

## بررسی کارآیی یک نوع ژل مترونیدازول ۲۵٪ در درمان جراحیهای پریودنتیت

### پیشرفته مزمن

دکتر عباس کمالی\* - دکتر علی انصاری\*\* - دکتر فاطمه اعزب دختران\*\*\*

\*- استادیار گروه آموزشی پریودنتیکس دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان.

\*\* - استادیار دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی کرمان.

\*\*\* - پزشک عمومی.

### چکیده

**زمینه و هدف:** به علت تنوع میکروبی بیماریهای پریودنتال می‌بایست از داروهای مختلفی جهت درمان استفاده کرد. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر مترونیدازول ۲۵٪ ساخت دانشکده داروسازی کرمان، در درمان پریودنتیت مزمن پیشرفته است. این دارو در زمان انجام جراحی پریودنتال به کار گرفته شد.

**روش بررسی:** نوع مطالعه به شکل آزمایشی کلینیکی و دو سو کور صورت پذیرفت. ۳۳ بیمار، مبتلا به پریودنتیت مزمن پیشرفته انتخاب شدند. طیف سنی آنها ۳۷-۴۲ سال و فاقد بیماریهای سیستمیک بودند. سمت شاهد و تجربی به صورت اتفاقی انتخاب می‌گردید. پس از انجام مرحله اول درمان، در صورت وجود عمق پاکت ۷-۸ میلی‌متر، تقریباً به صورت قرینه در دو طرف دهان، اقدام به جراحی فلپ از نوع Widman تغییر یافته می‌شد. قبل از بخیه محل پاکت گروه تجربی، از ژل استفاده می‌گردید. سپس بیمار بدون تجویز داروی آنتی‌بیوتیک و تنها با مسکن و استفاده از سرم فیزیولوژی مرخص می‌شد. پس از یک هفته بخیه‌ها کشیده و ۵-۶ ماه بعد، عمق پاکت‌ها، مجدداً ثبت می‌گشت. نهایتاً، نتایج حاصله، توسط آزمون آماری paired t بررسی گردید.

**یافته‌ها:** نتایج حاصله از کاهش عمق پاکت، در دو گروه بررسی شد. میانگین کاهش عمق پاکت در گروه شاهد، ۵/۰۳ میلی‌متر و در گروه تجربی، ۵/۲۱ میلی‌متر بود. جهت انجام آزمون بین گروهی تفاوت عمق پاکت بین دو گروه محاسبه شده (۰/۱۸ میلی‌متر)، که آن با  $P < ۰/۰۲$  معنی‌دار گزارش گردید.

**نتیجه‌گیری:** تفاوت اندکی در کاهش عمق پاکت، در دو گروه مشاهده شد. گرچه در پریودنتیت‌های مقاوم به درمان، استفاده بدون جراحی و فقط موضعی این ژل کاملاً مفید بوده است.

**کلید واژه‌ها:** ژل مترونیدازول ۲۵٪ - فلپ - پریودنتیت مزمن - عمق پاکت

وصول مقاله: ۸۳/۲/۳۱ اصلاح نهایی: ۸۳/۱۰/۱۶ پذیرش مقاله: ۸۳/۱۱/۲۹

نویسنده مسئول: گروه آموزشی پریودنتیکس دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان Dra-kamali@yahoo.com

### مقدمه

توجه به میکروبیال بودن بیماری، راههای مکانیکال و شیمیایی (دارویی) تاکنون، به عنوان راههای اصلی درمان به کار رفته است. به علت تنوع میکروبی می‌بایست از داروهای متعددی جهت درمان استفاده شود. از طرفی اغلب داروهای موجود

بیماریهای نسوج نگهدارنده دندان عمدتاً به علت عملکرد میکروارگانیسم‌های بی‌هوازی می‌باشد. شیوع بالای این بیماری (صد درصد در سن میانسالی) می‌تواند منجر به از دست دادن دندان و مشکلات روحی و جسمی متعاقب آن گردد. با

یک کمپانی سوئدی از ژل موضعی ۲۵٪ مترونیدازول Elyzol استفاده کرد. تأثیر این دارو بر روی کاهش پلاک و خصوصاً کاهش خونریزی مورد توجه قرار گرفته است. (۵) کلیه داروهای فوق به لحاظ نظری می‌بایست تأثیرات فوق‌العاده‌ای داشته باشند ولی در عمل دارای تأثیرات کمی می‌باشند. در این بحث، سعی گردید علل احتمالی کمی تأثیر داروهای فوق بیان شود.

در مطالعه اخیر سعی شد کاربرد موضعی ژل مترونیدازول ۲۵٪، ساخت دانشکده داروسازی کرمان به همراه جراحی لثه (ویدمن تغییر یافته) بررسی گردد. پس از فرمولاسیون دقیق که حدود دو سال طول کشید و کسب اجازه از دانشکده داروسازی به کار گرفته شد.

### روش بررسی

این مطالعه به صورت آزمایشی کلینیکی دو سوکور، انتخاب نمونه به صورت اتفاقی و مستمر صورت گرفت. طی این مطالعه ۳۳ بیمار مرد یا زن مبتلا به پریودنتیت مزمن پیشرفته انتخاب شدند. طیف سنی بیماران ۳۷-۴۲ سال و از اهالی شهر کرمان بودند. افراد و دندانهای مورد نظر خصوصیات زیر را دارا بودند:

- ۱- افراد بیماری سیستمیک نداشتند.
- ۲- دندانهای موردنظر هیچ نوع ترمیمی، در ناحیه طوق نداشتند.
- ۳- بیماران ضایعات قریبه با عمق پاکت ۷-۸ میلی‌متر در دو طرف دهان داشتند.

داروی مورد استفاده در این بررسی، ژل مترونیدازول ۲۵٪ است که بر روی بسیاری از میکروارگانیسم‌های بی‌هوازی مثل پورفیروموناتس ژینژیوالیس، فوزوباکتریوم نوکلئاتوم، باکتریویداها و کلسیتریدیوم اثر باکتریسیدال دارد. ژل مترونیدازول به عنوان یک فرمولاسیون با آزاد کردن

تجویز سیستمیک آنها دارای عوارض فراوان است. به علاوه اینکه غلظت آنها در محیط پاتولوژیک لثه (پاکت پریودنتال) اندک می‌باشد. لذا محققان در سالهای اخیر، اقدام به ساخت داروهایی کرده‌اند که به صورت موضعی در پاکت قرار می‌دهند تا علاوه بر جلوگیری از عوارض سمی آنها، این داروها در غلظتهای چند صد برابر ایجاد شوند. (۱-۳)

جهت استفاده موضعی از داروهای آنتی‌بیوتیک، سه دارو مورد استفاده قرار گرفته است که شامل مترونیدازول، کلرهگزیدین و تتراسیکلین می‌باشد. مترونیدازول از ترکیبات نیترومیدازول بوده که جهت درمان عفونت پروتوزا استفاده می‌شود، این دارو تأثیر باکتری‌سیدال بر روی بسیاری از باکتری‌های بی‌هوازی داشته است. در حال حاضر به صورت انفرادی یا ترکیبی با سایر آنتی‌بیوتیک‌ها خصوصاً آموکسی‌سیلین در درمان انواع پریودنتیت‌ها کاربرد دارد. پریودنتیت‌های مهاجم توسط داروهای آموکسی‌سیلین و مترونیدازول، سرکوب شده و حتی با سیل A. a غیرفعال می‌گردد. محدودیت در تجویز سیستمیک آنتی‌بیوتیک‌ها و کم‌تأثیر بودن تجویز به شکل دهان‌شویه و شستشوی زیرلثه‌ای آنتی‌بیوتیک‌ها، سبب شد داروهای نام برده، با تکنولوژی آزادسازی آرام و کنترل شده به بازار عرضه گردد. فیبرهای حاوی تتراسیکلین که از جنس Ethylene Vinyl Acetate بود، توسط یک کمپانی آمریکایی تولید شد. این دارو غلظت هزار و سیصد میکروگرم در میلی‌لیتر را در محیط پاکت می‌دهد که غلظت ۳۲-۶۴ میکروگرم برای کشتن پاتوژن‌ها کافی است، نکته دیگر اینکه غلظت تجویز سیستمیک دارو در پاکت ۴-۸ میکروگرم می‌باشد. پس به لحاظ نظری تجویز موضعی آن بسیار عالی است. (۴) شرکتهای دیگر از ژل داکسی‌سیکلین ۱۰٪، (Atridox) و مینوسیکلین ۲٪، (Dentamycine) استفاده کردند. (۵)

در دو گروه تجربی و شاهد محاسبه شد. میانگین کاهش عمق پاکت، در گروه شاهد ۵/۰۳ میلی متر و در گروه تجربی ۵/۲۱ میلی متر بود. جهت انجام آزمون بین گروهی، تفاوت عمق پاکت، بین دو گروه (۰/۱۸ میلی متر با انحراف معیار ۰/۳۹) محاسبه شد.

مقدار بدست آمده با استفاده از آزمون آماری paired t بررسی گردید که در سطح اطمینان آماری ( $P < 0.02$ ) این اختلاف معنی دار گزارش شد.

جدول ۱: تعداد بیمار و میانگین کاهش عمق پاکت و انحراف معیار و خطای معیار

| گروه  | تعداد | میانگین | انحراف معیار | خطای معیار |
|-------|-------|---------|--------------|------------|
| شاهد  | ۳۳    | ۵/۰۳    | ۰/۵۹         | ۰/۱۰       |
| تجربی | ۳۳    | ۵/۲۱    | ۰/۵۵         | ۹/۴۹       |

### بحث

امروزه روشهای جدیدی شیمی درمانی به کمک روشهای درمانی استاندارد آمده است. در سالهای اخیر بیماری زایی میکروب های بی هوای در ایجاد بیماریهای پرپودنتال اثبات شده و در نتیجه کاربرد داروهای مؤثر بر آن خصوصاً مترونیدازول، مورد بحث و تحقیق قرار گرفته است. دانشمندان روشهای جدیدی را ارائه داده اند که غلظت بسیار بالای دارویی را در داخل پاکت پرپودنتال با عوارض جانبی اندک ایجاد می کند که تحت عنوان سیستم آزادکننده موضعی بیان می شود. در مطالعه حاضر جهت آزدسازی آرام مترونیدازول، از پایه ژل استفاده شد. نتایج حاصله از این مطالعه نشان داد که استفاده آن دارو، به همراه فلپ تغییر یافته Widman در درمان پرپودنتیت مزمن قابل ملاحظه می باشد.

در سال ۱۹۹۲، Stoltze K (۶) در مورد جذب سیستمیک مترونیدازول با غلظت ۲۵٪ مطالعه ای انجام داد و به این نتیجه

کنترل شده جهت درمان بیماری پرپودنتال ارائه گردیده است. جهت از بین بردن تلخی مترونیدازول در دهان از ملح بنزوات مترونیدازول استفاده شد. جهت اندازه گیری عمق پاکت از پروب استاندارد ویلیام استفاده گردید. محل ورود پروب از محل تماس دو سطح مزایال و فاشیال، که توسط فرز ظریف نشان گذاری شده بود، استفاده گردید. اطلاعات اولیه، که شامل میزان عمق پاکت بود اندازه گیری شد و در فرم اطلاعاتی ثبت گردید (جدول ۱). سمت شاهد و تجربی به صورت اتفاقی انتخاب می گردید. سپس بیمار تحت بی حسی موضعی با لیدوکائین ۲٪ قرار گرفت و جراحی فلپ لثه ای نوع تغییر یافته ویدمن داده شد. پس از جراحی و قبل از انجام بخیه در سمت تجربی ژل مترونیدازول ۲۵٪ به مدت پنج دقیقه و در سمت شاهد پایه ژل فوق به صورت کاملاً ایزوله از دهان، قرار داده می شد. پاکت های تحت درمان کاملاً پر شده تا حدی که در ناحیه لثه ژل مترونیدازول دیده شود، سپس بدون شستشوی محل آنجا بخیه زده شد. بیمار فقط با تجویز داروی مسکن استامینوفن کدیین و دهان شویه سرم فیزیولوژی مرخص می گردید. بیمار تا دو ساعت بعد از تجویز ژل نباید چیزی می خورد و می نوشید. یک هفته بعد بخیه ها کشیده شده و ۵-۶ ماه بعد بیمار جهت بررسی مجدد عمق پاکت ها مراجعه کرد. فواصل بین جراحی سمت تجربی و شاهد یک هفته بود. فرد جراحی کننده در هر دو گروه شاهد و تجربی یک نفر انتخاب گردید. اطلاعات ثانویه که شامل اندازه گیری عمق پاکت در ناحیه مزایال دندان شش بود در گروه شاهد و تجربی ثبت گردید. نهایتاً از آزمون آماری paired t جهت بررسی نتایج حاصله، استفاده شد.

### یافته ها

اطلاعات ثانویه و اولیه بررسی گردید. کاهش عمق پاکت

باشد. نتایج این بررسی با نتیجه حاصله از مطالعه حاضر دارای تفاوت بود، شاید علت این امر عدم انجام جراحی در تحقیق قبلی و محدود بودن آن به جرم‌گیری باشد. Loesche در سالهای ۱۹۸۲ (۱۰)، ۱۹۸۴ (۱۱) و ۱۹۸۷ (۱۲) نشان دادند که در بیماران مبتلا به پریودنتیت پیشرفته بزرگسالان (مزم)، تجویز سیستمیک به تنهایی یا به همراه جرم‌گیری، کاهش قابل توجه عمق پاکت و بهبود سطح چسبندگی را به دنبال داشته است. همین نتیجه طی مطالعات Lindhe (۱۳) در سال ۱۹۷۹ و Lekovic (۱۴) در سال ۱۹۸۳ مشاهده شد. به طور کلی مطالعات فوق و مشابه آن به تأثیر بهتر مترونیدازول در درمانهای ترکیبی مثل جرم‌گیری و یا جراحی تأکید داشته و کمتر به شیمی درمانی تنها (تک درمانی) معتقد می‌باشند. در نقد موارد بالا، باید بیان داشت غلظت سرمی مترونیدازول در تجویز سیستمیک برابر غلظت دارو در مایع لثه‌ای است که با این وجود، نتایج خوبی گزارش شده است.

پس به لحاظ قانونی اگر غلظت دارو در محیط پاتولوژیک پاکت خیلی بیشتر شود (تا چندصد برابر)، احتمال موفقیت درمان بیشتر می‌باشد که این امر از استفاده موضعی مترونیدازول حمایت می‌کند. Pavicic (۱۵) در سال ۱۹۹۱ نشان داد که بعد از جراحی و تجویز آموکسی‌سیلین و مترونیدازول با سیل A.a اکتینوباسیلوس اکتینومایستم کومیتانس حذف گردیده است، در صورتی که جراحی به تنهایی قادر به حذف این باسیل نمی‌باشد. مطالعه بسیار جالبی توسط Bechal و Joyston صورت گرفت و آنها نشان دادند که در پاکت‌های با عمق کمتر از چهار میلی‌متر، تجویز مترونیدازول موضعی تأثیر قابل ملاحظه‌ای نسبت به درمانهای معمول ندارند ولی در عمق بیشتر، تجویز این دارو به درمانهای استاندارد، سبب بهبود نتیجه درمان شده است. Sterry (۱۶) - ۱۷) در سال ۱۹۸۵ و Dolby & Mamood در سال ۱۹۸۷

رسید که جذب سیستمیک ژل فوق کمتر از مصرف یک قرص مترونیدازول خوراکی است. کارخانه Dumex سوئدی در سال ۱۹۹۲ ژل مترونیدازول ۲۵٪ را ساخته و تحت عنوان Elyzol به بازار عرضه کرده است. Pedrazzoli (۷) در سال ۱۹۹۲ اثرات کلینیکی و میکروبیولوژیکی موضعی این ژل را با جرم‌گیری معمولی در درمان پریودنتیت بزرگسالان مقایسه کرد و به این نتیجه رسید که کاربرد ژل مترونیدازول به تنهایی به اندازه جرم‌گیری می‌باشد، زیرا کاهش عمق پاکت و خونریزی و کاهش میکروب‌های Prevotella Intermedia اسپروکت‌ها را مشاهده کرد. Hitzig (۸) در سال ۱۹۹۶ اثر ژل ۲۵٪ مترونیدازول را با جرم‌گیری زیرلثه‌ای در درمان پریودنتیت بزرگسالان مقایسه کرد و از لحاظ کلینیکال مشخص کرد که عمق پاکت و خونریزی در هر دو گروه کاهش قابل ملاحظه‌ای داشته است. در نقد این دو تحقیق باید گفت از آنجایی که که مطالعه کلینیکال و میکروبیولوژیکال بوده مطالعه قابل توجه‌ای می‌باشد و با توجه به شیوع بالای پریودنتیت مزمن در بیمارانی که نتوان از جرم‌گیری و سایر روشهای استاندارد استفاده کرد می‌توان استفاده از ژل را جایگزین کرد.

در مطالعه دیگری که در دانشگاه تهران در سال ۱۳۷۴ بر روی ۱۴ بیمار به پریودنتیت بزرگسالان صورت گرفت، یک سمت دهان به عنوان گروه شاهد و سمت دیگر گروه تجربی محسوب شد. در گروه شاهد فقط جرم‌گیری زیرلثه‌ای به عمل آمد ولی در گروه تجربی علاوه بر آن از ژل مترونیدازول ۲۵٪ نیز استفاده شد. پس از چهار هفته میزان عمق پاکت و خونریزی بررسی شد. نتایج این مطالعه تفاوت قابل ملاحظه‌ای را بین دو گروه مورد مطالعه نشان نمی‌داد. (۹)

در نقد این، مطالعه باید بیان کرد هر دو گروه شاهد و تجربی، در دهان یک فرد بوده است که منجر به حذف بسیاری از متغیرهای مداخله‌گر می‌شود، پس مطالعه دقیقی می‌تواند

موضعی مترونیدازول اهمیت فراوانی دارد. با کاربرد ژل ساخت ایران به همراه درمان جرم‌گیری و کورتاژ لثه (چل چند روز بعد استفاده شد)، در بیماران مبتلا به پریودنتیت مقاوم (Refractory) نتیجه عالی مشاهده گردید، ولی با توجه به تعداد محدود این بیماران امکان بررسی آماری آنها به صورت گسترده وجود نداشت.

### نتیجه‌گیری

با اینکه کاربرد ژل مترونیدازول به لحاظ نظری مفید می‌باشد و در این مطالعه نتیجه نسبتاً خوبی حاصل نشد ولی تاریخچه نتایج متناقضی را نشان می‌دهد، پس توصیه می‌شود تحقیقات بیشتری در این زمینه صورت پذیرد، خصوصاً نگراننده، توصیه به استفاده بدون جراحی، ژل فوق در پریودنتیت مقاوم به درمان می‌نماید. بدین صورت که نواحی محدود از دهان که دارای پریودنتیت مقاوم هستند را مشخص کرده، توسط سرنگ یا هر وسیله انتقال دهنده دیگر، ژل مترونیدازول به پاکت انتقال داده شود. در صورت لزوم می‌توان این کار را تکرار کرد که در این حالت نتیجه بسیار عالی خواهد شد.

### تشکر و قدردانی

با تشکر و قدردانی از دانشکده داروسازی کرمان که در ساخت دارو نهایت همکاری را مبذول داشتند.

اثرات درمانی قابل توجهی را بعد از مصرف مترونیدازول موضعی به همراه کورتاژ و جراحی فلپ تغییر یافته Widman در مقایسه با پلاسبو بدست نیاوردند. در نقد این مسئله باید گفت غلظت داروی تجویز شده و نوع پریودنتیت اهمیت دارد که متأسفانه در مقاله اشاره نشده است. در صورت یکسان بودن شرایط مطالعه در گروه‌های فوق، این نتیجه با نتیجه حاصل از مطالعه حاضر اختلاف دارد و بنابراین پیشنهاد می‌شود تحقیقات بیشتری در این زمینه به عمل آید. در رابطه با تأثیر ژل مترونیدازول ۲۵٪ بر روی میکروب‌های مهم عامل پریودنتیت سریعاً پیشرونده نظیر *Prevotella intermedia*، *Porphyromonas Gingivalis* و فوزوباکتریوم نوکلئاتوم تحقیقی توسط Stoltze (۶) در ۱۹۹۲ و Yilmaz (۱۸) در سال ۱۹۹۶ صورت گرفت و آنها کاهش میکروارگانیزم‌های فوق را در تجویز سیستمیک و موضعی نشان دادند. در پریودنتیت‌های آرام پیشرونده، تأثیر داروهای فوق بیشتر بر روی میکروب‌های کاپنوفیلیک بوده است.

Needleman در سال ۲۰۰۰ تحقیقی شبیه بررسی حاضر انجام دادند. ایشان به همراه فلپ تغییر یافته Widman در پریودنتیت بزرگسالان پیشرفته، از ژل مترونیدازول ۲۵٪ استفاده کردند ولی در گروه شاهد هیچ دارویی استفاده نشد. نتیجه درمانی در دو گروه تفاوت قابل ملاحظه‌ای را نشان نمی‌داد. (۱۹)، البته لازم به تذکر است که به احتمال زیاد، نوع پریودنتیت (در واقع نوع فلو میکروبی پاتوژن) در میزان اثر ژل

### REFERENCES

1. Caranza FA, Newman MG. Clinical periodontology, 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia; W.B Saunders Co; 1996,160.
2. Kudhart A. Local Metronidazol application in maintenance clinical and microbiological. J Periodontol 1998;11:48.
3. Loesche WJ. Metronidazole in periodontitis clinical and bacteriological results after 15 to 30 weeks. J Periodontol 1984;55:325.
4. Tonetti M, Cugini AM, Goodson JM. Zero order delivery with periodontal placement of tetracycline loaded ethylene vinyl acetate fibers. J Perio Rest 1990;25:243.

5. Carranza FA, Newman MG, Takei HH. Clinical Periodontology. 9th ed. USA: W.B. Saunders Co; 2002,682-5.
6. Stolze K, Stellfeld M. Systemic absorption of metronidazole after application of a 25% metronidazole dental gel. J Clin Periodontal 1992;19:693-697.
7. Pedrazzoli V, Karring T. Comparative clinical and microbiological effects of topical subgingival application of metronidazole dental gel and scaling in the treatment of adult periodontitis. J Clin Periodontal 1992;19:715.
8. Hizig C, Charbit Y. Topical metronidazole as an adjunct to subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. J Clin Periodontal 1994;21:146-151.
۹. اطمینانی قوجانی، مرجانه. کاربرد موضعی ژل مترونیدازول در درمان پاکت‌های پریودنتال. مجله دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران ۱۳۷۴؛ ۳: ۱۲.
10. Loesche WJ, Marrison E, Sysed S. Clinical results following metronidazole or placebo treatment in advanced periodontal disease. J Dent Res 1982;61:274.
11. Loesche WJ. Metronidazole in periodontitis clinical and bacteriological results after 15 to 30 weeks. J Periodontol 1984;55:325.
12. Loesche WJ. Treatment of periodontal infections due to anaerobic bacteria with short term treatment with metronidazole. J Clin Periodontol 1987;8:23-44.
13. Lindhe J, Heiji L. Local tetracycline delivery using hollow fiber devices in periodontal therapy. J Clin Periodontal 1979;6:141-149.
14. Lekovic V, Kenney EB, Carranza. The effect of metronidazole on human periodontal disease. J Periodontal 1983;45:476-480.
15. Pevicic MJ, Van Winkell hof AJ, Graff. Synergistic effects between amoxicillin, metronidazole and its hydroxy-metabolite against a. Actinobacillus actinomycetem comitans. Antimicrobial Agent Chemother J 1991;35:961-966.
16. Joyston BSFC, Samles R, Duckworth. Effect of metronidazole on chronic periodontal disease in subject using a topically applied chlorhexidine gel. J Clin Periodontal 1984;11:53-62.
17. Sterry KA, Langeoudi M. Metronidazole as in adjacent to periodontal therapy with subgingival curettage. Br Dent J 1985;158:160-178.
18. Yilmaz S, Kuru B. A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazole delivery in early onset periodontitis. J Marmara Univ Dent Sfac 1996;2:500-509.
19. Needleman JG, Moles Dr, Collins AM, Moles DR. Periodontal flap surgery with 25% metronidazole gel. J Clin Periodontal 2000;27(3):187-192.