

## مقایسه اثر مقادیر بالای آموکسی سیلین خوراکی با پنی سیلین تزریقی در درمان عفونت‌های حاد دندانی

دکتر عباس جوادزاده بلوری\*#، دکتر فرامرز بابازاده\*\*، دکتر مسعود شیعه زاده\*\*\*، دکتر زهره دلیرثانی\*\*\*\*  
 \* دانشیار گروه بیماری‌های دهان، فک و صورت دانشکده دندانپزشکی و مرکز تحقیقات دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد  
 \*\* مربی گروه جراحی دهان، فک و صورت دانشکده دندانپزشکی و مرکز تحقیقات دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد  
 \*\*\* دستیار تخصصی گروه پروتزهای دندانی دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد  
 \*\*\*\* استادیار گروه بیماری‌های دهان، فک و صورت دانشکده دندانپزشکی و مرکز تحقیقات دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد  
 تاریخ ارائه مقاله: ۸۷/۱۰/۱۱ - تاریخ پذیرش: ۸۸/۲/۲۶

### A Comparison of Oral High Dose Amoxicillin with Parenteral Penicillin in Treatment of Acute Oral Infections

Abbas Javadzadeh Bolouri\*#, Faramrz Babazadeh\*\*, Masoud Shiehzadeh\*\*\*, Zohreh DalirSani\*\*\*\*

\* Associate Professor, Dept of Oral Medicine, School of Dentistry and Dental Research Center of Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

\*\* Instructor, Dept of Oral & Maxillofacial Surgery, School of Dentistry & Dental Research Center of Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

\*\*\* Postgraduate Student, Dept of Prosthodontics, Dental School, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

\*\*\*\* Assistant Professor, Dept of Oral Medicine, School of Dentistry & Dental Research Center of Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Received: 1 Jan 2009; Accepted: 16 May 2009

**Introduction:** Regarding to the difficulties and side effects of parenteral penicillin and considering the positive effects of high dose oral amoxicillin on acute odontogenic infections based on a previous pilot study, we decided to look for a practical and useful alternative treatment for parenteral penicillin. This study was planned to compare therapeutic effect of oral high dose amoxicillin with parenteral penicillin in treatment of acute odontogenic infections.

**Materials & Methods:** In this clinical trial study, approved by ethical committee of Mashhad University of Medical Sciences, 56 patients with acute odontogenic infection were randomly divided into 2 groups. After obtaining informed consents, Patients in control and case groups were treated, respectively, by parenteral penicillin G and oral amoxicillin (2g three times a day). All of the patients were visited after 24 hour, 48 hour and 1 week intervals and the body temperature, pain intensity, size of the swelling and skin redness were recorded. Our criteria for improvement and responding to the treatment in this study were absence of fever, pain and redness and maximum reduction of swelling. Data were analyzed by Mann-Whitney and Fisher's exact tests through SPSS software ( $P=0.05$ ).

**Results:** 25 patients of control and 26 patients of case group were recovered (after 1 week) and no significant difference was found between the two groups ( $X^2=0/0219$ ,  $P=0.0639$ ).

**Conclusion:** Our study showed that high dose oral amoxicillin was as effective as parenteral Penicillin G without its side effects such as pain and anaphylaxis and could be considered as an alternative treatment in acute odontogenic infection.

**Key words:** Oral high dose amoxicillin, parenteral penicillin, acute odontogenic infections.

# Corresponding Author: bolouriA@mums.ac.ir

J Mash Dent Sch 2009; 33(3): 197-206.

### چکیده

**مقدمه:** نظر به مشکلات و عوارض ناشی از تزریق پنی‌سیلین و با توجه به اثرات مثبت تجویز آموکسی‌سیلین خوراکی با دوز بالا برای بیماران دچار عفونت‌های حاد دندانی که پس از انجام یک مطالعه اولیه (Pilot study) در بیماران حاصل گردید، وظیفه خود دانستیم که طی یک تحقیق راهی علمی و عملی را برای جلوگیری از تزریق پنی‌سیلین بدست آوریم، لذا هدف از انجام این مطالعه مقایسه اثر مقادیر بالای آموکسی‌سیلین خوراکی با پنی‌سیلین تزریقی در درمان عفونت‌های حاد دندانی بود.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه کارآزمایی بالینی که مسائل اخلاقی آن مورد تایید و تصویب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد قرار گرفت، ۵۶ بیمار با تشخیص عفونت حاد دندانی انتخاب و بطور تصادفی به دو گروه تقسیم گردیدند. پس از اخذ رضایت نامه کتبی، بیماران گروه اول (کنترل) با پنی سیلین G تزریقی درمان شدند و بیماران گروه دوم (تجربی) با مقادیر بالای آموکسی سیلین خوراکی (۲ گرم ۳ بار در روز) درمان گردیدند. کلیه بیماران به فواصل ۲۴ ساعت و ۴۸ ساعت (یا ۷۲ ساعت) و یک هفته بعد مورد معاینه و ارزیابی قرار می گرفتند و در هر جلسه وضعیت تب و دمای بدن، شدت درد، تورم و رنگ پوست آنها ثبت می شد. معیار بهبود و پاسخ به درمان عاری بودن از تب، درد و قرمزی و به حداقل رسیدن تورم بوده و در غیر این صورت درمان ناموفق تلقی می شد. در توصیف داده ها از آمار توصیفی در جداول توزیع فراوانی و در تحلیل داده ها از آزمون من ویتنی و دقیق فیشر استفاده گردید. سطح معنی دار ۵٪ در نظر گرفته شد.

**یافته ها:** ۲۵ بیمار در گروه کنترل و ۲۶ بیمار در گروه تجربی بهبود یافتند. طبق نتیجه آزمون من ویتنی و دقیق فیشر اختلاف معنی داری بین درمان با پنی سیلین تزریقی و مقادیر بالای آموکسی سیلین وجود نداشت. ( $X^2=0/0219$   $P=0/0639$ )

**نتیجه گیری:** با توجه به تحقیق انجام شده می توان گفت آموکسی سیلین خوراکی با مقدار بالا درمان دارویی انتخابی در عفونت های حاد دندانی است که ضمن جلوگیری از بروز مشکلات و عوارض ناشی از تزریق پنی سیلین همچون درد و ناراحتی و آنافیلاکسی، اثراتی حداقل معادل آن دارد.

**واژه های کلیدی:** آموکسی سیلین خوراکی با مقادیر بالا، پنی سیلین تزریقی، عفونت های حاد دندانی.

مجله دانشکده دندانپزشکی مشهد / سال ۱۳۸۸ دوره ۳۳ / شماره ۳: ۲۰۶-۱۹۷.

## مقدمه

دندانی نقش دارند.<sup>(۵)</sup> که شامل انواع بی هوازی اختیاری مانند استرپتوکوک ویریدانس و آنژینوسوس Anginosus و بی هوازی اجباری مانند کوکسی ها، پره وتلا، فوزوباکتریوم، تره پونما و میله ای (Rod) گرم مثبت و ... می باشند.<sup>(۲،۶)</sup>

از خصوصیات انتخاب آنتی بیوتیک مناسب، داشتن طیف اثر محدود به جهت جلوگیری از انواع مقاوم و کاهش بروز عفونت های اضافی، دارا بودن سمیت کمتر با حفظ موثر بودن میزان دارو، احتمال کمتر بروز حساسیت و عوارض جانبی می باشد.<sup>(۷)</sup>

پس از انتخاب آنتی بیوتیک مناسب دارو باید به مقدار مناسب، در فواصل زمانی مناسب و شیوه مناسب تجویز گردد. از درمان های رایج عفونت حاد و شدید، آنتی بیوتیک درمانی تزریقی است.<sup>(۵،۶)</sup> آنتی بیوتیک های بتالاکتام به واسطه خاصیت باکتریوسید بودن، بیشترین آنتی بیوتیک مصرفی هستند که به جهت مصرف گسترده و بی رویه و نامناسب توسط دندانپزشکان و یا کاربرد بدون نسخه (Over the contour (OTC)، بروز مقاومت باکتریایی می تواند مساله ساز باشد.<sup>(۷،۸)</sup> پنی سیلین ها یکی از کم خطرترین آنتی بیوتیک ها می باشند و بدون شک نسبت

عفونت های دندانی شایع ترین علت عفونت های سر و گردن می باشند.<sup>(۱)</sup> ریسک وقوع پیامدهای وخیم ناشی از گسترش آبنه های دندانی، هنوز هم امروزه شایع است و موجب بستری شدن بیماران بخاطر Sepsis<sup>۱</sup> ناشی از عفونت های دهانی می گردد.<sup>(۲)</sup> آبنه های دندانی در صورت عدم درمان می تواند سبب آبنه مغزی و التهاب نکرروزان نیام (Necrotizing fasciitis) شود.<sup>(۳،۴)</sup> در اغلب موارد این عفونت ها با تشخیص صحیح، حذف عامل ایجادکننده، برش دادن مخاط یا پوست جهت تخلیه چرک (Incision & drainage)، آنتی بیوتیک درمانی مناسب و درمان های حمایتی به راحتی درمان می شوند.<sup>(۵)</sup> عفونت های دندانی دارای دو منبع پری آپیکال و پریودونتال هستند. از بین این دو منبع، منبع پری آپیکال در عفونت های دندانی شایع تر است.<sup>(۵،۶)</sup>

تقریباً چندین میکروارگانیسم (به طور متوسط پنج تا بیست باکتری هوازی و بی هوازی) در بروز عفونت های

۱. اگر پاسخ سیستمیک به عفونت با عفونت مشکوک بالینی یا ثابت شده همراه باشد Sepsis نامیده می شود.

مشاهده عدم موفقیت و یا عوارض درمان عفونت های حاد دندانی بوسیله پنی سیلین تزریقی همچون خطر شوک آنافیلاکسی، درد و ناراحتی محل تزریق که گاهی نشستن و انجام کارهای روزمره را مختل می سازد و مستلزم مراجعه به درمانگاه ها جهت تزریق و صرف هزینه های اضافی است از یک طرف و از طرف دیگر رها کردن درمان در نیمه راه بواسطه مشکلات فوق الذکر ما را به فکر جایگزین کردن پنی سیلین تزریقی با آموکسی سیلین خوراکی انداخت تا با تجویز آموکسی سیلین خوراکی به مقدار ۲ گرم هر ۸ ساعت در بالغین اقدام به درمان عفونت های حاد دندانی بنمائیم.

بنابراین با توجه به بدون عارضه بودن مصرف مقادیر بالای آموکسی سیلین خوراکی و عوارض و مشکلات پنی سیلین تزریقی و انجام مطالعه مقدماتی بر روی ۱۰ بیمار و پاسخ دهی آنها ما بر آن شدیم تا اثر مقادیر بالای آموکسی سیلین را در مقایسه با پنی سیلین تزریقی در درمان عفونت های حاد دندانی بررسی نمائیم که علیرغم اینکه در راستای حل یک مشکل جامعه و پیشگیری از تزریق های غیر ضروری پنی سیلین می باشد تاکنون چنین مطالعه ای صورت نگرفته است.

### مواد و روش ها

در این مطالعه کارآزمایی بالینی که مسائل اخلاقی آن مورد تایید و تصویب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد قرار گرفت، ۵۶ بیمار مراجعه کننده به بخش جراحی دانشکده دندانپزشکی مشهد با تشخیص عفونت حاد دندانی وارد این مطالعه کارآزمایی بالینی شدند. علائم و نشانه های آبسه حاد دندانی شامل تمامی و یا تعدادی از یافته های زیر بود:

- ۱- حضور دندان عامل
- ۲- بروز تورم دردناک حاد و ناگهانی
- ۳- تب بالای ۱۰۰ درجه فارنهایت

به سایر عوامل ضدمیکروبی عوارض کمتری ایجاد می کنند.<sup>(۷)</sup> مهم ترین عارضه جانبی پنی سیلین G، واکنش ازدیاد حساسیت بخصوص واکنش آنافیلاکسی موضعی/سیستمیک می باشد. هیپرکالمی، هیپرناترمی، آلکالوز و نارسائی احتقانی قلب، درد، التهاب، آبسه، فلبیت و ترومبوفلبیت محل تزریق، گرانولوسیتوپنی، هپاتیت (بندرت)، لتارژی، تحریک پذیری عصبی عضلانی، حملات میوکلونوس و اغما، افزایش زمان سیلان و تب دارویی و کاندیدیازیس (در استفاده طولانی مدت با مقادیر بالا) از دیگر عوارض پنی سیلین G (تزریقی) می باشند.<sup>(۹)</sup>

علیرغم رواج مصرف بی رویه نوع تزریقی آنتی بیوتیک ها به نظر می رسد که با توجه به عوارض احتمالی ذکر شده، نوع خوراکی ترجیح دارد و در میان انواع خوراکی، آموکسی سیلین در مقایسه با سایر انواع پنی سیلین بصورت خوراکی عارضه گوارشی کمتری دارد.<sup>(۹)</sup>

در مصرف خوراکی، آموکسی سیلین سریعتر و کاملتر از آمپی سیلین جذب می گردد. ۱ تا ۲ ساعت بعد از مصرف تک مقدار ۲۵۰ mg آموکسی سیلین حداکثر غلظت پلاسمایی در حدود ۵ µg/ml بدست می آید. دو برابر کردن مقدار می تواند باعث دو برابر شدن غلظت گردد و حضور غذا در معده باعث کم شدن میزان جذب آن نمی گردد.<sup>(۹)</sup>

اگر چه مقدار معمول مصرف آن در بزرگسالان ۲۵۰-۵۰۰ mg هر ۸ ساعت و در کودکان زیر ۱۰ سال ۲۵۰-۱۲۵ mg هر ۸ ساعت می باشد<sup>(۹)</sup> ولی در پیشگیری از اندوکاردیت باکتریال به صورت ۲ g آموکسی سیلین یک ساعت قبل از عمل تجویز می گردد که حتی تا سال ۱۹۹۷ میزان توصیه شده ۳ گرم آموکسی سیلین یک ساعت قبل از معالجات دندانپزشکی بوده است.<sup>(۱۰،۱۱)</sup>

۴- حساس بودن تورم در لمس

۵- قرمزی و گرمی پوست ناحیه متورم

که با تکمیل پرسشنامه ای که برای ثبت علائم هنگام مراجعه و پیگیری های بعدی آنها تهیه گردیده بدست آمد. البته باید توجه داشت که لزوماً در هر عفونت حاد دندانی تمام علائم فوق وجود ندارد و بیماران می توانند بعضی از علائم فوق را نداشته باشند. ولی معیار ورود به طرح حداقل بروز یک تورم ناگهانی حاد و دردناک یا حساس به لمس به همراه حضور یک دندان عامل عفونت بود.<sup>(۶)</sup> در ضمن تمامی بیماران در صورت نیاز از درمان جراحی و برش مخاط یا پوست جهت تخلیه چرک بهره‌مند گردیدند.

معیار خروج شامل: ۱- مصرف دارو ۲- آلرژی و واکنش ازدیاد حساسیت نسبت به پنی سیلین و فرآورده‌های صنایع آن همچون آموکسی سیلین ۳- نارسایی کلیوی و بیماری های گوارشی ۴- حاملگی در خانمها ۵- سلولیت بودند.

از بیماران رضایت‌نامه کتبی اخذ گردید و سپس برای بیماران گروه تجربی آموکسی سیلین خوراکی ۲ گرم هر ۸ ساعت تجویز شد و برای بیماران در گروه کنترل هر ۱۲ ساعت پنی سیلین پروکائین تزریقی (۸۰۰/۰۰۰) تا برطرف شدن تب و کاهش بارز درد و تورم تجویز گردید.

کلیه بیماران در فواصل ۲۴ ساعت و ۴۸ ساعت (یا ۷۲ ساعت) و یک هفته بعد مورد معاینه و ارزیابی قرار می‌گرفتند و در هر جلسه وضعیت تب و دمای بدن، شدت درد، تورم و رنگ پوست آنها و بروز عوارض جانبی احتمالی ثبت می‌شد. اندازه تورم از طریق اندازه گیری قطر آن توسط کولیس تعیین می‌شد. بعلاوه شدت درد بیماران بر اساس گزارش بیماران و به صورت انتخاب عددی بین ۰ تا ۱۰ در هر بار مراجعه آنان ثبت

می‌گردید<sup>۱</sup> (VAS).

معیار بهبود و پاسخ به درمان عاری بودن از تب، کاهش بارز درد و قرمزی و به حداقل رسیدن تورم بوده است. کاهش تورم و درد به هر اندازه ای در ۲۴ ساعت اول درمان، نشانه سیر بهبودی و در غیر این صورت شکست در روش درمان اتخاذ شده تلقی می‌شد و انجام درمان های اضافی دیگری همچون تغییر آنتی‌بیوتیک مصرفی به کوآموکسی کلاو، برش مخاط یا پوست و تخلیه عمیق تر چرک، آنتی بیوگرام و بستری شدن در بیمارستان برای بیماران پیش بینی و برنامه ریزی شده بود. درمان جراحی و تخلیه برای همه بیمارانی که در طول معاینات دارای یک تورم حاوی چرک که قوام آن در لمس به صورت موج بودند در همان جلسه انجام شد و به این صورت که برش با تیغه بیستوری شماره ۱۱ بدخل حفره آبه زده می‌شد و پس از کامل شدن برش، یک پنس هموستات از طریق برش وارد حفره آبه می‌گردید و حفره آبه در چند جهت مختلف باز می‌شد و ... لاستیکی در محل قرار داده می‌شد و تا چند روزی که تخلیه چرک از حفره آبه ادامه داشت، در محل باقی می‌ماند.

پس از گردآوری و کد گذاری، همه داده‌ها وارد رایانه گردید و با اطمینان از صحت ورود اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS تجزیه و تحلیل گردیدند. در توصیف داده‌ها از جداول توزیع فراوانی استفاده شد و در تحلیل داده‌ها از آزمون من ویتنی و دقیق فیشر استفاده گردید. سطح معنی‌داری ۰.۰۵٪ مدنظر بوده است.

#### یافته‌ها

در این مطالعه ۲۴ ساعت پس از مصرف آنتی‌بیوتیک، درمان ۳ بیمار از ۲۸ بیمار گروه کنترل (تحت درمان با پنی‌سیلین) (۳/۸۹٪ بهبودی) و دو بیمار از ۲۸ بیمار گروه

1. Visual analogue scale

سابقه قبلی بروز تورم، ناحیه تورم، علائم و نشانه‌ها، شدت درد خودبخود و اندازه تورم قبل از درمان، دو گروه با یکدیگر تفاوت معنی‌داری نداشتند و از این لحاظ همگن بودند.

بر اساس نتایج آزمون من ویتنی و دقیق فیشر علائم و نشانه‌های عفونت، شدت درد خودبخود، اندازه تورم در ۲۴، ۴۸ تا ۷۲ ساعت و ۱ هفته پس از درمان در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. عارضه جانبی بجز درد محل تزریق مشاهده نشد (جدول ۲ و ۳).

یک هفته پس از درمان تنها شکایت بیماران مشکل در جویدن غذا بود که در هر یک از گروه‌ها در ۲ نفر از بیماران مشاهده شد.

تجربی (تحت درمان با آموکسی سیلین خوراکی) (۹۲/۹٪ بهبودی) به علت باقیماندن درد خودبخود و تورمی با قطر بیش از ۴ cm ناموفق تلقی گردید (جدول ۱).

فراوانی بیماران مورد مطالعه بر حسب جنس نشان داد که در این مطالعه ۵۳/۶٪ مرد و ۴۶/۴٪ زن بودند و طبق آزمون کای دو بین دو گروه مورد مطالعه (تجربی و کنترل) از نظر جنسیت تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. ( $X^2=1/148$   $P=0/284$ ) در ضمن محدوده سنی بیماران گروه تجربی بین ۵۰-۱۰ سال و گروه کنترل بین ۶۰-۱۰ سال بود. طبق آزمون کای اسکوتر دو گروه مورد مطالعه از نظر سنی با یکدیگر تفاوت معنی‌داری نداشتند. ( $X^2=4/289$  و  $P=0/368$ ) در ضمن از جهات دیگر مانند:

جدول ۱: توزیع فراوانی بیماران تحت مطالعه بر حسب پاسخ به درمان به تفکیک گروه

کل	گروه‌ها				علائم و نشانه‌ها (یک هفته بعد از درمان)		
	تعداد	درصد	تجربی			کنترل	
			تعداد	درصد		تعداد	درصد
۹۱/۱	۵۱	۹۲/۹	۲۶	۸۹/۳	۲۵	بهبود	
۸/۹	۵	۷/۱	۲	۱۰/۷	۳	عدم بهبود	
۱۰۰/۰	۵۶	۱۰۰/۰	۲۸	۱۰۰/۰	۲۸	کل	
Fisher's Exact test				P=1			

جدول ۲: توزیع فراوانی بیماران مورد مطالعه بر حسب علائم و نشانه‌ها در مرحله ۲۴ ساعت بعد از درمان به تفکیک گروه

نتیجه آزمون دقیق فیشر	کل	گروه‌ها				علائم و نشانه‌ها (۲۴ ساعت بعد از درمان)		
		تعداد	درصد	تجربی			کنترل	
				تعداد	درصد		تعداد	درصد
P=۱	۸/۹	۵	۷/۱	۲	۱۰/۷	۳	تب	
P=۰/۷۸	۵۸/۹	۳۳	۶۰/۷	۱۷	۵۷/۱	۱۶	مشکل در جویدن غذا	
P=۱	۸/۹	۵	۱۰/۷	۳	۷/۱	۲	عرق کردن	
P=۰/۳۱	۱۹/۶	۱۱	۱۴/۳	۴	۲۵/۰	۷	قرمزی پوست ناحیه متورم	
P=۱	۱۶/۱	۹	۱۴/۳	۴	۱۷/۹	۵	گرمی پوست ناحیه متورم	
P=۱	۸/۹	۵	۱۰/۷	۳	۷/۱	۲	بدون علامت	

جدول ۳: توزیع فراوانی بیماران مورد مطالعه بر حسب اندازه تورم در مرحله ۲۴ ساعت بعد از درمان به تفکیک گروه

کل	گروه‌ها				اندازه تورم (۲۴ ساعت بعد از درمان)
	تجربی		کنترل		
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد
۷/۱	۴	۷/۱	۲	۷/۱	۲
کمتر از ۲ سانتی متر					
۶/۹	۳۸	۶۴/۳	۱۸	۷۱/۴	۲۰
۲ تا ۴ سانتی متر					
۲۵	۱۴	۲۸/۶	۸	۲۱/۴	۶
بیشتر از ۴ سانتی متر					
۱۰۰/۰	۵۶	۱۰۰/۰	۲۸	۱۰۰/۰	۲۸
کل					

Mann-Whitney:  $Z=۰/۵۲$   $P=۰/۶۰$ 

جدول ۴: توزیع فراوانی بیماران مورد مطالعه بر حسب اندازه تورم در مرحله ۱ هفته بعد از درمان به تفکیک گروه

کل	گروه‌ها				اندازه تورم (یک هفته بعد از درمان)
	تجربی		کنترل		
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد
۷۸/۶	۴۴	۸۲/۱	۲۳	۷۵	۲۱
کمتر از ۲ سانتی متر					
۱۴/۳	۸	۱۴/۳	۴	۱۴/۳	۴
۲ تا ۴ سانتی متر					
۷/۱	۴	۳/۶	۱	۱۰/۷	۳
بیشتر از ۴ سانتی متر					
۱۰۰/۰	۵۶	۱۰۰/۰	۲۸	۱۰۰/۰	۲۸
کل					

Mann-Whitney:  $Z=۰/۷۳$   $P=۰/۴۵$ 

## بحث

آمده از ۵۰ نمونه آبسه‌های با منشأ دندانی مشخص شد که ۹۶ درصد از گونه‌های باکتری‌های بدست آمده از این آبسه‌ها به یکی از آنتی‌بیوتیک‌های رایج: پنی سیلین، آموکسی سیلین، اریترومايسين، کلیندامایسین، مترونیدازول حساس بودند و پنی سیلین داروی انتخابی برای عفونت دندانی حاد بود.<sup>(۱۲)</sup> در همین رابطه در تحقیق دیگری مشخص شد که بهبودی عفونت‌های دندانی در درمان با آموکسی سیلین بهتر از درمان با تتراسایکلین است.<sup>(۱۳)</sup>

در مطالعه Lewis و همکاران مطرح شده است که تغییراتی در سوش میکروبی آبسه‌های دندانی رخ داده است و آموکسی سیلین به همراه مترونیدازول احتمالاً اولین انتخاب در صورت عدم بهبودی بالینی می باشد.<sup>(۱۴)</sup>

تحقیق ارائه شده مشابهی برای جایگزین کردن پنی سیلین تزریقی با آموکسی سیلین خوراکی وجود نداشت از اینرو به نقد گذاشتن معایب و محاسن این مطالعه در قیاس با سایر مطالعات امکان پذیر نمی باشد. البته در دیگر مطالعات آموکسی سیلین به عنوان انتخاب مناسب برای درمان عفونت‌های دندانی حاد مطرح شده است.

پنی سیلین، آموکسی سیلین، کلیندامایسین، اریترومايسين، مترونیدازول و Moxifloxacin از آنتی‌بیوتیک‌های معمول در درمان عفونت‌های دندانی ذکر شده‌اند.<sup>(۵)</sup> در مطالعه ای بر روی ۱۶۶ گونه باکتری بدست

اختلاف معنی‌داری بین تغییرات در علائم در دو گروه وجود نداشت. متوسط زمان بهبودی در هر دو گروه ۳ روز بود. همچنین اختلاف معنی‌داری بین پسرفت (Relapse) (۹/۱۶ و ۱۱/۶٪) یا عود (Recurrence) (۳ و ۵/۶٪) نبود. شایعترین عارضه در هر دو گروه اسهال بود که در مصرف‌کنندگان Cefditoren pivoxil ۴/۵٪ و در مصرف‌کنندگان آموکسی‌سیلین ۱۸/۱٪ بود ( $P=۰/۰۲$ )<sup>(۲۰)</sup>. مطالعه‌ای توسط Christele Gras و همکارانش در مورد اثر آموکسی‌سیلین خوراکی بر روی ۲۲۲ نوزاد Full term (متوسط وزن موقع تولد  $۳/۴۲ \pm ۵۳۳$ ) آلوده به عفونت استرپتوکوک گروه B، انجام شد. البته در طی ۴۸ ساعت اول برای همه آنها آموکسی‌سیلین تزریقی تجویز شد و پس از بدون علامت شدن روزانه ۳۰۰-۲۰۰ Mg/kg در چهار دوز منقسم داده شد. متوسط غلظت سرمی آموکسی‌سیلین خوراکی به ترتیب با مقدار مصرفی ۳۰۰ Mg/kg، میلی گرم در لیتر ۳۱/۱۵ و با مقدار مصرفی ۲۰۰ Mg/kg، میلی گرم در لیتر ۲۵/۸ بود.<sup>(۲۱)</sup> تحمل گوارشی عالی بود ۲۱۶ بیمار در روز پنجم تولد مرخص شدند و در طی سه ماه پیگیری مراجعه نداشتند. هر چند کاربرد مقادیر بالا احتمال توکسیسته را مطرح می‌سازد اما در این مطالعه توکسیسته بالینی دیده نشد و البته مطالعات کمی در مورد توکسیسته آموکسی‌سیلین نوزادان وجود دارد.<sup>(۲۱)</sup>

در ضمن از مزایای کاربرد مقادیر بالای خوراکی: تسریع ترخیص از بیمارستان، تماس سریع تر با بیمار، هزینه کمتر درمان و مصرف دوره کوتاهتر نوع تزریقی (که درمانی تهاجمی است) می باشد که می توانند احتمالاً موجب کاهش ریسک عفونت‌های بیمارستانی شوند.<sup>(۲۱)</sup>

با توجه به آمار و نتایج بدست آمده از این تحقیق مشخص شد که در عفونت‌های حاد دندانی هنگامی که از آموکسی‌سیلین خوراکی با دوز بالا استفاده می‌گردد، در

بر طبق مطالعه Siminoski در سال ۱۹۹۳، Sepsis و تب ناشی از عفونت دندانی می‌تواند به درناژ آبسه و کشیدن دندان با یا بدون آنتی‌بیوتیک پاسخ دهد.<sup>(۱۵)</sup>

هر چند مطالعه بر روی استفاده از آموکسی‌سیلین با مقادیر بالا بر روی عفونت‌های حاد دندانی انجام نشده است اما تحقیقات مختلفی در مورد کاربرد بدون عارضه مقادیر بالای آموکسی‌سیلین خوراکی در درمان سایر عفونت‌های حاد مانند اوتیت حاد گوش میانی و پنومونی دارند از جمله استفاده روزانه ۸۰-۹۰ mg/kg آموکسی‌سیلین خوراکی به مدت پنج روز در درمان پنومونی شدید بچه‌ها در بررسی Hazir و همکاران<sup>(۱۶)</sup> و استفاده از همین مقدار آموکسی‌سیلین خوراکی در درمان اوتیت حاد گوش میانی نوزادان و بچه‌ها در مطالعات Santolaya<sup>(۱۷)</sup> و Arguedas<sup>(۱۸)</sup>.

در مطالعه Garbutt در ایالت میسوری هم استفاده روزانه از ۸۰-۹۰ mg/kg آموکسی‌سیلین خوراکی در درمان اوتیت حاد گوش میانی ناشی از استرپتوکوکوپنومونی غیر حساس به پنی‌سیلین (NSSP) و غیر حساس به مقدار استاندارد آموکسی‌سیلین را ضمن جداسازی استرپتوکوکوپنومونی از ناروفارنکس بچه‌ها مورد بررسی قرار دادند و آن را در بچه‌هایی که اخیراً آنتی‌بیوتیک دریافت نموده اند توصیه نمودند.<sup>(۱۹)</sup> مطالعه‌ای مقایسه‌ای به صورت یک سوکور بین اثر درمان ۱۴ روزه استفاده از Cefditoren pivexil (نسل سوم سفالوسپورین) به مقدار ۸-۱۲ Mg/kg روزانه در ۷۲ بیمار با متوسط سن ۷/۱۵ سال و آموکسی‌سیلین/کلاوولانات (به مقدار روزانه ۸۰-۹۰ Mg/kg در ۷۲ بیمار با متوسط سن ۶/۶ سال) در درمان بیماران ۱ تا ۱۵ ساله بارینوسینوزیت حاد باکتریال در تایلند انجام شد. میزان بهبودی در روز چهاردهم در مصرف‌کنندگان Cefditoren pivoxil و آموکسی‌سیلین به ترتیب ۷۸/۸٪ و ۸۴/۷٪ بود. هیچ

کوآموکسی کلاو ۶۲۵ mg به صورت هر ۸ ساعت ۱ عدد و به مدت ۱ هفته تجویز گردید که نتیجه درمان در هر ۵ نفر با موفقیت همراه بود. بنابراین در موارد عدم موفقیت چه با آموکسی سیلین و چه با پنی سیلین تزریقی می توان درمان با کوآموکسی کلاو را جایگزین کرد. البته باید به خاطر داشت که علیرغم موثر بودن کوآموکسی کلاو در عفونت های دندانی مقاوم به درمان های رایج هیچگاه نبایستی آنرا به عنوان داروی انتخابی اول مورد استفاده قرار داد تا مشکلی همانند مقاومت باسیل توبرکولوز به ریفامپین بواسطه مصرف بی رویه آن در عفونت های غیرتوبرکولوزی تکرار نگردد.

در این طرح، برش مخاط یا پوست و تخلیه چرک آنچنان که در قسمت روش اجرای طرح توضیح داده شد برای تمام بیماران بطور کامل انجام گردیده است و بیمارانی که به دلایل مختلف برش و تخلیه چرک برایشان انجام نگردید از مطالعه حذف شدند. بنابراین درناژ و تخلیه چرک برای تمام بیماران مورد مطالعه یکسان بوده است و درناژ نمی تواند به عنوان یک متغیر محسوب گردد.

پاسخدهی عفونت های حاد دندانی نسبت به آموکسی سیلین با مقدار بالا حتی در مواردی هم که عفونت به پوست صورت و یا کف دهان گسترش یافته بود نیز در مطالعه مقدماتی (Pilot study) مجریان طرح بخوبی مشاهده شده بود و مساله بررسی تاثیر آموکسی سیلین خوراکی با مقدار بالا در درمان این عفونت ها به این چندین تجربه انجام شده در این مطالعه محدود نمی گردد. بنابراین با توجه به عدم مشاهده هیچگونه عوارضی بدنبال مصرف خوراکی مقادیر بالای آموکسی سیلین و با توجه به شناخت فارماکولوژی این دارو که محدودیتی برای چنین درمانی ایجاد نمی کند، بایستی آن را به عنوان درمان دارویی انتخابی برای

۹۲/۹ درصد بهبودی دیده می شود و در هنگامی که از پنی سیلین تزریقی استفاده می شود در ۸۹/۳ درصد بهبودی مشاهده می گردد. اگر چه این اختلاف از نظر آماری معنی دار نیست ولی با توجه به مشکلات و عوارض ناشی از تزریق پنی سیلین همچون فراهم نبودن امکان تزریق های مکرر برای همگان و هزینه های اضافی رفت و آمد جهت تزریق، باضافه درد و ناراحتی محل تزریق و احتمال خطیرتر بروز شوک آنافیلاکسی از یک طرف و عارضه کمتر مصرف مقدار بالای آموکسی سیلین خوراکی از طرفی دیگر، می توان گفت در عفونت های حاد دندانی بهتر است بجای پنی سیلین تزریقی از آموکسی سیلین خوراکی با مقدار بالا استفاده گردد. در این بررسی حتی در مواردی هم که ما نتیجه درمان با پنی سیلین و یا آموکسی سیلین خوراکی را عدم موفقیت گزارش کردیم، تب در تمام این بیماران قطع گردیده بود و علیرغم اینکه در شدت درد خودبخود و اندازه تورم تغییر چشمگیری مشاهده نشده بود اما به هرحال علائم عفونت در این بیماران بیشتر نشده بود و گسترش عفونت و عوارض آن بیماران را تهدید نمی کرد. در احساس بهبود بیماران نقش کاهش یا برطرف شدن تب و درد بارزتر بود و اکثر بیماران با برطرف شدن این علائم فعالیت های روزمره خود را از سر گرفتند هر چند که تورم هنوز به درجاتی باقی مانده بود.

علاوه بر این می توان نتیجه گرفت که معمولاً پاسخدهی به درمان با کاهش اندازه تورم پس از ۴۸ تا ۷۲ ساعت مشخص می شود و چنانچه تب و درد حاد بیمار در این مدت از بین نرفته باشد پاسخدهی به درمان زیر سوال قرار می گیرد.

از ۲۸ بیمار گروه کنترل درمان ۳ نفر و از ۲۸ بیمار گروه تجربی درمان ۲ نفر با عدم موفقیت همراه بود که برای آنها بدون آنکه درناژ مجدد انجام شود کپسول



تزریقی» و «آموکسی سیلین خوراکی به مقدار بالا»، نظر به نبود عوارضی همچون درد محل تزریق و کاهش کارآمدی بیمار و صرف هزینه‌های اضافی همچون هزینه رفت و آمد و تزریق و مهمتر از همه شوک آنافیلاکسی می‌توان گفت آموکسی سیلین خوراکی با مقدار بالا درمان دارویی انتخابی در عفونت‌های حاد دندانی است که ضمن جلوگیری از بروز مشکلات و عوارض ناشی از تزریق پنی‌سیلین دارای اثرات درمانی حداقل معادل آن است. از طرفی با توجه به اینکه داروی انتخابی در موارد عدم موفقیت، آموکسی‌کلاو بود که پاسخ دهی مناسبی را به همراه داشت، می‌توان اظهار نظر نمود که در انتخاب آنتی‌بیوتیک برای درمان عفونت‌های حاد دندانی پنی‌سیلین تزریقی جایی ندارد مگر در بیمارانی که آموکسی سیلین خوراکی را نمی‌توانند تحمل کنند که این عدم تحمل با علائمی مانند اسهال، تهوع، استفراغ و دل‌درد همراه است.

عفونت‌های حاد دندانی مدنظر قرار داد.

اگر چه منابعی در صورت وجود دو یا بیش از دو تا از معیارهای زیر: درجه حرارت بالای ۳۸ درجه سانتیگراد یا کمتر از ۳۶ درجه سانتیگراد، ضربان قلب بیش از ۹۰ در دقیقه، تعداد تنفس بیش از ۲۰ در دقیقه و لکوسیتوز بالای ۱۲۰۰۰ در میلی‌متر مکعب یا کمتر از ۴۰۰۰ یا بیش از ۱۰٪ اشکال نابالغ (سلول‌های باند) در پاسخ به عفونت را ضمن مطرح کردن سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (Systemic inflammatory syndrome) SIRS نوع آنتی‌بیوتیک تجویز شده را تزریقی توصیه می‌کنند<sup>(۲۲)</sup> ولی بر اساس این مطالعه نیاز به انجام CBC و روش تزریقی در بیماران دچار عفونت حاد دندانی وجود ندارد چرا که بر اساس این مطالعه تب بیماران با مصرف این رژیم خوراکی قطع شده بود.

### نتیجه‌گیری

با توجه به تحقیق انجام شده و علیرغم مشابهت پاسخ به درمان عفونت حاد دندانی نسبت به «پنی‌سیلین

### منابع

1. Fonseca RJ. Oral and Maxillofacial Surgery. 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2000. P. 77-8.
2. Robertson D, Simth AJ. The microbiology of the acute dental abscess. J Med Microbiol 2009; 58(2): 155-62.
3. Gómez J, García-Vázquez E, Martínez Pérez M, Martínez Lage J, González Tortosa J, Pérez Espejo MA, et al. Brain abscess. The experience of 30 years. Med Clin (Barc) 2008; 130(19): 736-9. (Spanish)
4. Farrier JN, Kittur MA, Sugar AW. Necrotising fasciitis of the submandibular region: A complication of odontogenic origin. Br Dent J 2007; 202(10): 607-9.
5. Jan Hupp JR, Ellis E III, Tucker MR. Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery. 5<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby Co; 2008. P. 291, 292, 304, 317.
6. Topazian RG, Goldberg MH, Hupp JR. Oral and Maxillofacial Infections. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2002. P. 99-111.
7. Hardman JG, Limbird LE. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 10<sup>th</sup> ed. New York: Mcgraw-Hill; 2001. P. 1189-206.
8. Munson PL, Mueller RA, Breese GR. Principles of Pharmacology: Basic Concepts and Clinical Applications. 1<sup>st</sup> ed. New York: A Hodder Arnold Publication; 1996. P. 1351-66.
9. Sweetman SC. Martindale's Complete Drug Reference. 3<sup>rd</sup> ed. London: Pharmaceutical Press; 2002. P. 149-50, 157-9, 239-40.
10. Little JW, Falace D, Miller C, Rhodus NL. Dental Management of the Medically Compromised Patient. 5<sup>th</sup> ed. Missouri: Mosby Co; 1997. P. 122.

11. Little JW, Falace D, Miller C, Rhodus NL. *Dental Management of the Medically Compromised Patient*. 7<sup>th</sup> ed. Missouri: Mosby Co; 2008. P. 29.
12. Lewis MA, MacFarlane TW, McGowan DA. Antibiotic susceptibilities of bacteria isolated from acute dentoalveolar abscesses. *J Antimicrob Chemother* 1989; 23(1): 69-77.
13. Cruciani A. Clinical trial of an amoxicillin and a tetracycline in dental infections. *Minerva Stomatol* 1978; 27(3): 185-94. (Italian)
14. Lewis MA, MacFarlane TW, McGowan DA. A microbiological and clinical review of the acute dentoalveolar abscess. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1990; 28(6): 359-66.
15. Siminoski K. Persistent fever due to occult dental infection: Case report and review. *Clin Infect Dis* 1993; 16(4): 550-4.
16. Hazir T, Fox LM, Nisar YB, Fox MP, Ashraf YP, Macleod WB, et al. Ambulatory short-course high-dose oral amoxicillin for treatment of severe pneumonia in children: A randomised equivalency trial. *Lancet* 2008; 321(9606): 49-56.
17. Santolaya de P ME. Acute otitis Media: Diagnosis and treatment. *Rev chilena Infectol* 2007; 24(4): 297-300.
18. Arguedas A, Emparanza P, Schwartz RH, Soley C, Guevara S, de Caprariis PJ, et al. A randomized, multicenter, double blind, double dummy trial of single dose azithromycin versus high dose amoxicillin for treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(2): 153-61.
19. Garbutt J, St Geme JW, May A, Storch GA, Shackelford PG. Developing community-specific recommendations for first-line treatment of acute otitis media: Is high-dose amoxicillin necessary. *Pediatrics* 2004; 114(2): 342-7.
20. Poachanukoon O, Kitcharoensakkul M. Efficacy of cefditoren pivoxil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of pediatric patients with acute bacterial rhinosinusitis in Thailand: A randomized, investigator blinded, controlled trial. *Clin Ther* 2008; 30(10): 1870-9.
21. Gras-Le Guen C, Boscher C, Godon N, Caillon J, Denis C, Nguyen JM, et al. Therapeutic amoxicillin levels achieved with oral administration in term neonates. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63(7): 657-62.
22. Mandel GL, Bennett J, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6<sup>th</sup> ed. Churchill Livingstone: Elsevier; 2004. P. 966.