

ارزیابی کارایی بالینی دو برنامه‌ی دارویی داکسی‌سایکلین با اندازه‌ی پایین در مهار بیماری پرودنتیت مزمن

اردشیر لفظی*، رضا عمید**

* استاد گروه آموزشی پرودنتیکس دانشکده‌ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز
** استادیار گروه آموزشی پرودنتیکس دانشکده‌ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شیراز

چکیده

بیان مساله: ناکارایی کامل روش جرم‌گیری و تسطیح ریشه‌ها در مهار روند بیماری‌های پرودنتال به گسترش روش‌های نوین دیگر، همچون بهبود شرایط میزبان با به کارگیری داروهای سیستمیک منجر شده است. **هدف:** این بررسی به منظور ارزیابی یک روش درمان کمکی موثر برای توقف روند تخریب بافتی به کمک عوامل تنظیم‌کننده‌ی پاسخ میزبان، در بیماری‌های پرودنتال انجام گرفته است.

مواد روش: شماره 15 بیمار، در سه گروه درمانی، به روش تصادفی بخش شدند: گروه دارونما (جرم‌گیری + کپسول‌های دارونما دوبار در روز)، گروه آزمایشی برنامه‌ی مداوم (جرم‌گیری + کپسول‌های 20 میلی‌گرم داکسی‌سایکلین دوبار در روز به مدت شش ماه) و گروه آزمایشی برنامه‌ی متناوب (جرم‌گیری + کپسول‌های داکسی‌سایکلین دوبار در روز در دو ماه نخست و دو ماه سوم). شاخص‌های سلامت لثه‌ای شامل مهار پلاک، عمق نفوذ پروب (PD)، سطح اتصال بالینی (CAL) و شاخص لثه‌ای (MGI) پیش از آغاز درمان، یک ماه و شش ماه پس از پایان درمان اندازه‌گیری شدند. در صورت توزیع معمولی، از تحلیل واریانس یک سویه (One-way ANOVA) و در غیر آن صورت، از شیوه‌ی کروسکال-والیس (Kruskal-Wallis) برای مقایسه استفاده گردید.

یافته‌ها: میزان کاهش عمق نفوذ پروب در هر دو گروه آزمایشی نسبت به گروه دارونما معنادار بود ($p < 0/01$). عمق نفوذ پروب در ماه نخست و ششم پس از درمان نسبت به آغاز درمان کاهشی آشکار نشان می‌داد. در پاکت‌های بیشتر از 5 میلی‌متر نیز، برنامه‌ی دارویی مداوم سبب کاهش چشمگیر در عمق پاکت شد (از 405 به 2/06 میلی‌متر)، که نسبت به دو گروه دیگر معنادار بود.

نتیجه‌گیری: با توجه به محدودیت‌های این مطالعه نتایج نشان داد، که افزودن برنامه‌ی دارویی مداوم و متناوب داکسی‌سایکلین با اندازه‌ی پایین به روش جرم‌گیری باعث بهبود بیشتر در شاخص‌های بالینی سلامت بافت لثه‌ای، حتی در بیماران با سطح بهداشت دهانی نه چندان مطلوب می‌گردد.

واژگان کلیدی: پرودنتیت مزمن، پادزیست، داکسی‌سایکلین، درمان کمکی

تاریخ پذیرش مقاله: 86/9/19

تاریخ دریافت مقاله: 86/2/19

مجله دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز 1387؛ دوره‌ی نهم، شماره‌ی یک: صفحه‌ی 1 تا 12

نویسنده‌ی مسوول مکاتبات: رضا عمید. شیراز - دانشکده‌ی دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز - گروه آموزشی پرودنتولوژی

تلفن: 0711-6263193-4 پست الکترونیک: amidr@sums.ac.ir

درآمد

پریودنتیت مزمن، که شایع‌ترین گونه‌ی تخریب بافت‌های نگاهدارنده‌ی دندان در انسان است، حاصل افزایش شمار باکتری‌های بیماریزا و فرآورده‌های ویرانگر آنها، تحریک سلول‌های التهابی میزبان و در نتیجه، آزاد شدن آنزیم‌های از میان برنده‌ی ماده‌ی بیرون سلولی از سلول‌های مهاجم و نیز، سلول‌های دفاعی میزبان است. این آنزیم‌ها را در یک اصطلاح کلی ماتریکس متالوپروتئیناز (Matrix Metalloproteinases (MMPs) نام نهاده‌اند⁽¹⁾.

یک راه کلی در درمان این بیماری، کاهش شمار باکتری‌های بیماریزا و ایجاد شرایطی، چون کاهش عمق پاکت‌های پریودنتال برای تغییر محیط زندگی و افزایش نسبت باکتری‌های سازگار در محیط دهان است. برای کاهش عوامل بیماریزا، سال‌هاست که از جرم‌گیری و صاف کردن سطوح دندان (Scaling & Root planing (SRP)) استفاده می‌شود. با این روش می‌توان شمار اسپیروکت‌ها و باسیل‌های متحرک را کاهش و شمار کوکسی‌ها و باسیل‌های غیر متحرک را افزایش داده و محیط میکروبی زیر لثه‌ای را به سوی باکتری‌های سازگار با بافت کشاند^(2 و 3). جرم‌گیری و صاف کردن محیط دندان می‌تواند سطح اتصال بالینی را در طی بیماری پریودنتال نگهداشته و از دست دادن سطح اتصال (Loss of attachment) را، حتی در افراد با بهداشت کمتر از اندازه‌ی استاندارد به تعویق اندازد⁽⁴⁾. از دست دادن دندان‌ها بر اثر تخریب استخوان را تا 58 درصد کاهش داده⁽⁵⁾ و موفقیت بالینی در روش جراحی فلپ، حتی در درمان پاکت‌هایی تا عمق هفت میلی‌متر، داشته باشد⁽⁶⁾. با وجود توانایی‌های جرم‌گیری و صاف کردن محیط دندان، این روش به دلایل گوناگون موفقیتی کامل در درمان پریودنتیت ندارد. نمونه‌ای از این دلایل می‌توان به ناتوانی در از میان بردن کامل عوامل بیماریزا به دلیل احتمال تهاجم میکروبی به درون بافت‌های نرم و سخت اشاره کرد، که حتی با به کارگیری شیوه‌های جراحی

نیز، این ریزجانداران درون بافتی می‌توانند سرچشمه‌ی کلونیزاسیون دوباره‌ی میکروبی باشند.

راهکارهای زیاد برای افزایش کارایی جرم‌گیری و صاف کردن سطوح دندان پیشنهاد شده است. بیشتر این روش‌ها، هم‌چنان پاتوژن‌های بیرونی را به عنوان هدف مستقیم درمان در نظر می‌گیرند و با کمک مواد ضد باکتریایی، به شکل دهان‌شویه و یا کاربرد پادزیست‌های سیستمیک یا موضعی، در کامل کردن روند از میان بردن ریزجانداران بیماریزا کوشش دارند^(7 و 8).

پس از دیدن عوارض و مشکلات کاربرد داروهای ضد میکروبی، از دهه‌ی 1980 میلادی به این سو توجه به ویژگی‌های غیر ضد باکتریایی این داروها آغاز شد. برای نمونه، تتراسایکلین، به دلیل غلظت 2 تا 10 برابر پلاسما می‌که در شیار لثه‌ای دارد و بر روی بسیاری از عوامل بیماریزای پریودنتیت موثر است، سال‌هاست که در درمان استفاده می‌شود. اما این دارو جز اثر ضد باکتریایی، توانایی ضد کلاژنازی نیز، دارد که با مهار آنزیم ویرانگر بافتی کلاژناز، از تخریب ماده‌ی بیرون سلولی کاسته و روند بیماری را آهسته‌تر می‌سازد. اثر ضد کلاژنازی این دارو، در آغاز با مینوسایکلین (Minocyclin) بر روی لثه آزمایش شد⁽⁹⁾، اما پس از آن مشخص گردید، که داکسی‌سایکلین به گونه‌ای موثرتر⁽¹⁴⁾ برابر قوی‌تر از تتراسایکلین و در غلظت‌های کم (2, 5-10 mg/cc)⁽¹⁰⁾ توانایی مهار آنزیم کلاژناز ترشح شده از نوتروفیل‌ها (MMP-8) و پورفیروموناس ژنژیوالیس و نیز، مهار ژلاتیناز حاصل از نوتروفیل‌ها (MMP-9) را در بافت لثه و مایع شیار لثه‌ای داراست⁽¹¹⁾. جالب آن که، داکسی‌سایکلین در این غلظت بر روی کلاژناز ترشح شده از فیبروبلاست‌های بافت همبندی (ماتریکس متالوپروتئیناز شماره یک MMP1) اثر مهاری ندارد. بنابراین، بازسازی طبیعی الیاف کلاژنی را مختل نمی‌سازد⁽¹²⁾.

افزون بر ویژگی ضد کلاژنازی، خانواده‌ی تتراسایکلین مانع تجزیه‌ی a_1 آنتی‌تریپسین (مهارکننده‌ی پروتئیناز a) نیز، می‌گردند. به این

برابر یا بیشتر از سه میلی متر در گروه درمان شده با جرم‌گیری و سه ماه مصرف داکسی‌سایکلین با اندازه‌ی پایین، 73/4 درصد بود که در مقایسه با کاهش 49/7 درصدی گروه جرم‌گیری تنها، تفاوت معنادار دارد ($p < 0/05$)⁽¹⁹⁾.

تاکنون پژوهشی، که گونه‌ای ویژه از برنامه‌ی دارویی را تجویز کند، انجام نگرفته است. بنابراین، بررسی کنونی با هدف ارزیابی اثر برنامه‌های گوناگون داکسی‌سایکلین با اندازه‌ی پایین در مهار بیماری پریدونتیت مزمن به اجرا در آمد.

مواد و روش

بررسی کنونی یک کارآزمایی بالینی دو سوکور با دو گروه مداخله (test) و یک گروه بی مداخله است، که در دانشکده‌ی دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز طراحی و اجرا شد. شمار 15 بیمار از میان افرادی، که در معاینه‌های آغازین بالینی و پرتونگاری مبتلا به پریدونتیت مزمن با پیشرفت آهسته تشخیص داده شده‌اند و معیارهای دیگر ورود به بررسی را داشتند، انتخاب و شاخص مهار پلاک اولری (Oleary) در پیش و پس از تکمیل آموزش بهداشت به بیمار گرفته می‌شد.

ملاک‌های ورود به طرح

- 1- نژاد ایرانی، 2- برخوردار از سلامت کامل جسمی و روحی، 3- درمان نکردن بیماری پریدونتال در یک سال پیش، 4- مصرف نکردن انواع پادزیست در سه ماه پیش، 5- باردار نبودن یا شیردهی برای زنان، 6- بی‌نیازی یا تمایل به انجام جراحی و یا درمان‌های اضافی پریدونتال در شش ماه آینده، 7- دچار نبودن به مشکلات شدید کلیوی - کبدی و یا دیابت، 8- نداشتن پیشینه‌ی حساسیت به خانواده‌ی تتراسایکلین‌ها 9- تشخیص ابتلا به پریدونتیت بزرگسالان آهسته‌ی پیشرونده (امروزه، از این گونه پریدونتیت بیشتر با عنوان پریدونتیت مزمن (Chronic Periodontitis) نام برده می‌شود)، 10- مصرف نکردن سیگار یا پیشینه‌ی

گونه، که تتراسایکلین‌ها با مهار تولید و ترشح متابولیت‌های فعال اکسیژن، چون اسید هیپوکلریک ترشح شده از نوتروفیل‌ها و یا سلول‌های استخوانی در روند التهاب، مانع اکسیداسیون و نافع‌شدن ضد پروتئازهای طبیعی بدن، مانند مهارکننده‌ی a_1 پروتئاز و a_2 ماکروگلوبولین می‌شوند، که عوامل دفاعی مهمی در برابر پروتئازهای بافتی، مانند الاستاز حاصل از نوتروفیل‌هاست⁽¹³⁾. این ویژگی حفاظتی، مانع تخریب الاستین، فیبرونکتین و پرتئوگلیکان ماده‌ی بیرون سلولی خواهد شد⁽¹⁴⁾.

خوشبختانه، به دلیل اندازه‌ی کم داروی داکسی‌سایکلین لازم در این روش (20 تا 30 میلی‌گرم به جای 50 تا 100 میلی‌گرم متداول) و سطح خونی پایین آن ($0/2-0/3 \text{ mg/cc}$ به جای $1-3 \text{ mg/cc}$ متداول) عارضه‌ی جانبی یا پدیداری ریزجانداران مقاوم، حتی پس از یک سال کاربرد پیوسته، دیده نشده است^(15, 16 و 17).

بررسی مقاله‌های منتشر شده نشان می‌دهد، که افزودن داکسی‌سایکلین به میزان 20 میلی‌گرمی به برنامه‌ی درمانی جرم‌گیری متداول می‌تواند باعث بهبود بیشتر در سطح اتصال بالینی و کاهش بیشتر در عمق نفوذ پروب در پاکت‌های پریدونتال نسبت به روش جرم‌گیری تنها شود. این اثر تشدید شده با کاهش بار میکروبی حاصل از جرم‌گیری و تنظیم پاسخ میزبان به وسیله‌ی داکسی‌سایکلین با اندازه‌ی پایین توجیه می‌شود. این برنامه‌ی دارویی اثر ضد میکروبی ندارد، باعث تشکیل گونه‌های باکتریایی مقاوم نمی‌شود، مقاومت به پادزیست ایجاد نمی‌کند و عوارض جانبی کاربرد آن کم و در اندازه‌ی آن چیزی است، که با کاربرد دارونما بروز می‌یابد⁽¹⁸⁾.

اثر بالینی مثبت افزودن 20 میلی‌گرمی داکسی‌سایکلین به درمان جرم‌گیری متداول در مهار بیماری پریدونتیت مزمن نشان داده شده است. گورکان (Gurkan) و همکاران در یک کارآزمایی بالینی دریافتند، که شمار پاکت‌های پریدونتال اولیه با عمق نفوذ پروب

مصرف دوباره‌ی دارو از ماه چهارم تا ششم⁽²³⁾ و کپسول‌های دارونمای پر شده با فیلرهای غیر موثر (دوبار در روز به مدت شش ماه) قرار گرفتند. همه‌ی شاخص‌های فراهم شده در آغاز درمان، دوباره در ماه نخست و ششم پس از درمان اندازه‌گیری گردیدند.

کپسول داکسی‌سایکلین با اندازه‌ی پایین با نام تجاری پروستات (Periostat) در خارج کشور دارای تاییدیه بوده و در بازار دارویی موجود است. به دلیل در دسترس نبودن رسمی به این کپسول‌ها در کشور، تلاش جدی انجام گرفت و برای نخستین بار با همکاری شرکت لابراتواری رازک تهران و امکانات پر کردن دستی کپسول در دانشکده‌ی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، کپسول‌های 20 میلی‌گرمی داکسی‌سایکلین و نیز، کپسول‌هایی به همان شکل و اندازه دارای فیلر خنثی برای مصرف، به عنوان دارو نما در این پژوهش آماده گردید.

یافته‌ها

شمار 15 بیمار (10 زن و 5 مرد) با میانگین سنی 42 ± 10 سال در سه گروه پنج‌تایی جا گرفتند. یکی از بیمارانی، که در گروه داکسی‌سایکلین با اندازه‌ی متناوب قرار داشت، دوره‌ی پیگیری خود را به شکل کامل نگذارند، بنابراین، از بررسی کنار گذاشته شد. میانگین عمق پاکت نخستین در سه گروه با درمان با دارونما، اندازه‌ی مداوم داکسی‌سایکلین و متناوب آن، به ترتیب $3/085 \pm 1/24$ ، $2/839 \pm 0/97$ ، $3/065 \pm 1/06$ میلی‌متر بود. واکاوی آماری میزان تغییرات عمق پاکت به شکل کلی نشان داد، که میزان تغییرات گروه دوم و سوم نسبت به گروه نخست معنادار بود ($p < 0/01$). در گروه دارونما، عمق اولیه پاکت‌ها پس از یک ماه از آغاز درمان به $2/621 \pm 0/85$ و پس از شش ماه به $2/478 \pm 0/88$ میلی‌متر کاهش یافت. به سخنی، در حدود 14 و 20 درصد کاهش دیده می‌شود. تغییر پس از یک و شش ماه و با $p < 0/01$ معنادار بود، اما تغییرات میان ماه نخست و ماه ششم معنادار نبود ($p = 0/25$).

آن: از آنجا که، کارآزمایی بالینی مهار شده پیشین نشان داده که افزودن داکسی‌سایکلین با اندازه‌ی پایین اثری معنادار در بهبود شاخص‌های بالینی حاصل از جرم‌گیری در بیماران سیگاری ندارد، بررسی کنونی تنها بر روی بیماران غیرسیگاری انجام گرفته است⁽²⁰⁾. به همه‌ی بیمارانی، که ملاک‌های ورود به طرح را دارا بودند، درباره‌ی هدف‌های بررسی، روش کار و مواد درون کپسول‌های مصرفی اطلاعات کافی داده شد و از همه‌ی آنان برگه‌ی رضایت‌نامه‌ی آگاهانه دریافت گردید.

اندازه‌گیری‌های مربوط به شاخص لثه‌ی ای MGI، سطح اتصال بالینی CAL و عمق نفوذ پروب PPD⁽²¹⁾ برای همه‌ی دندانها انجام گرفت. سپس بر روی بیمار در طی دست کم دو دیدار 1/5 ساعته درمان جرم‌گیری و صاف کردن سطح ریشه با وسایل دستی و دستگاه اولتراسونیک انجام گردید. پس از پایان مراحل بالا، زمان آغاز بخش اصلی طرح آغاز شد. هر بیمار به صورت تصادفی در یکی از سه گروه دارونما، برنامه‌ی متناوب یا مداوم داکسی‌سایکلین با اندازه‌ی پایین وارد شد تا شمار نمونه‌ها در سه گروه تکمیل گردد.

همه‌ی داده‌های بالینی و درمان‌پریودنتال به وسیله‌ی مجری اول و مراحل مربوط به انتخاب بیمارانی، تقسیم‌بندی تصادفی آنان در گروه‌های سه‌گانه درمانی تجویز دارو یا دارو نما توسط مجری دوم طرح به گونه‌ی جداگانه انجام گرفت تا از اعمال نظر ناخواسته جلوگیری شود. از سوی دیگر، بیمارانی نیز، از وجود دارو و یا دارو نما در کپسول‌های مورد استفاده خود آگاه نبودند (Double-blind).

شکل دارو درمانی به گونه‌ی زیر بود:

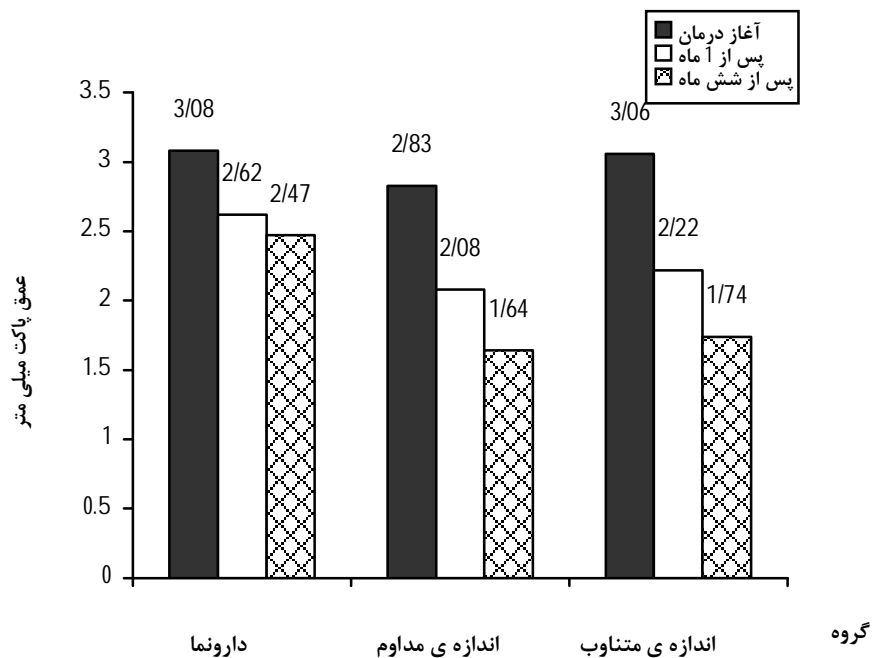
در گروه آزمایشی با درمان با کپسول‌های داکسی‌سایکلین 20 میلی‌گرم با برنامه‌ی مداوم (دو بار در روز یکی در بامداد و یکی عصر با فاصله‌ی دست کم 12 ساعت به مدت شش ماه)⁽²²⁾، برنامه‌ی متناوب (دو بار در روز کپسول 20 میلی‌گرم داکسی‌سایکلین به مدت دو ماه، قطع دارو از ماه دوم تا چهارم و سپس،

برای اندازه‌ی متناوب دارو 31 و 45 درصد مشاهده گردید (نمودار 2).

اندازه‌ی مداوم داکسی‌سایکلین در عمق پاکت‌های اولیه‌ی بزرگ تر یا برابر پنج میلی متر نیز، مانند دو متغیر پیشین، باعث کاهش بیشتر نسبت به گروه دارونما شد، به گونه‌ای، که پس از شش ماه در گروه دارونما عمق پاکت از 5/189 به 3/245 میلی متر رسید، در حالی که، در گروه برنامه‌ی مداوم داکسی‌سایکلین از 5/407 به 2/063 میلی متر کاهش یافت، که نشان دهنده‌ی 24 درصد کاهش بیشتر عمق پاکت است. اما، درمان با برنامه‌ی متناوب داکسی‌سایکلین از نظر آماری، تفاوتی نسبت به دارونما نشان نداد و حتی اندکی کاهش کم‌تر در عمق پاکت را باعث شد (جدول 1).

در گروه درمان شده با اندازه‌ی مداوم داکسی‌سایکلین عمق اولیه پاکت‌ها پس از یک ماه به $2/080 \pm 0/67$ میلی‌متر و پس از شش ماه به $1/647 \pm 0/64$ میلی متر کاهش یافت، که هر دو نسبت به اندازه‌گیری‌های آغازین و نیز، در مقایسه با یکدیگر، کاهشی معنادار را نشان داد ($p < 0/01$).

در گروه درمان شده با اندازه‌ی متناوب داکسی‌سایکلین نیز عمق اولیه پس از 1 ماه و 6 ماه به ترتیب به $2/223 \pm 0/88$ و $1/749 \pm 0/85$ میلی متر کاهش یافت، که نسبت به اندازه‌گیری آغازین، کاهشی معنادار را نشان می‌دهد ($p < 0/01$) (نمودار 1). درباره‌ی اندازه‌ی اثر درمان بر روی عمق پاکت‌های اولیه‌ی بزرگ تر از سه میلی متر در گروه دارونما کاهش در اندازه‌ی 32 و 36 درصد یک و شش ماه پس از درمان، برای اندازه‌ی مداوم داکسی‌سایکلین 46 و 56 درصد و



نمودار 1: تغییرات عمق پاکت بالینی یک و شش ماه پس از مصرف اندازه‌ی مداوم (Cont. LDD)، اندازه‌ی متناوب (CycLDD) داکسی‌سایکلین 20 میلی گرمی و دارونما (Placebo)

جدول 1: تغییرات عمق پاکت بالینی (PD) اولیه‌ی بیش از 3 میلی‌متر و بیش از 5 میلی‌متر شش ماه پس از درمان با دارونما، اندازه‌ی مداوم و متناوب داکسی‌سایکلین 20 میلی‌گرمی

$PD_i \geq 5$	$PD_0 \geq 5$	$PD_i > 3$	$PD_0 > 3$	
3/245	5/189	3/074	4/795	دارونما (Placebo)
%62	%100	%64	%100	
2/063	5/407	2/096	4/679	اندازه‌ی مداوم (ContLDD)
%38	%100	%44	%100	
3/444	5/305	2/475	4/437	اندازه‌ی متناوب (CycLDD)
%64	%100	%55	%100	

بود، که پس از شش ماه به 2/090 میلی‌متر رسید. در گروه برنامه‌ی مداوم داکسی‌سایکلین از 2/406 میلی‌متر نخستین به 1/507 میلی‌متر و در گروه برنامه‌ی متناوب از 2/881 به 1/637 میلی‌متر کاهش یافت. اما در سطوح پروگزیمال عمق اولیه‌ی پاکت برای گروه دارونما از 3/67 به 2/84 میلی‌متر پس از شش ماه، در گروه برنامه‌ی مداوم داکسی‌سایکلین از 3/25 به 1/77 میلی‌متر و در گروه برنامه‌ی متناوب دارو از 3/22 به 1/82 میلی‌متر رسید (نمودار 3).

اندازه‌ی کاهش از دست دادن سطح اتصال بالینی (Loss of attachment) در هر سه گروه همانند تغییرات عمق پاکت بود. به سخنی، گروه درمان شده با برنامه‌ی مداوم داکسی‌سایکلین 22 و برنامه‌ی متناوب 13 درصد کاهش بیشتر در از دست دادن سطح اتصال بالینی را نسبت به گروه دارونما نشان داد. عمق پاکت‌ها در سطوح فاسیال و پروگزیمال جداگانه ارزیابی گردیدند، در سطوح فاسیال میانگین عمق اولیه‌ی پاکت برای گروه دارونما 2/469 میلی‌متر



نمودار 2: تغییرات عمق پاکت بالینی اولیه‌ی بیش از 3 میلی‌متر شش ماه پس از درمان با دارونما، اندازه‌ی مداوم (Cont. LDD) و متناوب (Cyc.LDD) داکسی‌سایکلین 20 میلی‌گرمی



نمودار 3: تغییرات عمق پاکت بالینی سطوح پروگزیمال شش ماه پس از مصرف اندازه‌ی مداوم (Cont. LDD)، اندازه‌ی متناوب (Cyc. LDD) داکسی‌سایکلین 20 میلی‌گرمی

پریودنتیت، که بیماری‌ای حاصل از تخریب اجزای ماتریس بیرون سلولی بافت‌های پریودنتال و مهم‌ترین روند آن فعالیت آنزیم کلاژناز می‌باشد، زمینه‌هایی تازه را تجربه می‌کند.⁽²⁷⁾

دو بررسی مهار شده درباره‌ی اثرات بالینی کاربرد برنامه‌ی داکسی‌سایکلین با اندازه‌ی پایین به روش مداوم (نه ماهه) و متناوب (دو ماه مصرف دارو، دو ماه قطع آن و دو ماه کاربرد دوباره) بر روی درمان پریودنتیت بزرگسالان انجام گرفته است، اما تاکنون پژوهشی، که مقایسه‌ای میان دو برنامه‌ی بالا داشته باشد، انجام نشده است. در بررسی کنونی عمق پاکت‌های بالینی، یک و شش ماه پس از کاربرد جرم‌گیری و برنامه‌ی مداوم داکسی‌سایکلین 20 میلی‌گرم دوبار در روز، نسبت به گروه شاهد (دارونما)، 14 و 23 درصد کاهش بیشتر را نشان دادند. این کاهش بیشتر، در گروه درمان شده با برنامه‌ی متناوب دارو نیز، به ترتیب 13 و 23 درصد به دست آمد (نمودار 1). از آنجا که، احتمالاً تمیز نگاهداشتن نواحی پروگزیمال نسبت به نواحی فاسیال دندان برای بیماران دشوارتر است، اثرات دارو درمانی بر روی عمق پاکت‌های بالینی در این سطوح به گونه‌ای جداگانه ارزیابی گردید. حاصل آن که، در گروه دارونما و برنامه‌ی متناوب دارو، سطوح پروگزیمال گویای کاهش بیشتر عمق پاکت بودند.

درباره‌ی شاخص التهاب لثه، نتایج از گوناگونی بالاتر برخوردار بود، ضمن آن که، میزان اولیه‌ی شاخص نیز، از 2/084 در گروه دارو نما تا 2/289 در گروه برنامه‌ی مداوم داکسی‌سایکلین و 2/534 در گروه برنامه‌ی متناوب تفاوت نشان می‌داد. به هر رو، این شاخص در گروه دارونما یک و شش ماه پس از آغاز درمان، افزایشی در اندازه‌ی یک و هفت درصد از خود نشان داد. در گروه برنامه‌ی مداوم نیز، در یک ماه ثابت بود، اما پس از شش ماه، کاهشی در اندازه‌ی 34 درصد دیده شد. در گروه برنامه‌ی متناوب دارویی پس از یک ماه 16 درصد و پس از شش ماه، نه درصد کاهش را نسبت به شاخص اولیه از خود نشان داد. تنها یک بیمار وابسته به گروه درمان شده با برنامه‌ی مداوم داکسی‌سایکلین، شاخص پلاک دندانی خود را شش ماه پس از درمان به زیر 10 درصد رساند و دیگران در دامنه‌ی 12 تا 30 درصد جا گرفتند.

بحث

با شناخت سایر ویژگی‌های ضد باکتریایی داروهای گروه تتراسایکلین شامل مهار فعالیت نوتروفیلی پستانداران، آنزیم کلاژناز استئوبلاست‌ها^(24 و 25) و خاصیت ضد التهابی و مهاری آن بر روی استئوکلاست‌ها⁽²⁶⁾ کاربرد این داروها در درمان

نبود، زیرا کروت (Crout) و همکاران نیز، پس از شش ماه کاربرد برنامه‌ی متناوب دارو نیز، به 30 درصد کاهش در عمق پاکت‌های برابر یا بیش از 6 میلی‌متر دست یافتند⁽²²⁾. که قابل مقایسه با نتایج بررسی کنونی است. ساز و کارهای زیاد برای توجیه دلایل اثرات بالینی داکسی‌سایکلین با اندازه‌ی پایین معرفی شده، که در یک جمع‌بندی، می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

1- کاربرد سه ماهه‌ی داکسی‌سایکلین با اندازه‌ی پایین در کنار جرم‌گیری می‌تواند باعث کاهش معنادار در سطح عامل فعال‌کننده‌ی پلاسمینوژن‌بافتی (t-PA) در مایع شیار لته‌ای بیماران نسبت به گروه شاهد در ارزیابی شش و نه ماهه‌ی پس از درمان شود⁽¹⁶⁾.

2- در یک بررسی حیوانی، کاربرد داکسی‌سایکلین با اندازه‌ی پایین، به کاهش معنادار بروز ماتریکس متالوپروتئیناز شماره‌ی 8 (MMP-8) و افزایش مهارکننده‌ی بافتی آن (TIMP-1) در بافت لته‌ی موش منجر گردید. پژوهشگران اعلام کردند، که این دارو با توانایی ضد کلاژنازی خود باعث کاهش فعالیت آنزیم‌های ویرانگر کلاژن‌بافت می‌گردد، که می‌تواند اثربخشی بالینی خود را در بهبود شاخص‌های سلامت لته نشان دهد⁽²⁸⁾. پژوهش‌های انسانی، گرچه کاهش معنادار را در سطح کلاژن‌های اصلی، همچون MMP-8 و MMP-9 نشان نداده‌اند، اما نتایج گویای آن است، که سطح مهارکننده‌ی کلاژن‌بافتی TIMP-1 در بزاق نمونه‌های انسانی پس از کاربرد سه ماهه‌ی داکسی‌سایکلین با اندازه‌ی پایین به شکل معنادار کمتر از گروه شاهد است. گورسکا (Gorska) و همکاران، از نتیجه‌ی بررسی خود به این جمع‌بندی رسیدند، که اثر داکسی‌سایکلین 20 میلی‌گرمی در تنظیم پاسخ میزبان به عنوان یک عامل تنظیم‌کننده‌ی میزبان (Host Modulator) واقعی است⁽²⁹⁾.

3- ساز و کارهای دیگر نیز، برای توجیه اثربخشی بالینی داکسی‌سایکلین با اندازه‌ی پایین عنوان شده، که

کاهش عمق پاکت پس از شش ماه در گروه دارونما در سطوح فاسیال، 17 درصد و در سطوح پروگزیمال دندان، 23 و برای گروه برنامه‌ی متناوب دارو، به ترتیب، 29 و 46 درصد بود. اما، در گروه برنامه‌ی متناوب دارو، تفاوتی مشاهده نگردید (در هر دو سطح 44 درصد کاهش عمق پاکت به دست آمد) (نمودار 2 و 3).

کاتون (Caton) و همکاران با کاربرد برنامه‌ی مداوم داکسی‌سایکلین 20 میلی‌گرمی برای نه ماه مشاهده کردند، که عمق پاکت‌های اولیه چهار تا شش میلی‌متری، 34 تا 38 درصد کاهش بیشتر را نسبت به گروه دارونما نشان دادند⁽²³⁾. کروت (Crout) و همکاران نیز، با برنامه‌ی متناوب دارو پس از شش ماه کاهش 30 درصدی را در عمق پاکت‌های اولیه برابر یا بیش از 4 میلی‌متر گزارش کردند⁽²²⁾. در بررسی کنونی تفاوتی معنادار از نظر کاهش عمق پاکت‌های اولیه‌ی بیش از 3 میلی‌متر میان دو گونه برنامه‌ی دارویی به دست نیامد (56 درصد، برای برنامه‌ی مداوم و 45 درصد، برای برنامه‌ی متناوب). گرچه هر دو گروه نسبت به گروه دارونما کاهشی چشمگیرتر را شاهد بودند، چرا که این کاهش برای گروه شاهد 36 درصد بود، اما در عمق اولیه‌ی برابر یا بیش از 5 میلی‌متر تفاوت‌های میان دو گونه‌ی برنامه‌ی دارویی خود را نشان داد، به گونه‌ای، که برنامه‌ی مداوم دارو توانست 62 درصد کاهش را در عمق پاکت نشان دهد، که نسبت به گروه دارونما، با کاهش 38 درصدی، تفاوتی معنادار داشت. نتیجه‌ی جالب در این بررسی آن بود، که با وجود موثر بودن برنامه‌ی متناوب دارو در زمان بررسی، این برنامه‌ی دارویی نتوانست تفاوتی معنادار در کاهش عمق پاکت‌ها، برای پاکت‌های با عمق اولیه برابر یا بیش از 5 میلی‌متر، با گروه دارونما از خود نشان دهد. زیرا، در این پاکت‌ها برنامه‌ی متناوب دارو 36 درصد کاهش را پس از شش ماه نشان داد، که نسبت به کاهش 38 درصدی با کاربرد دارونما معنادار نبود. این نبود تفاوت به دلیل ضعیف‌تر بودن نتایج به دست آمده در این بررسی نسبت به بررسی‌های دیگر

نامساعد می نماید (15 و 23). پیشینه‌ی ای از کاربرد داکسی سایکلین با اندازه‌ی پایین در درمان پریدونتیت شدید فراگیر نیز، وجود دارد (31)، که نیاز به انجام بررسی‌های بیشتر در آن باره را مطرح می‌سازد.

نتیجه‌گیری

در کل، از این بررسی به عنوان نخستین پژوهش درمقایسه‌ی اثرات بالینی دو گونه‌ی برنامه‌ی داکسی سایکلین با اندازه‌ی پایین در درمان پریدونتیت بزرگسالان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که:

1- کاربرد برنامه‌ی متناوب یا مداوم داکسی سایکلین با اندازه‌ی پایین برای شش ماه می‌تواند اثراتی سودمند در مهار بیماری پریدونتیت بزرگسالان، از نظر کاهش عمق پاکت و سطح اتصال بالینی داشته باشد.

2- برای مهار پاکت‌های اولیه برابر یا بیش از 5 میلی‌متر، برنامه‌ی متناوب و برای پاکت‌های اولیه‌ی کم‌تر از این میزان، هر دو گونه‌ی برنامه‌ی دارویی را می‌توان پیشنهاد کرد.

3- کاربرد کوتاه مدت (یک ماهه) برنامه‌های دارویی بالا، اثری در کاهش التهاب لثه ندارد. اما کاربرد مداوم دارو (شش ماه)، احتمالاً باعث کاهش شاخص التهاب لثه می‌گردد.

با توجه به محدودیت‌های این طرح، همچون کمی نسبی شمار بیماران، انجام بررسی‌های گسترده‌تر در چندین مرکز (Multicenter study) برای مقایسه‌ی اثر بالینی برنامه‌های دارویی داکسی‌سایکلین با اندازه‌ی پایین بر روی بیمارانی که از پریدونتیت رنج می‌برند، ضروری است.

سپاسگزاری

از زحمات آقای دکتر رضا رحیمی، مسوول آزمایشگاه شرکت دارویی رازک، در فراهم کردن مواد اولیه و گروه فارماکولوژی صنعتی دانشکده‌ی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز در فراهم کردن کپسول‌های داکسی‌سایکلین 20 میلی‌گرمی سپاسگزاری می‌گردد.

می‌توان به بررسی گورکان (Gurkan) و همکاران اشاره کرد. این پژوهشگران با یک کارآزمایی بالینی دریافتند، که استفاده‌ی سه‌ماهه از این دارو، به کاهش معنادار در سطح عامل رشدی Transforming growth factor beta-1 (TGFb1) منجر می‌شود. آنان پیشنهاد کردند، که اثر داکسی‌سایکلین با اندازه‌ی پایین حاصل یک ساز و کار چند وجهی (Pleiotrophic mechanism) است (19).

تغییرات سطح اتصال بالینی همانند تغییرات کلی عمق پاکت‌ها بود و گرچه در بررسی نه‌ماهه بر روی برنامه‌ی مداوم داکسی‌سایکلین بروز از دست دادن اتصال بالینی (LoA) در گروه داکسی‌سایکلین، 92 درصد کاهش را نشان داد و به سخنی دیگر، احتمال $LoA > 2\mu m$ در طول نه‌ماه در گروه دارونما، 12 برابر گروه داکسی‌سایکلین گزارش شد (23)، که از نتایج بررسی کنونی بهبود چشمگیرتر را نشان می‌دهد، و این امر می‌تواند به دلیل تفاوت در شمار نمونه‌ها یا مصرف بلندمدت‌تر دارو باشد. بجز بررسی گولوب (Golub) و همکاران (30)، که در آن، کاربرد برنامه‌ی داکسی‌سایکلین باعث کاهش 31 درصدی در شاخص التهاب لثه‌ی ای (GI) گردید، هیچ پژوهشی نتوانسته است این کاهش را تکرار کند. در بررسی کنونی نیز، گرچه از شاخص حساس‌تر، چون شاخص تغییر یافته‌ی التهاب لثه‌ی ای (MGI) استفاده گردیده، اما هم‌چنان تفاوتی معنادار در گروه درمانی - جز کاهش بیشتر شاخص پس از شش ماه کاربرد برنامه‌ی مداوم دارو - مشاهده نگردید.

بررسی‌های میکروبیولوژیک نشان داده است، که حتی کاربرد مداوم نه‌ماهه‌ی برنامه‌ی داکسی‌سایکلین با اندازه‌ی پایین هیچ تفاوت آشکاری در شمار باکتری‌های پاتوژن چون *E. corrodens*, *A. a. comitans* و *P. Intermedia* و *P. gingivalis* و یا شمار بیماریزای‌های فرصت طلب، چون کاندیدا و استاف اورئوس نمی‌گذارد. تنها میزان اسپروکت‌ها کاهش می‌یابد، که آن هم، احتمالاً به دلیل تغییر شرایط محیط میکروبی (کاهش بیشتر عمق پاکت‌ها نسبت به گروه شاهد) انجام می‌گیرد، که شرایط زندگی را برای این گونه باکتریایی

References

1. Maeso G, Bravo M, Bascones A. Levels of metalloproteinase -2 and -9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase -1 in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis, gingivitis and healthy gingiva. *Quintessence Int* 2007; 38: 245-252.
2. Haffajee A.D, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent RL, Socransky SS. The effect of Scaling and root planing on the clinical and microbiological parameters of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 324-334.
3. Müller HP, Hartmann J, Flores-de-Jacoby L. Clinical alterations in relation to the morphological composition of the subgingival microflora following scaling and root planing. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 825-832.
4. Lang NP. Indications and rationale of non surgical periodontal therapy. *Int Dent J* 1997; 33: 127-136.
5. Hujuel PP, Leroux BG, Selippsky H, White BA. Non surgical periodontal therapy and tooth loss. A cohort study. *J Periodontol* 2000; 71: 736-742.
6. Forabosco A, Galetti R, Spinato S, Calao P, Casolari C. A comparative study of a surgical method and scaling and root planing using the odontoson. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 611-614.
7. Slots J, Rams TE. Antibiotics in periodontol therapy: advantages and disadvantages. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 479-493.
8. Olsuik B, Tenover FC. Tetracycline-resistance in periodontal pathogens. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 310-313.
9. Golub L, Lee HM, Lehrer G, Nemiroff A, McNamara TF, Kaplan R, et al. Minocycline reduces gingival collagenolytic activity during diabetes. *J Periodontal Res* 1983; 18: 516-526.
10. McCulloch CA, Briek P, Overall C, Aitken S, Lee W, Kulkami G. Randomized Controlled trial of doxycycline in prevention of recurrent periodontitis in high- risk patients: antimicrobial activity and collagenase inhibition. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 616-622.
11. Golub LM, Sorsa T, Lee HM, Ciancio S, Sorbi D, Ramamurthy NS, et al. Doxycycline inhibits neutrophil (PMN) type matrix metalloproteinase in human adult periodontitis gingiva. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 100-109.
12. Maehara R, Hinode D, Terai H, Sato M, Nakamura R, Natsuda N, et al. Inhibition of bacterial and mammalian Collagenolytic activities by tetracyclines. *J Japan Assoc Periodontol* 1988; 30: 182-190.
13. Gabler WL, Creamer HR. Suppression of human neutrophil functions by tetracyclines. *J Perio Res* 1991; 26: 52-58.
14. Rinehart AR, Mallya S, Simon SR. Human α_1 -proteinase inhibitor binds to extracellular matrix in vitro with retention of inhibitory activity. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; 9: 666-679.

15. Thomas J, Walker C, Bradshaw M. Long-term use of subantimicrobial dose doxycycline (LDD) does not lead to changes in antimicrobial susceptibility. *J Periodontol* 2000; 71: 1472-1483.
16. Emingil G, Atilla G, Sorsa T, Luoto H, Kirilmaz L, Baylas H. The effect of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and GCF matrixmetalloproteinase-8 levels in chronic periodontitis. *J Periodontol* 2004; 75: 106-115.
17. Schroeder k. Low-dose doxycycline prevents attachment loss in adult periodontitis. *J Dent Res* 1992; 71: 758.
18. Preshaw PM, Hefti AF, Jepsen S, Etienne D, Walker R, Bradshaw MH. Subantimicrobial dose doxycycline as adjunctive treatment for periodontitis: a review. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 697-707.
19. Gurkan A, Cinarcik S, Huseyinov A. Adjunctive subantimicrobial dose doxycycline: effect on clinical parameters and gingival crevicular fluid transforming growth factor beta levels in severe generalized chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 244-253.
20. Needleman I, Suvan J, Gilthorpe MS, Tucker R, St George G, Giannobile W, et al. A randomized controlled trial of low-dose doxycycline for periodontitis in smokers. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 325-333.
21. Lobene RR, Weatherfold T, Ross NM, Lamm RA, Menaker L. A modified gingival index for use in clinical trials. *Clin Prev Dent* 1986; 8: 3-6.
22. Crout RJ, Lee HM, Schroeder K, Crout H, Ramamurthy NS, Wiener M, et al. The cyclic regimen of low-dose doxycycline for adult periodontitis. A preliminary study. *J Periodontol* 1996; 67: 506-514.
23. Caton JG, Ciancio SG, Blieden TM, Bradshaw M, Crout RJ, Hefti AF, et al. Treatment with subantimicrobial dose doxycycline improves the efficacy of scaling and root planing in patients with adult periodontitis. *J Periodontol* 2000; 71: 521-532.
24. Golub LM, Wolff M, Lee HM, McNamara TJ, Ramamurthy NS, Zambon J, et al. Further evidence that tetracycline inhibit collagenase activity in human crevicular fluid and from other mammalian Sources. *J Perio Res* 1985; 20: 12-23.
25. Ingman T, Sorsa T, Sutmatainen K, Halines S, Lindy O, Lauhio A, et al. Tetracycline inhibition and cellular source of collagenase in GCF in different periodontal diseases. A review Article. *J Periodontol* 1993; 64: 82-88.
26. Sorsa T, Ding Y, Salo T, Lauhio A, Teronen O, Ingman T, et al. Effects of tetracyclines on neutrophil gingival and salivary collagenases. A functional and western blot assessment with special reference to their cellular sources in periodontal diseases. *Ann N Y Acad Sci* 1994, 732: 112-131.

27. Vernillo AT, Ramamurthy NS, Golub LM, Rifkin BR. The nonantimicrobial properties of tetracycline for the treatment of periodontal disease. *Curr Opin Periodontol* 1994; 111-118.
28. Buduneli E, Vardar-Sengul S, Buduneli N, Atilla G, Wahlgren J, Sorsa T. Matrix metalloproteinase, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, and laminin 5 gamma2 chain immunolocalization in rats: effect of low-dose doxycycline and alendronate. *J Periodontol* 2007; 78: 127-134.
29. Gorska R, Nedzi-Gora M. The effect of the initial treatment phase and of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and MMP-8, MMP-9, and TIMP-1 levels in the saliva and peripheral blood of patients with chronic periodontitis. *Arch Immunol Ther Exp* 2006; 54: 419-426.
30. Golub LM, Giancio S, Ramamurothy NS, Leung M, McNamara TF. Low-dose doxycycline therapy: effect on gingival and crevicular fluid collagenase activity in humans. *J Perio Res* 1990; 25: 321-330.
31. Novak MJ, Johns LP, Miller RC, Bradshaw MH. Adjunctive benefits of subantimicrobial dose doxycycline in the management of severe, generalized chronic periodontitis. *J Periodontol* 2002; 73: 762-769.