Journal of Birjand University of Medical Sciences

Birjand University of Medical Sciences

Original Article

Antibacterial effect of glass ionomer cement containing metronidazole, ciprofloxacin, or penicillin V on *Streptococcus mutans*

Nasrin Saadatfar[1], Masoud Yousefi[2], Mohammad Yahya Hanafi-Bojd[3,4], Maryam Rasti[5]*

ABSTRACT

Background and Aims: Glass ionomer cement (GIC) is used in atraumatic restorative treatment, full crown cementation, and root lesion repair. Glass ionomer cement can prevent secondary infections if it has antibacterial properties. Therefore, in the current study, the antibacterial effects of GIC containing different antibiotics and the rate of antibiotic release were investigated.

Materials and Methods: In the in vitro study, GIC discs containing 1.5% metronidazole, ciprofloxacin, or penicillin V antibiotics were first made. Afterward, the amount of antibiotic release from different discs was analyzed by spectroscopic method at 24, 72, and 168 h. The antibacterial effects of GIC discs containing antibiotics were evaluated by the disc diffusion method against the standard bacterial strain of *Streptococcus mutans* and compared with standard antibiotic discs.

Results: In the present study, antibiotic release from GIC discs containing penicillin could not be measured by spectroscopic method. Nevertheless, the rates of antibiotic release from GIC discs containing ciprofloxacin and metronidazole were about 41% and 66%, respectively in the first 24 h, and after 168 h, these release rates reached 53% and 75%, respectively. The results showed that GIC disc alone and GIC with metronidazole had no antibacterial effect on *S. mutans*. The mean scores of inhibition zone diameter of GIC discs containing penicillin and GIC containing ciprofloxacin were reported as 27.25±0.97 and 14.0±2.52 mm, respectively. Moreover, the GIC disc containing all three antibiotics had an inhibition zone diameter of 24.33±1.37 mm.

Conclusion: The inhibition zone diameter of penicillin was larger than that of the mixture of three antibiotics. Based on this observation, it can be concluded that the use of 1.5% penicillin is a more suitable choice for creating antibacterial properties in GIC compared to the mixture of three antibiotics.

Keywords: Anti-bacterial agents, Ciprofloxacin, Glass ionomer cement, Metronidazole, Penicillin, *Streptococcus mutans*

Citation: Saadatfar N, Yousefi M, Hanafi-Bojd MA, Rasti M. [Antibacterial effect of glass ionomer cement containing metronidazole, ciprofloxacin, or penicillin V on *Streptococcus mutans*]. J Birjand Univ Med Sci. 2023; 30(2): 153-163. [Persian]

DOI http://doi.org/10.32592/

Received: January 28, 2023 **Accepted**: July 25, 2023

[1] Student Research Committee, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran
[2] Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Bairjand University of Medical Science, Birjand, Iran
[3] Cellular and Molecular Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran
[4] Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Nanotechnology, School of Pharmacy, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran
[5] Department of Restorative Dentistry, School of Dentistry, Birjand University of Medical Science, Birjand, Iran

***Corresponding author:** Department of Restorative Dentistry, School of Dentistry, Birjand University of Medical Science, Birjand, Iran
E-mail: marasti68@yahoo.com Fax: +985632381119 Tel: +985632381501

مقاله اصیل پژوهشی

اثر ضدباکتریایی سمان‌های گلاس آینومر حاوی آنتی‌بیوتیک‌های مترونیدازول، سیپروفلوکساسین و پنی‌سیلین V بر استرپتوکوکوس موتانس

نسرین سعادت‌فر[1]، مسعود یوسفی[2]، محمدیحیی حنفی بجد[3,4]، مریم راستی[5]*

چکیده

زمینه و هدف: سمان گلاس آینومر (GIC) در درمان ترمیمی آتروماتیک (ART)، سمان کردن تاجواره کامل، ترمیم ضایعات ریشه‌ای و ... مورد استفاده قرار می‌گیرد. GIC در صورت داشتن خواص ضدباکتریایی می‌تواند از عفونت‌های ثانویه جلوگیری کند. بنابراین در مطالعه حاضر به بررسی اثرات ضدباکتریایی GIC حاوی آنتی‌بیوتیک‌های مختلف و میزان رهاسازی آنتی‌بیوتیک از آن‌ها پرداخته شد.

روش تحقیق: در مطالعه آزمایشگاهی حاضر ابتدا دیسک‌های GIC حاوی ۱/۵ درصد آنتی‌بیوتیک مترونیدازول، سیپروفلوکساسین یا پنی‌سیلین V ساخته شد. سپس میزان رهاسازی آنتی‌بیوتیک از دیسک‌های مختلف در زمان‌های ۲۴، ۷۲ و ۱۶۸ ساعت به روش اسپکتروسکوپی مورد بررسی قرار گرفت. اثرات ضد باکتریایی دیسک‌های GIC حاوی آنتی بیوتیک به روش انتشار دیسک بر علیه سویه باکتریایی استاندارد استرپتوکوکوس موتانس ارزیابی و با دیسک‌های استاندارد آنتی‌بیوتیک مقایسه گردید.

یافته‌ها: در مطالعه حاضر رهاسازی آنتی بیوتیک از دیسک‌های GIC حاوی پنی‌سیلین به روش اسپکتروسکوپی قابل اندازه‌گیری نبود. با این وجود میزان رهاسازی آنتی بیوتیک از دیسک‌های GIC حاوی سیپروفلوکساسین و مترونیدازول در ۲۴ ساعت اولیه به ترتیب حدود ۴۱ و ۶۶ درصد بود و پس از گذشت ۱۶۸ ساعت این میزان رهاسازی به ترتیب به ۵۳ و ۷۵ درصد رسیده بود. نتایج نشان داد که دیسک GIC به تنهایی و نیز GIC به همراه مترونیدازول اثر ضدباکتریایی بر استرپتوکوکوس موتانس ندارد. در حالی که میانگین قطر هاله عدم رشد دیسک‌های GIC حاوی پنی‌سیلین و GIC حاوی سیپروفلوکساسین به ترتیب برابر ۰/۹۷±۲۷/۲۵ و ۲/۵۲±۱۴/۰ میلی‌متر گزارش شد. همچنین میانگین قطر هاله عدم رشد دیسک GIC حاوی هر سه آنتی‌بیوتیک، ۱/۳۷±۲۴/۳۳ میلی‌متر بود.

نتیجه‌گیری: قطر هاله عدم رشد پنی‌سیلین به نسبت مخلوط سه آنتی‌بیوتیک بیشتر بوده و می‌توان بیان داشت که استفاده از ۱/۵ درصد پنی‌سیلین نسبت به مخلوط سه آنتی‌بیوتیک گزینه مناسب‌تری به منظور استفاده در GIC برای ایجاد خاصیت ضدباکتریایی می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: عوامل ضدباکتریایی، سیپروفلوکساسین، سمان گلاس آینومر، مترونیدازول، پنی‌سیلین، استرپتوکوکوس موتانس

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۴۰۲؛ ۳۰ (۲): ۱۵۳-۱۶۳.

دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۰۸ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۵/۰۳

[1] کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

[2] گروه میکروب‌شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

[3] مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

[4] گروه داروسازی و نانوتکنولوژی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

[5] گروه دندانپزشکی ترمیمی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

***نویسنده مسئول:** گروه دندانپزشکی ترمیمی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

آدرس: خراسان جنوبی- بیرجند- خیابان غفاری- دانشگاه علوم پزشکی بیرجند- دانشکده دندانپزشکی

تلفن: ۰۵۶۳۲۳۸۱۵۰۱ نمابر: ۹۸۵۶۳۲۳۸۱۱۱۹+ پست الکترونیکی: marasti68@yahoo.com

مقدمه

درمان ترمیمی آتروماتیک[1] (ART) یک تکنیک محافظه کارانه برای برداشت پوسیدگی و جلوگیری از پیشرفت آن است. در این نوع درمان از ابزارهای دستی برای برداشتن بافت پوسیده دندان و جلوگیری از پیشرفت پوسیدگی استفاده می‌شود (۱). این تکنیک به‌دلیل استفاده از حداقل امکانات در کشورهای کمتر توسعه یافته و یا در حال توسعه رواج یافته است و همچنین در کشورهای توسعه یافته نیز به عنوان تکنیکی برای مدیریت پوسیدگی دندان در دوران کودکی پذیرفته شده‌است (۲). سادگی و هزینه نسبتاً پایین این روش نسبت به استفاده از دستگاه روتاری[2] از مزایای مهم آن است (۳). روش درمان ترمیمی آتروماتیک منجر به کاهش شدید میکروارگانیسم‌های محل پوسیدگی می‌شود؛ اما موجب حذف کامل آنها نمی‌شود و ممکن است منجر به بروز مجدد پوسیدگی شود (۴). همچنین حاشیه‌های ترمیم در ضایعات ریشه‌ای، فضای موجود در خط خاتمه تراش بعد از سمان کردن تاجواره کامل[3] و پروتز جزئی ثابت[4] (FPD) و ... یک مسیر بالقوه برای ریزنشت (Micro Leakage) باکتری‌های موجود در فلور نرمال دهان انسان می‌باشد (۵). ریزنشت باکتری‌ها موجب ایجاد پوسیدگی‌های ثانویه و در نهایت شکست درمان می‌شود (۶). استفاده از ترکیبات با خاصیت ضد باکتریایی برای موارد فوق می‌تواند به طور مؤثری موجب کاهش این عفونت‌ها و در نتیجه جلوگیری از شکست درمان شود (۷).

حدود ۶۰ سال قبل جهت ترمیم‌های همرنگ دندان، سمان‌های گلاس آینومر[5] (GIC) وارد بازار شد. در ابتدا این مواد به دلیل نقاط ضعف متعدد چندان مورد توجه واقع نشد؛ ولی به تدریج با پیشرفت‌های صورت گرفته تحولی در خواص فیزیکی، شیمیایی و مکانیکی آنها حاصل شد (۸). سمان گلاس آینومر به صورت پودر شیشه بازی و مایع پلیمری اسیدی مورد استفاده قرار می‌گیرد. ترکیب مایع کوپلیمری از اسید پلی‌آکریلیک و ایتاکونیک‌اسید است و پودر آن حاوی ذرات شیشه آلومینوسیلیکات کلسیم و فلوئور می‌باشد. ترکیب پودر و مایع موجب ایجاد شبکه‌ای مستحکم می‌شود که در طی واکنش خود منجر به آزادسازی فلوراید در دندان می‌شوند. استفاده از سمان گلاس آینومر همچنین به دلیل توانایی باند شدن با مینا و عاج و ضریب انبساط حرارتی مشابه دندان رواج یافته است (۹). سمان گلاس آینومر امروزه به‌طور متداول در دندانپزشکی ترمیمی مورد استفاده قرار می‌گیرد. سمان گلاس آینومر (GIC) یکی از این مواد همرنگ دندان است که موارد استفاده بسیاری در دندانپزشکی دارد. سمان‌های گلاس آینومر معمولی، شایع‌ترین ماده مورد استفاده برای تکنیک ART، سمان‌کردن تاجواره کامل، FPD و ترمیم ضایعات ریشه‌ای و ... می‌باشند (۱۰).

در بین عوامل میکروبی دخیل در پوسیدگی دندان استرپتوکوکوس مهم‌ترین عامل می‌باشد و در بین گونه‌های جنس استرپتوکوکوس، استرپتوکوکوس موتانس مهم‌ترین علت پوسیدگی دندان در انسان در نظر گرفته می‌شود (۱۱). استرپتوکوکوس موتانس یک باکتری گرم مثبت، بی‌هوازی اختیاری، فاقد حرکت و دارای قدرت متابولیزه کردن قندها به ویژه سوکروز است (۱۲). این باکتری با متابولیزه کردن قندهای محیط اطرافش اسید تولید نموده که در نهایت موجب حل شدن مینای دندان و ایجاد مینرالیزاسیون می‌شود که در واقع ابتدایی‌ترین مرحله پوسیدگی است (۱۳).

داشتن ویژگی‌های ضدباکتریایی GIC، می‌تواند کارایی آن را برای ایجاد ترمیم‌های موفق‌تر افزایش دهد. مطالعات نشان داده است که استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در ترکیب با GIC، می‌تواند موجب ایجاد خواص ضدباکتریایی در آنها شود، ولی اگر میزان درصد آنتی‌بیوتیک مورد استفاده بیش از حد مشخص باشد، موجب از بین رفتن خواص مکانیکی GIC می‌شود. با توجه به مطالعات انجام شده، استفاده از ۱/۵ درصد آنتی‌بیوتیک در ترکیب با GIC تغییر اساسی در خواص مکانیکی GIC ایجاد نمی‌کند (۱۵, ۱۴).

در این مطالعه با توجه به اثرات باکتری استرپتوکوکوس موتانس بر دندان و ایجاد پوسیدگی در دندان، برآن شدیم که به بررسی اثر ضدباکتریایی سمان‌های گلاس آینومر حاوی آنتی‌بیوتیک‌های مترونیدازول، سیپروفلوکساسین و پنی‌سیلین بر باکتری استرپتوکوکوس موتانس بپردازیم.

[1] Atraumatic Restorative Treatment
[2] Rotary instrument
[3] Full Crown
[4] Fixed Partial Dentures
[5] Glass-ionomer cements

روش تحقیق

در این مطالعه آزمایشگاهی خاصیت ضدباکتریایی و میزان رهاسازی آنتی‌بیوتیک نمونه‌های گلاس آینومرهای حاوی آنتی‌بیوتیک و گلاس آینومر به تنهایی مورد بررسی قرار گرفت. برای آماده سازی نمونه‌ها، از گلاس آینومر لایت کیور (GC Fuji IX , GC Corporation, Tokyo, Japan) استفاده شد. در این آزمایش از پودر و دیسک سه نوع آنتی‌بیوتیک مترونیدازول (Merck KGaA, Darmstadt, Germany)، سیپروفلوکساسین (SIGMA-ALDRICH, USA) و پنی‌سیلین V (SIGMA, USA) استفاده گردید. همچنین از سویه باکتریایی استاندارد استرپتوکوکوس موتانس (ATCC 35668) به منظور بررسی خاصیت ضدباکتریایی استفاده گردید.

آماده سازی دیسک‌ها

با توجه به مطالعات انجام شده، مناسب‌ترین درصد وزنی آنتی‌بیوتیک در سمان گلاس آینومر مقدار ۱/۵ درصد بیان شده است، در صورتی که میزان درصد وزنی آنتی‌بیوتیک در سمان بیشتر از این مقدار باشد، خواص مکانیکی سمان تحت تأثیر قرارگرفته و مقاومت سمان در برابر ریزنشت باکتری و پوسیدگی تضعیف خواهد شد و هم چنین میزان استحکام سمان در برابر فشارهای وارده به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد (۱۵, ۱۴, ۷). از این رو در مطالعه حاضر از دیسک‌های GIC حاوی ۱/۵ درصد آنتی‌بیوتیک استفاده گردید.

در این مطالعه دیسک‌های GIC در شش گروه مختلف به صورت زیر تهیه شد:

- گروه ۱: سمان گلاس آینومر به همراه پودر آنتی‌بیوتیک مترونیدازول (Glass+Metro)
- گروه ۲: سمان گلاس آینومر به همراه پودر آنتی‌بیوتیک سیپروفلوکساسین (Glass+Cipro)
- گروه ۳: سمان گلاس آینومر به همراه پودر آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین (Glass+Pen)
- گروه ۴: سمان گلاس آینومر به همراه پودر آنتی‌بیوتیک مترونیدازول، سیپروفلوکساسین و پنی‌سیلین (Glass+Metro+Cipro+Pen)
- گروه ۵: سمان گلاس آینومر به تنهایی (Glass)
- گروه۶: دیسک آنتی‌بیوتیک‌های مترونیدازول، سیپروفلوکساسین و پنی‌سیلین به تنهایی

به منظور تهیه دیسک‌های مورد نیاز برای انجام آزمایش مطابق مطالعه انجام شده توسط Takahashi و همکاران (۱۶)، قالبی به قطر ۷ میلی‌متر و ضخامت ۱ میلی‌متر به منظور همسان‌سازی با دیسک‌های آنتی‌بیوتیک آماده شد. پودرهای گلاس آینومر و آنتی‌بیوتیک مخلوط شده، بر روی صفحه‌ی شیشه‌ای استریل به همراه مایع گلاس آینومر با نسبت مشخص، یک قاشق پودر و دو قطره مایع، ترکیب گردید و سپس در داخل قالب‌ها قرار داده شد و به کمک نور دستگاه لایت‌کیور، واکنش Setting ترکیب حاصل در داخل قالب انجام گردید. برای ساخت هر دیسک به طور میانگین ۱۹/۲ میلی‌گرم مخلوط پودر گلاس آینومر به همراه آنتی‌بیوتیک مورد استفاده قرار گرفت که در نتیجه هر دیسک به طور میانگین حاوی ۲۸۸ میکروگرم آنتی‌بیوتیک بود. دیسک‌ها به آرامی و با احتیاط و در شرایط استریل از قالب بیرون آورده شدند. دیسک‌های کاملا گرد و سالم به منظور انجام آزمایشات مورد استفاده قرار گرفته شد و دیسک‌های شکسته، دور ریخته شدند. همچنین دیسک‌های حاوی گلاس آینومر به تنهایی نیز تهیه شد.

بررسی میزان رهاسازی آنتی‌بیوتیک از سمان گلاس آینومر

با توجه به مطالعات انجام شده مشخص شد که هر یک از آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در طول موج مشخصی در دستگاه اسپکتروفتومتر دارای جذب می‌باشند، به‌طوری که آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین در ۲۹۰ نانومتر (۱۷)، مترونیدازول در ۳۲۰ نانومتر (۱۸) و سیپروفلوکساسین در ۲۷۵ نانومتر (۱۹) دارای جذب می‌باشند. بر این اساس به منظور بررسی میزان رهاسازی آنتی‌بیوتیک از هر یک از گروه‌های سمان گلاس آینومر به همراه پودر آنتی‌بیوتیک مترونیدازول، سمان گلاس آینومر به همراه پودر آنتی‌بیوتیک

سیپروفلوکساسین و سمان گلاس آینومر به همراه پودر آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین، بلافاصله پس از ساخت دیسک در میکروتیوب استریل حاوی ۱ میلی‌لیتر بافر فسفات (pH=۷/۴) قرار داده شد. میکروتیوب‌های حاوی دیسک‌های ساخته شده بر روی شیکر خورشیدی و به دور از نور خورشید در دمای اتاق با سرعت ۱۰ دور در دقیقه قرار گرفتند. سپس میزان جذب هر یک از گروه‌های مورد مطالعه در زمان‌های ۲۴، ۷۲ و ۱۶۸ ساعت پس از آغاز، در طول موج‌های مربوط به هر یک از آنتی‌بیوتیک‌ها به کمک دستگاه نانودراپ (BioTek model Epoch; USA) اندازه‌گیری شد.

روش انتشار دیسک

به منظور بررسی خاصیت ضدباکتریایی گروه‌های مورد آزمایش در این مطالعه از روش انتشار دیسک و سویه باکتریایی استاندارد استرپتوکوکوس موتانس (ATCC 35668) مطابق مطالعه صالحی و همکاران استفاده شد (۲۷). برای انجام این آزمایش، پس از احیاء باکتری و تهیه نیم مک فارلند، با استفاده از سوآپ استریل از محلول نیم مک فارلند باکتری استرپتوکوکوس موتانس، بر روی محیط کشت BHI آگار کشت انجام شد. بلافاصله بعد از انجام کشت، دیسک‌های مختلف تهیه شده به فاصله ۱ سانتی‌متر از دیواره پلیت و دو سانتی‌متر از دیسک کناری بر روی پلیت قرار داده شد. پلیت‌ها به مدت ۲۴–۱۸ ساعت درون انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و ۵ درصد CO_2 قرار گرفتند. بعد از ۲۴ ساعت، قطر هاله عدم رشد هر کدام از دیسک‌ها به صورت جداگانه به کمک خط‌کش اندازه‌گیری شد و بر حسب میلی‌متر گزارش گردید.

تجزیه و تحلیل داده‌ها

اطلاعات حاصل از این مطالعه با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۶ با سطح معناداری ۰/۰۵ ارزیابی شد. ابتدا داده‌ها از نظر نرمالیتی به کمک آزمون شاپیرو–ویلک مورد بررسی قرار گرفت. سپس داده‌های نرمال با استفاده از آزمون ANOVA و تست تعقیبی Tukey مورد ارزیابی قرار گرفتند. همچنین به منظور مقایسه داده‌های غیرنرمال نیز آزمون Kruskal-Wallis مورد استفاده قرار گرفت.

مطالعه حاضر پس از تأیید شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند با کد ۴۵۶۲۹۹ و کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بیرجند با کد IR.BUMS.REC.1399.381 انجام شد.

یافته‌ها

میزان رهاسازی آنتی‌بیوتیک از سمان گلاس آینومر

نتایج حاصل از بررسی میزان رهاسازی آنتی‌بیوتیک‌های مختلف از دیسک‌های گلاس آینومر ساخته شده در زمان‌های مختلف درجدول یک قابل مشاهده می‌باشد.

نتایج نشان داد که محلول حاوی پودر خالص آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین در غلظت‌های مورد استفاده و محلول دیسک گلاس آینومر حاوی آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین در زمان‌های مختلف فاقد جذب بود.

نمودار استاندارد جذب سیپروفلوکساسین و مترونیدازول با استفاده از اندازه‌گیری میزان جذب هر آنتی‌بیوتیک در غلظت‌های مختلف تعیین شد و میزان رهاسازی آنتی‌بیوتیک از دیسک گلاس آینومر حاوی مترونیدازول و دیسک گلاس آینومر حاوی سیپروفلوکساسین بر اساس نتایج حاصل از این نمودار استاندارد تعیین شد (جدول ۲).

میزان رهاسازی آنتی‌بیوتیک از دیسک گلاس آینومر حاوی سیپروفلوکساسین و مترونیدازول، پس از ۲۴ ساعت به ترتیب ۴۱/۸ و ۶۶ درصد گزارش شد. میزان رهاسازی آنتی‌بیوتیک با افزایش زمان افزایش یافته بود؛ به‌طوری که پس از گذشت ۱۶۸ ساعت، میزان رهاسازی آنتی‌بیوتیک از دیسک گلاس آینومر حاوی سیپروفلوکساسین به ۵۳/۲ درصد و از دیسک گلاس آینومر حاوی مترونیدازول به ۷۵/۲ درصد رسید.

جدول ۱- میزان جذب دیسک‌های حاوی آنتی‌بیوتیک‌های مختلف و دیسک‌های گلاس آینومر به تنهایی در زمان‌های مختلف مورد مطالعه

	میزان جذب پس از ۲۴ ساعت		میزان جذب پس از ۷۲ ساعت		میزان جذب پس از ۱۶۸ ساعت	
	گلاس+ آنتی‌بیوتیک	گلاس به تنهایی	گلاس+ آنتی‌بیوتیک	گلاس به تنهایی	گلاس+ آنتی‌بیوتیک	گلاس به تنهایی
دیسک گلاس آینومر حاوی پنی‌سیلین (میزان جذب در ۲۹۰ نانومتر)	۰/۰۵۷	۰/۰۵۷	۰/۰۵۹	۰/۰۵۸	۰/۰۶۴	۰/۰۶۱
دیسک گلاس آینومر حاوی سیپروفلوکساسین (میزان جذب در ۲۷۵ نانومتر)	۰/۱۹۱	۰/۰۶	۰/۲۲۳	۰/۰۶۳	۰/۲۳۳	۰/۰۶۷
دیسک گلاس آینومر حاوی مترونیدازول (میزان جذب در ۳۲۰ نانومتر)	۰/۶۵	۰/۰۷۳	۰/۷۰۴	۰/۰۸۱	۰/۷۴۱	۰/۰۹۱

جدول ۲- درصد رهاسازی آنتی‌بیوتیک از دیسک GIC حاوی سیپروفلوکساسین و دیسک GIC حاوی مترونیدازول

	زمان (ساعت)		
	۲۴	۷۲	۱۶۸
درصد رها سازی آنتی بیوتیک از دیسک گلاس آینومر حاوی سیپروفلوکساسین	۴۱/۸	۵۱/۳	۵۳/۲
درصد رها سازی آنتی بیوتیک از دیسک گلاس آینومر حاوی مترونیدازول	۶۶	۷۱/۸	۷۵/۲

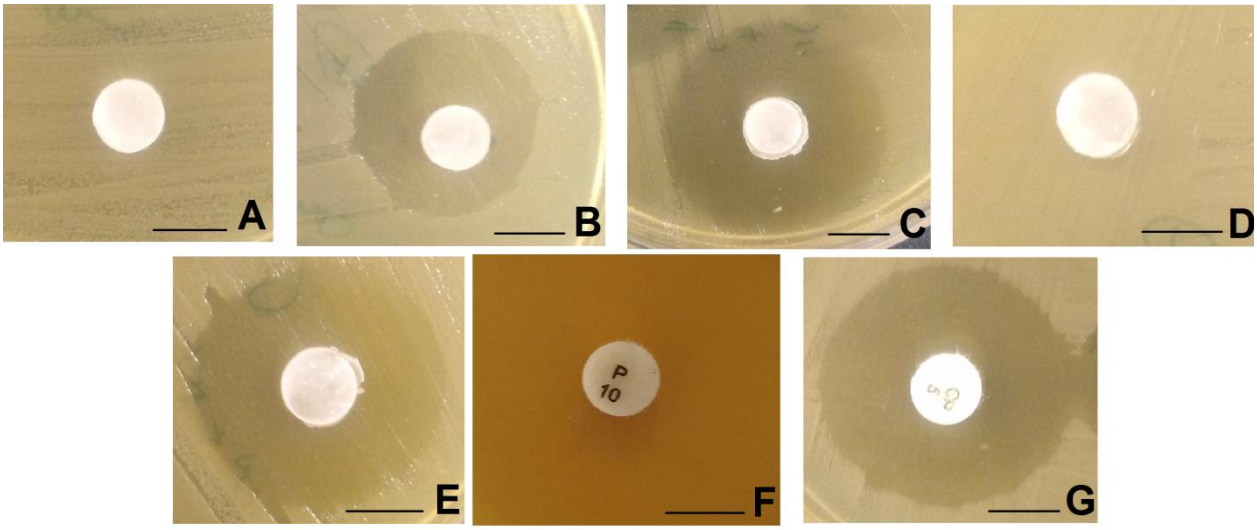
خاصیت ضدباکتریایی

نتایج حاصل از اندازه‌گیری قطر هاله عدم رشد در گروه‌های مختلف در شکل ۱ و ۲ نشان داده شده است. نتایج نشان‌دهنده عدم وجود خاصیت ضد باکتریایی در دیسک گلاس آینومر به تنهایی بود. همچنین برای دیسک‌های حاوی گلاس آینومر حاوی مترونیدازول نیز خاصیت ضدباکتریایی علیه استرپتوکوکوس موتانس گزارش نشد.

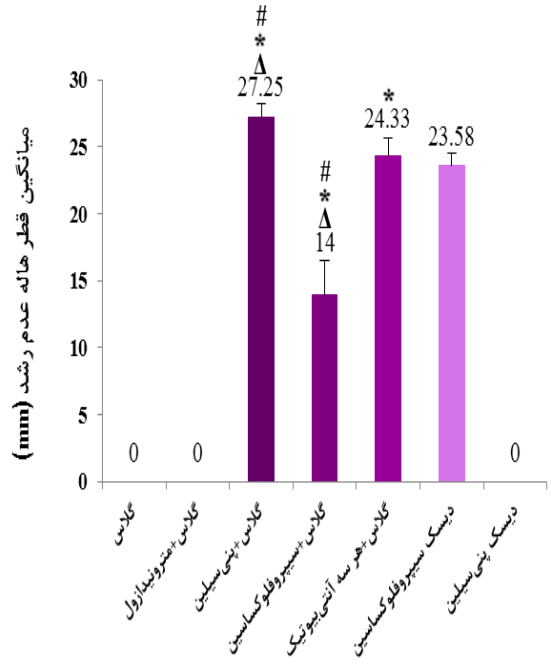
نتایج مطالعه حاضر نشان داد که اثرات ضد باکتریایی دیسک سمان گلاس آینومر حاوی ۱/۵ درصد سیپروفلوکساسین با میانگین قطر هاله عدم رشد ۱۴ میلی‌متر، به طور معنی‌داری نسبت به دیسک‌های حاوی گلاس آینومر به تنهایی بر علیه استرپتوکوکوس موتانس بیشتر می‌باشد (P<۰/۰۰۱) و این دیسک به‌طور معنی داری، دارای هاله عدم رشد کوچک‌تری از دیسک آنتی‌بیوتیک سیپروفلوکساسین بود (P<۰/۰۰۱). علاوه بر این، بزرگ‌ترین هاله عدم رشد با میانگین قطر ۲۷/۲۵ میلی‌متر مربوط به دیسک گلاس آینومر حاوی آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین بود. درحالی‌که استرپتوکوکوس موتانس مورد استفاده در این مطالعه نسبت به دیسک آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین مقاوم بود و در نتیجه تفاوت معنی‌داری میان این دو گروه مشاهده شد (P<۰/۰۰۱).

دیسک‌های گلاس آینومر ساخته شده حاوی ۰/۵ درصد از پودر هر کدام از سه آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین، سیپروفلوکساسین و مترونیدازول با قطر هاله عدم رشد ۲۴/۳۳ میلی‌متر اثرات ضد باکتریایی قابل توجهی را نشان دادند. این دیسک‌ها به‌طور معنی‌داری هاله عدم رشد بیشتری از دیسک‌های سمان گلاس آینومر حاوی ۱/۵ درصد پودر آنتی‌بیوتیک سیپروفلوکساسین داشتند (P<۰/۰۰۱)، ولی میانگین قطر هاله عدم رشد در این گروه به‌طور معنی‌داری، کمتر از دیسک‌های گلاس آینومر حاوی ۱/۵ درصد پودر آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین بود (P<۰/۰۰۱).

قابل ذکر است که قطر هاله عدم رشد دیسک گلاس آینومر حاوی پنی‌سیلین به‌طور معنی‌داری بیشتر از قطر هاله عدم رشد دیسک گلاس آینومر حاوی سیپروفلوکساسین و دیسک گلاس آینومر حاوی مترونیدازول بود (P<۰/۰۰۱). همچنین قطر هاله عدم رشد دیسک گلاس آینومر حاوی سیپروفلوکساسین به‌طور معنی‌داری بیشتر از قطر هاله عدم رشد دیسک گلاس آینومر به همراه مترونیدازول بود (P<۰/۰۰۱).



شکل ۱- هاله عدم رشد در گروه‌های مختلف مورد مطالعه (A: گلاس آینومر به تنهایی، B: گلاس آینومر حاوی سیپروفلوکساسین، C: گلاس آینومر حاوی پنی‌سیلین، D: گلاس آینومر حاوی مترونیدازول، E: گلاس آینومر حاوی هر سه آنتی‌بیوتیک، F: دیسک پنی‌سیلین، G: دیسک سیپروفلوکساسین، مقیاس: ۷ میلی‌متر)



شکل ۲- میانگین قطر هاله عدم رشد در گروه‌های مورد مطالعه (P<۰/۰۰۱* تفاوت معنی‌دار با دیسک گلاس آینومر به تنهایی، P<۰/۰۰۱# تفاوت معنی‌دار با دیسک کنترل آنتی‌بیوتیک، P<۰/۰۰۱Δ تفاوت معنی‌دار با دیسک گلاس آینومر حاوی هر سه آنتی‌بیوتیک)

بحث

مطالعات نشان داده‌اند که باکتری‌های باقی مانده در زیر ترمیم‌ها پس از حذف پوسیدگی برای ماه‌ها می‌توانند زنده بمانند و موجب عفونت‌های ثانویه دندانی شوند (۲۰). این عفونت‌های ثانویه می‌توانند در ART، حاشیه‌های ترمیمی ضایعات ریشه‌ای، سمان کردن فول کرون‌ها و FPD ایجاد شوند و باعث شکست درمان شده و هزینه‌های اضافی به بیمار تحمیل کند. با توجه به نقش مهم گلاس آینومرها در ترمیم‌های دندانی و استفاده گسترده از آن در زمینه‌های مختلف دندانپزشکی، در مطالعات بسیاری نشان داده شده است که در صورت استفاده از مواد ضدباکتریایی در سمان گلاس آینومر (GIC)، باکتری‌های ایجاد کننده پوسیدگی‌های ثانویه به‌طور کامل از بین رفته و میزان موفقیت روش‌های ترمیمی افزایش چشم‌گیری می‌یابد. اما همیشه این نگرانی وجود داشته که افزودن یک ماده به GIC ممکن است باعث تغییر در خواص فیزیکی و مکانیکی آن شود؛ ولی در چندین مطالعه تأیید شده است که افزودن آنتی‌بیوتیک‌ها به GIC در غلظت‌های پایین (تا ۱/۵ درصد) تأثیر به‌سزایی بر خواص فیزیکی و مکانیکی آن ندارد (۱۶-۱۴).

در بررسی میزان رهاسازی آنتی‌بیوتیک از دیسک‌های ساخته شده مشخص شد که دیسک‌های ساخته شده حاوی آنتی‌بیوتیک

سیپروفلوکساسین و مترونیدازول دارای جذب در طول موج مربوط به سیپروفلوکساسین (۲۷۵ نانومتر) مترونیدازول (۳۲۰ نانومتر) می‌باشند و در گروه پنی‌سیلین با استفاده از روش اسپکتروسکوپی هیچ‌گونه جذبی مشاهده نشد. عدم مشاهده جذب در طول موج‌های مربوط به آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین به دلیل غلظت پایین آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین در محلول بود که موجب عدم شناسایی آن با روش اسپکتروفتومتری می‌شد.

در مطالعه حاضر، در ۲۴ ساعت اولیه رهاسازی آنتی‌بیوتیک با سرعت بالایی انجام شده؛ به‌طوری که به ترتیب ۴۱/۸ و ۶۶ درصد از آنتی‌بیوتیک‌های سیپروفلوکساسین و مترونیدازول آزاد شده است؛ ولی پس از آن سرعت رهاسازی کاهش یافته و در ۱۴۴ ساعت بعد از آن، میزان رهاسازی آنتی‌بیوتیک سیپروفلوکساسین از دیسک به ۵۳/۲ و میزان رهاسازی آنتی‌بیوتیک مترونیدازول از دیسک به ۷۵/۲ درصد رسیده بود. در مطالعه Salehi و همکاران که به بررسی میزان رهاسازی آنتی‌بیوتیک مترونیدازول در دیسک GIC حاوی ۳ درصد مترونیدازول پرداخته است، مشخص شد که در ۲۴ ساعت اولیه بیشترین رهاسازی آنتی‌بیوتیک صورت می‌گیرد؛ به‌طوری که در این زمان حدود ۶۵ درصد آنتی‌بیوتیک رهاسازی می‌شود و پس از آن سرعت رهاسازی آنتی‌بیوتیک کاهش می‌یابد؛ به‌طوری که پس از گذشت ۱۶۸ ساعت میزان رهاسازی به ۸۵ درصد می‌رسد که مشابه مطالعه حاضر می‌باشد (۲۱). به‌طور کلی، آزادسازی دارو به قدرت چسبندگی دارو با محیط پایه بستگی دارد. آزادسازی بالای آنتی‌بیوتیک در ۲۴ ساعت اولیه می‌تواند ناشی از جدا شدن مترونیدازول‌های موجود در سطح دیسک GIC باشد که با پیوندهای ضعیف الکترواستاتیکی، هیدروژنی و غیرکووالان متصل می‌باشند (۲۲). رهاسازی آهسته مترونیدازول نیز ناشی از مولکول‌های دارویی می‌باشد که در سمان به دام افتاده و آهسته خارج می‌شوند (۲۳). رهاسازی بالای اولیه دارو می‌تواند به سرعت آلودگی‌های موجود را از بین ببرد و رهاسازی آهسته نیز موجب تداوم اثر آنتی‌بیوتیک طی مدت زمان طولانی می‌شود (۲۴).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که گلاس آینومر حاوی آنتی‌بیوتیک‌های سیپروفلوکساسین و پنی‌سیلین اثرات ضد باکتریایی قابل توجهی علیه باسترپتوکوکوس موتانس دارد. همچنین با توجه به نتایج، گروه GIC حاوی آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین بیشترین خاصیت ضدباکتریایی علیه استرپتوکوکوس موتانس را از خود نشان دادند. این یافته‌ها با سایر مطالعات انجام شده توسط Yesilyurt و همکاران (۱۴)، Takahashi و همکاران (۱۶)، Prabhakar (۷) و Delaviz و همکاران (۲۵) مطابقت دارد.

با توجه به نتایج حاصل شده از روش انتشار دیسک، هیچ‌گونه فعالیت ضدباکتریایی در دیسک حاوی GIC به تنهایی مشاهده نشد. Yap و همکاران مشاهده کردند که علی‌رغم آزادسازی فلوراید توسط GIC در آگار امّا هیچ‌گونه فعالیت ضدباکتریایی برای GIC مشاهده نشد (۲۶). همچنین در مطالعه Vermeersch و همکاران همانند مطالعه حاضر GIC به تنهایی فاقد اثرات ضد باکتریایی بود (۲۷).

در مطالعه حاضر گونه استرپتوکوکوس موتانس مورد استفاده نسبت به دیسک آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین از خود مقاومت نشان داد. در مطالعه Al-Shami و همکاران مشخص شد که ۱۴/۹ درصد از گونه‌های استرپتوکوکوس موتانس مورد استفاده نسبت به دیسک آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین مقاوم بودند (۲۸).

در مطالعه حاضر، یک روز انکوباسیون دیسک GIC حاوی آنتی‌بیوتیک مترونیدازول تأثیر به‌سزایی بر باکتری استرپتوکوکوس موتانس نداشته است. بر اساس مطالعه انجام شده توسط Salehi و همکاران که به بررسی خاصیت ضدباکتریایی GIC تقویت شده با الیاف سیلانیزه و حاوی ۳ درصد مترونیدازول پرداخته شد، دیسک ساخته شده در پایان یک روز هاله عدم رشدی به قطر یک میلی‌متر علیه باکتری استرپتوکوکوس موتانس از خود نشان داد؛ اما قطر این هاله پس از هفت روز به ۳۵ میلی‌متر افزایش یافت (۲۱). بر این اساس افزایش میزان انکوباسیون ممکن بود موجب ایجاد هاله عدم رشد در گروه مترونیدازول شود.

در مطالعه حاضر قطر هاله عدم رشد پنی‌سیلین به نسبت مخلوط سه آنتی‌بیوتیک بیشتر بوده و می‌توان بیان داشت که استفاده از پنی‌سیلین نسبت به مخلوط سه آنتی‌بیوتیک گزینه مناسب‌تری به منظور استفاده در GIC می‌باشد. در مطالعه Cantón و همچنین

Bakkeren بیان شده است که استفاده بی‌رویه از آنتی‌بیوتیک‌ها موجب ایجاد باکتری‌های مقاوم به چند دارو می‌شود (۳۰, ۲۹)، در نتیجه استفاده از یک نوع آنتی‌بیوتیک می‌تواند راه حل مناسبی برای جلوگیری از ایجاد سویه‌های مقاوم به چند دارو باشد.

با توجه به اثرات ضدباکتریایی قابل توجه GIC حاوی آنتی‌بیوتیک پیشنهاد می‌شود این ترکیبات از نظر ایمنی، سمیت سلولی، امکان ایجاد مقاومت آنتی‌بیوتیکی و همچنین خواص مکانیکی و استحکام باند این نوع گلاس آینومرها به عاج و مینا مورد بررسی قرار گیرند.

نتیجه‌گیری

این مطالعه اثرات ضدباکتریایی GIC حاوی آنتی‌بیوتیک‌های سیپروفلوکساسین، مترونیدازول و پنی‌سیلین را نشان داد. با توجه به این نتایج می‌توان در راستای ساخت گلاس آینومر حاوی آنتی‌بیوتیک برای کاهش عفونت و پوسیدگی راجعه دندان پس از ترمیم دندان، برنامه‌ریزی نمود. نتایج این مطالعه می‌تواند در کاهش عفونت و پوسیدگی ناشی از نفوذ باکتری پس از ترمیم دندان‌ها کمک کننده باشد.

تقدیر و تشکّر

مطالعه حال حاضر، حاصل از پایان‌نامه دکترای حرفه‌ای دندانپزشکی با کد: ۴۵۶۲۹۹ می‌باشد که در دانشگاه علوم پزشکی بیرجند به ثبت رسیده است. بدین وسیله از کارشناسان معاونت و آزمایشگاه جامع تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی بیرجند بابت همکاری در تصویب و اجرای این پایان‌نامه کمال تشکّر را داریم.

تضاد منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

منابع:

1- Saber AM, El-Housseiny AA, Alamoudi NM. Atraumatic restorative treatment and interim therapeutic restoration: a review of the literature. J Dent. 2019; 7(1): 28. DOI: 10.3390/dj7010028

2- Jiang M, Fan Y, Li KY, Lo ECM, Chu CH, Wong MCM. Factors affecting success rate of atraumatic restorative treatment (ART) restorations in children: A systematic review and meta-analysis. J Dent. 2021; 104: 103526. DOI: 10.1016/j.jdent.2020.103526

3- Frencken JE. Atraumatic restorative treatment and minimal intervention dentistry. Br Dent J. 2017; 223(3): 183-9. DOI: 10.1038/sj.bdj.2017.664

4- Pascareli-Carlos AM, Martins LF, da Silva Gonçalves M, Imparato JCP, Tedesco TK. Pain perception of children after restorative treatments: Atraumatic restorative treatment versus chemomechanical removal–A noninferiority randomized clinical trial.J Indian Soc Pedod Prev Dent. 2021; 39(2): 202. DOI: 10.4103/jisppd.jisppd_426_20

5- Kumari PD, Shenoy SM, Khijmatgar S, Chowdhury A, Lynch E, Chowdhury CR. Antibacterial activity of new atraumatic restorative treatment materials incorporated with Azadirachta indica (Neem (against Streptococcus mutans. J Oral Biol Craniofac Res. 2019; 9(4): 321-5. DOI: 10.1016/j.jobcr.2019.06.014

6- Frencken JE, Liang S, Zhang Q. Survival estimates of atraumatic restorative treatment versus traditional restorative treatment: a systematic review with meta-analyses. Br Dent J. 2021:1-11. DOI: 10.1038/s41415-021-2701-0

7- Prabhakar A, Prahlad D, Kumar SR. Antibacterial activity, fluoride release, and physical properties of an antibiotic-modified glass ionomer cement. Pediatr Dent. 2013; 35(5): 411-5. PMID: 24290552

8- Park EY, Kang S. Current aspects and prospects of glass ionomer cements for clinical dentistry. Yeungnam Univ J Med. 2020; 37(3):169-78. DOI: 10.12701/yujm.2020.00374

9- Nicholson JW. Adhesion of glass-ionomer cements to teeth: a review. Int J Adhes Adhess. 2016; 69: 33-8. DOI: 10.1016/j.ijadhadh.2016.03.012

10- Fricker J. Therapeutic properties of glass-ionomer cements: Their application to orthodontic treatment. Aust Dent J. 2022; 67(1): 12-20. DOI: 10.1111/adj.12888

11- Karimi N, Jabbari V, Nazemi A, Ganbarov K, Karimi N, Tanomand A, et al. Thymol, cardamom and Lactobacillus plantarum nanoparticles as a functional candy with high protection against Streptococcus mutans and tooth decay. Microb Pathog. 2020; 148: 104481. DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104481

12- Lemos J, Palmer S, Zeng L, Wen Z, Kajfasz J, Freires I, et al. The biology of Streptococcus mutans. Microbiol Spectr. 2019; 7(1): 7.1. 03. DOI: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0051-2018

13- Pannu P, Gambhir R, Sujlana A. Correlation between the salivary Streptococcus mutans levels and dental caries experience in adult population of Chandigarh. India Eur J Dent. 2013; 7(02): 191-5. DOI: 10.4103/1305-7456.110169

14- Yesilyurt C, Er K, Tasdemir T, Buruk K, Celik D. Antibacterial activity and physical properties of glass-ionomer cements containing antibiotics. Oper Dent. 2009; 34(1): 18-23. DOI: 10.2341/08-30 PMID: 19192833

15- Yan H, Yang H, Li K, Yu J, Huang C. Effects of chlorhexidine-encapsulated mesoporous silica nanoparticles on the anti-biofilm and mechanical properties of glass ionomer cement. Molecules. 2017; 22(7): 1225. DOI: DOI: 10.3390/molecules22071225

16- Takahashi Y, Imazato S, Kaneshiro AV, Ebisu S, Frencken JE, Tay FR. Antibacterial effects and physical properties of glass-ionomer cements containing chlorhexidine for the ART approach. Dent Mater J. 2006; 22(7): 647-52. DOI: 10.1016/j.dental.2005.08.003

17- Kamranifar M, Allahresani A, Naghizadeh A. Synthesis and characterizations of a novel CoFe2O4@ CuS magnetic nanocomposite and investigation of its efficiency for photocatalytic degradation of penicillin G antibiotic in simulated wastewater. J Hazard Mater. 2019; 366: 545-55. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2018.12.046

18- Prabhakaran MP, Zamani M, Felice B, Ramakrishna S. Electrospraying technique for the fabrication of metronidazole contained PLGA particles and their release profile. Mater Sci Eng C. 2015; 56: 66-73. DOI: 10.1016/j.msec.2015.06.018

19- Cazedey ECL, Salgado HRN. Spectrophotometric determination of ciprofloxacin hydrochloride in ophthalmic solution. Adv anal chem. 2012; 2(6):74-9. DOI: 10.5923/j.aac.20120206.01

20- de Castilho AR, Duque C, Negrini TdC, Sacono NT, de Paula AB, Sacramento PA, et al. Mechanical and biological characterization of resin-modified glass-ionomer cement containing doxycycline hyclate. Arch Oral Biol. 2012; 57(2): 131-8. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2011.08.009

21- Salehi G, Behnamghader A, Pazouki M, Mozafari M. Metronidazole-loaded glass ionomer dental cements .Int J Appl Ceram. 2020; 17(4): 1985-97. DOI: 10.1111/ijac.13480

22- England CG, Miller MC, Kuttan A, Trent JO, Frieboes HB. Release kinetics of paclitaxel and cisplatin from two and three layered gold nanoparticles. Eur J Pharm Biopharm. 2015; 92: 120-9. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.02.017

23- De Paula A, De Fúcio S, Alonso R, Ambrosano G, Puppin-Rontani R. Influence of chemical degradation on the surface properties of nano restorative materials. Oper Dent. 2014; 39(3): E109-E17. DOI: 10.2341/12-340

24- Trivedi MK, Patil S, Shettigar H, Bairwa K, Jana S. Spectroscopic characterization of biofield treated metronidazole and tinidazole. Med Chem. 2015; 5(7): 340-4. DOI: 10.4172/2161-0444.1000283

25- Delaviz Y, Liu TW, Deonarain AR, Finer Y, Shokati B, Santerre JP. Physical properties and cytotoxicity of antimicrobial dental resin adhesives containing dimethacrylate oligomers of Ciprofloxacin and Metronidazole. Dent Mater J. 2019; 35(2): 229-43. DOI: 10.1016/j.dental.2018.11.016

26- Yap AU, Khor E, Foo S. Fluoride release and antibacterial properties of new-generation tooth colored restoratives. Oper Dent. 1999; 24: 297-305. PMID: 10823077

27- Vermeersch G, Leloup G, Delmee M, Vreven J. Antibacterial activity of glass–ionomer cements, compomers and resin composites: relationship between acidity and material setting phase. J Oral Rehabil. 2005; 32(5): 368-74. DOI: 10.1111/j.1365-2842.2004.01300.x

28- Al-Shami IZ, Al-Hamzi MA, Al-Shamahy HA, Majeed A. Efficacy of some antibiotics against Streptococcus mutans associated with tooth decay in children and their mothers.On J Dent & Oral Health. 2019; 2(1). DOI: 10.33552/OJDOH.2019.02.000530.

29- Cantón R, Horcajada JP, Oliver A, Garbajosa PR, Vila J. Inappropriate use of antibiotics in hospitals: the complex relationship between antibiotic use and antimicrobial resistance.Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013; 31: 3-11. DOI: 10.1016/S0213-005X(13)70126-5

30- Bakkeren E, Diard M, Hardt WD. Evolutionary causes and consequences of bacterial antibiotic persistence. Nat Rev Microbiol. 2020; 18(9):479-90. DOI: 10.1038/s41579-020-0378-z