effects of treatment on antibody titer to Porphyromonas gingivalis in gingival crevicular fluid of patients with rapidly progressive periodontitis. J Periodontol. 1993; 64(6):559-65.

13- Byron A, Sbordone LK. A microbiota associated with refractory periodontitis. Prevalence and Antibiotic susceptibility. J Periodontol 1999; 2: 19 (Abstract).

14- Renvert S, Wikstrom M, Dahlen G, Slots J, Egelberg J. Effect of root debridement on the elimination of Actinobacillus actinomycetemcomitans and Bacteroides gingivalis from periodontal pockets. J Clin Periodontol. 1990; 17 (6): 345-50.

۱۵- محلوجی، فرخنده؛ شتابی، کامبیز. بررسی میزان شیوع مقاومت سه نوع استرپتوکوک‌های عامل سرماخوردگی عفونی در ایران نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های آموکسی‌سیلین، پنی‌سیلین، اریترومایسین، مترونیدازول، کوتریموکسازول در بیماران مراجعه‌کننده به بخش بیماریهای عفونی بیمارستان حضرت رسول اکرم در سال ۸۱. دانشگاه علوم پزشکی ایران. شماره ثبت ۳۰۱۵۲.