

Effects of Dentifrice Containing 2% Atorvastatin and Oral Ascorbic Acid in Treatment of Chronic Periodontitis

Farzane Vaziri¹,
Mohsen Nabi Meybodi²,
Amirhosein Vatandoust¹

¹ Assistant Professor, Department of Periodontics, School of Dentistry, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

² Assistant Professor, Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

(Received October 27, 2020 ; Accepted June 8, 2021)

Abstract

Background and purpose: Ascorbic acid is an important antioxidant and its depletion is a risk factor for periodontal diseases. This study aimed to evaluate the effect of 2% atorvastatin dentifrice and ascorbic acid on improving clinical periodontal parameters in patients with chronic periodontitis.

Materials and methods: This clinical trial included 72 patients with moderate and severe chronic periodontitis attending periodontology department in Yazd Dental School, Iran. They were randomly divided into four groups (n=18 per group). Group 1 was the control group that used 0.2% fluoride dentifrice after Scaling and Root Planing (SRP). Group 2 used 0.2% fluoride dentifrice + adjunctive use of atorvastatin 2% following SRP. Group 3 used 0.2% fluoride dentifrice and 250mg chewable ascorbic acid tablet after SRP. Group 4 used 0.2% fluoride dentifrice + adjunctive use of atorvastatin 2% and 250mg chewable ascorbic acid after SRP. Periodontal parameters including probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), bleeding on probing (BOP), and modified gingival index (MGI) were measured at baseline and one month after treatment. Data were analyzed in SPSS V17 applying Chi square, ANOVA, and Tukey test.

Results: After one month, significant decreases were seen in CAL ($P=0.0001$) and MGI ($P=0.029$). In groups 2 and 4, the decrease in CAL was significantly higher than the control group ($P=0.0001$) and in comparison between case groups there were significant differences between groups 3 and 4 ($P=0.0001$). In group 3, significant decrease was seen in MGI compared to the control group ($P<0.05$).

Conclusion: Combination treatment with SRP, 2% atorvastatin dentifrice and ascorbic acid is more effective in improving periodontal parameters than SRP alone.

(Clinical Trials Registry Number: IRCT20171015036782N5)

Keywords: chronic periodontitis, atorvastatin, ascorbic acid, dentifrices

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 31 (199): 1-11 (Persian).

* **Corresponding Author:** Amirhosein Vatandoust - School of Dentistry, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran (E-mail: dr.amirvatan@gmail.com)

اثرات استفاده از خمیر دندان آتروستاتین ۲ درصد همراه با آسکوربیک اسید خوراکی در درمان پریودنتیت مزمن

فرزانه وزیری^۱
محسن نبی میبدی^۲
امیرحسین وطن دوست^۱

چکیده

سابقه و هدف: آسکوربیک اسید یکی از مهم ترین مواد آنتی اکسیدان می باشد که کمبود آن ریسک فاکتوری برای بیماری های پریودنتال است. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر استفاده از خمیر دندان آتروستاتین ۲ درصد همراه با آسکوربیک اسید برای بهبود پارامترهای کلینیکی پریودنتال، در بیماران پریودنتیت مزمن انجام شد.

مواد و روش ها: این مطالعه کارآزمایی بالینی، بر روی ۷۲ بیمار مبتلا به پریودنتیت مزمن متوسط و شدید مراجعه کننده به بخش پریودنتولوژی دانشکده دندانپزشکی یزد صورت گرفت. بیماران به صورت تصادفی به ۴ گروه ۱۸ نفری تقسیم شدند. گروه (۱) گروه کنترل که بعد از SRP تنها خمیر دندان حاوی فلوراید ۰/۲ درصد مصرف کردند. گروه (۲) پس از SRP، خمیر دندان حاوی فلوراید ۰/۲ درصد + آتروستاتین ۲ درصد مصرف کردند. گروه (۳) بعد از SRP، خمیر دندان حاوی فلوراید ۰/۲ درصد همراه با قرص جویدنی آسکوربیک اسید با دوز ۲۵۰ میلی گرم مصرف کردند. گروه (۴) پس از SRP، خمیر دندان حاوی فلوراید ۰/۲ درصد + آتروستاتین ۲ درصد و قرص جویدنی آسکوربیک اسید با دوز ۲۵۰ میلی گرم مصرف کردند. پارامترهای پریودنتالی PD، CAL، BOP و MGI در ابتدا و پس از یک ماه بعد از درمان اندازه گیری شد. داده ها توسط نرم افزار SPSS17 و آزمون های آماری Chi-square، ANOVA و Tukey تحلیل شد.

یافته ها: بعد از یک ماه کاهش پارامترهای CAL ($P=0/001$) و MGI ($P=0/029$) معنی داری بود. در گروه ۲ و ۴ کاهش CAL نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری بیش تر بوده ($P=0/001$) و در مقایسه گروه های مورد باهم تفاوت گروه ۳ و ۴ معنادار بود ($P=0/001$). در گروه ۳ کاهش MGI نسبت به گروه کنترل بیش تر و از لحاظ آماری معنی داری بود ($P<0/05$).
استنتاج: درمان SRP همراه با خمیر دندان آتروستاتین ۲ درصد و آسکوربیک اسید در بهبود پارامترهای پریودنتال موثرتر از SRP به تنهایی می باشد.

شماره ثبت کارآزمایی بالینی: IRCT20171015036782N5

واژه های کلیدی: پریودنتیت مزمن، آتروستاتین، آسکوربیک اسید، خمیر دندان ها

مقدمه

پریودنتیت پاسخ التهابی مشخص در برابر میکروارگانیزم های پریودنتال است که باعث تخریب لیگامان پریودنتال و استخوان می شود (۱). این بیماری مولتی فاکتوریال بوده و ریسک فاکتورهای آن شامل

مؤلف مسئول: امیرحسین وطن دوست - یزد: میدان امام رضا، ابتدای بلوار امام رضا، دانشکده دندانپزشکی شهید صدوقی

۱. استادیار، گروه پریودنتیکس، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی، یزد، ایران

۲. استادیار، گروه آموزشی فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی، یزد، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۸/۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۹/۸/۲۷ تاریخ تصویب: ۱۴۰۰/۳/۱۸

E-mail: dr.amirvatan@gmail.com

سن، جنس، وضعیت اجتماعی - اقتصادی و سیگار می باشد (۳،۲). تولید بالای رادیکال های آزاد و یا کاهش سطح آنتی اکسیدان ها با پرودنتیت در ارتباط است (۵،۴). برای تعدیل رادیکال های آزاد، چند نوع از آنتی اکسیدان ها مورد نیاز است که در بدن ما آسکوربیک اسید (ویتامین C) یکی از مهم ترین آنتی اکسیدان های رژیم غذایی است که با سلامت پرودنتال مرتبط می باشد (۶). آسکوربیک اسید به عنوان فاکتور تعدیل میزبان شناخته شده است (۸،۷). کمبود آسکوربیک اسید باعث پرودنتیت نمی شود اما کمبود حاد آسکوربیک اسید اثر تخریبی التهاب لثه را روی استخوان آلوئول و PDL تسریع می کند (۹). استفاده از آسکوربیک اسید به عنوان مکمل، در نوسازی بافتی و درمان بیماری های عفونی سودمند است (۱۰). نوسازی کلاژن برای یکپارچگی اتصالات اطراف دندان و سلامت پرودنتال ضروری است. آسکوربیک اسید برای سنتز ماده ی بین سلولی مثل کلاژن فایبرها مهم است، این ویتامین همچنین دارای عملکرد تعدیل کننده سیستم ایمنی می باشد (۱۱-۱۳). بنابراین کمبود آسکوربیک اسید سرمی می تواند فاکتوری کمک کننده (contributing factor) برای بیماری پرودنتال باشد (۸). اخیرا پیشرفت هایی در وضعیت بیماری های پرودنتال با استفاده از استاتین ها گزارش شده است (۱۵،۱۴). استاتین ها عوامل موثر پایین آورنده ی لیپیدها بوده و به عنوان عوامل ضد التهاب، تحریک تشکیل استخوان و عملکرد تعدیل کننده ی ایمنی در درمان بیماری های پرودنتال سودمند است (۱۶-۱۹). مطالعات حیوانی متنوعی نشان داده است که استاتین ها، سیتوکاین های پیش التهابی و مدیاتورهای منجر شونده به تحلیل استخوان را کاهش می دهد (۲۱،۲۰). اخیرا مطالعات کلینیکی در مورد بیماران پرودنتیت مزمن که از لحاظ پزشکی سالم هستند و در کنار SRP^۲ از ژل قابل جذب ۱/۲ درصد آتروستاتین یا سیم وستاتین به عنوان درمان مکمل استفاده می کنند، پیشرفت هایی را

در مورد پارامترهای کلینیکی پرودنتال شامل PD، BOP و CAL که نشان دهنده التهاب و چسبندگی بافت های پرودنتال می باشد، نشان داده است. این پیشرفت و بهبودی در مورد استفاده از آتروستاتین بیش تر بوده است. با این حال برخی مطالعات، تاثیر سیموستاتین را در بهبود پارامترهای کلینیکی پرودنتال در کنار فاز یک درمان پرودنتال نشان داده اند (۲۴،۲۳،۲۲،۱۵). علاوه بر این فواید، معمول ترین اثرات زیان آور استاتین ها سمیت عضلانی با میوپاتی و تخریب سلول های عضلانی ماهیچه ی مخطط می باشد که در بیمارانی رخ می دهد که دوز بالای استاتین ها یا داروهای مداخله کننده با متابولیسم کبدی را مصرف می کنند (۲۳). البته مطالعات انجام شده نشان می دهد که اثرات مضر استاتین ها به ندرت روی می دهد (۲۵). با در نظر گرفتن اینکه خمیر دندان مکملی است که به طور وسیع در تکنیک های بهداشت دهان استفاده می شود، می تواند به طور موثری با افزودن آتروستاتین که اثر موضعی بهتری دارد همراه شود. با توجه به خلاء اطلاعاتی در این زمینه و اثر موضعی استفاده از آتروستاتین در ترکیب با خمیر دندان، هدف این مطالعه بررسی اثر استفاده از خمیر دندان آتروستاتین ۲ درصد همراه با آسکوربیک اسید در درمان پرودنتیت مزمن بود.

مواد و روش ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی یک سو کور در بخش پرودنتولوژی دانشکده دندانپزشکی شهید صدوقی یزد در شرایط In vivo انجام شد. طرح آن در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد در سال ۱۳۹۷ با شماره IR.SSU.REC.1397.061 به تصویب رسیده و در مرکز ثبت کارآزمایی های بالینی ایران با شماره IRCT20171015036782N5 ثبت شده است و از تمامی بیماران رضایت نامه کتبی اخذ شد. با در نظر گرفتن سطح معنی داری ۵ درصد و توان آزمون ۸۰ درصد

1. Statin
2. Scaling Root Planning

و با توجه به مطالعه قبلی (۲۶) و مقدار انحراف معیار $SD=1/2$ CAL و برای رسیدن به اختلاف معنی دار در کاهش مقدار CAL در گروه‌های مداخله (توام با دارو) نسبت به گروه کنترل، ۱۸ نفر که دارای پریودنتیت مزمن متوسط تا شدید بودند، در هر گروه در نظر گرفته شد. معیار ورود به مطالعه شامل افراد بدون بیماری‌های سیستمیک و عدم مصرف کننده داروهای ضدالتهابی و غیر استروئیدی و آنتی‌بیوتیک‌ها در طی ۳ ماه گذشته، بارداری، سیگاری، مصرف کننده مکمل ویتامین یا دهان شویه، مبتلا به بیماری خودایمنی، دیابت کنترل نشده، بیماری Hyperlipidemia و یا رژیم غذایی خاص می‌باشد. در صورتی که افراد بنا به هر دلیلی در طی مطالعه قادر به ادامه کار نبودند، از مطالعه خارج شدند (۲۷).

گروه‌های مورد مطالعه

نمونه‌ها به صورت تصادفی به چهار گروه تقسیم شد: گروه اول: ۱۸ بیمار که برای آن‌ها SRP انجام شد و به عنوان مکمل درمان، تنها خمیر دندان حاوی فلوراید ۰/۲ درصد مصرف کردند و در واقع گروه کنترل بودند. گروه دوم: ۱۸ بیمار که برای آن‌ها SRP انجام شد و به عنوان مکمل درمان، خمیر دندان حاوی آتروستاتین ۲ درصد + فلوراید ۰/۲ درصد مصرف کردند. گروه سوم: ۱۸ بیمار که برای آن‌ها SRP انجام شد و به عنوان مکمل درمان، خمیر دندان حاوی فلوراید ۰/۲ درصد همراه با قرص جویدنی ویتامین C با دوز ۲۵۰ میلی گرم مصرف کردند. گروه چهارم: ۱۸ بیمار که برای آن‌ها SRP انجام شد و به عنوان مکمل درمان، خمیر دندان حاوی آتروستاتین ۲ درصد + فلوراید ۰/۲ درصد و قرص جویدنی ویتامین C با دوز ۲۵۰ میلی گرم مصرف کردند.

مداخله درمانی

درمان غیر جراحی بیماری‌های پریودنتال شامل جرم‌گیری و تسطیح ریشه (SRP) همه‌ی دندان‌ها تا

رسیدن به سطحی صاف و تمیز می‌باشد (۲۵). نمونه‌ها پس از تکمیل معاینات دندانی و اندازه‌گیری شاخص‌های پریودنتال شامل PD (Probing Depth)، CAL (Clinical Attachment Level)، BOP (Bleeding On Probing)، MGI (Modified Gingival Index)، توسط پروب ویلیامز (University of Michigan probe) در ۶ سطح از هر دندان (مزیوفیشیال، باکال، دیستوفیشیال، مزیولینگوال، لینگوال، دیستولینگوال) کدگذاری شده و ۱۰ قسمت با عمق پروبینگ ≥ 4 میلی متر به طور اتفاقی از حداقل سه کوادرانت برای اندازه‌گیری‌های کلینیکال بعد از مداخله انتخاب شدند.

برای بیماران در هر چهار گروه با استفاده از دستگاه اولتراسونیک (various 350, NSK, Japan) یا کورت‌های دستی استاندارد Gracy (Hu-Friday Instrument, Chicago, USA) جرم‌گیری انجام شده و پژوهشگر به بیماران نحوه صحیح مسواک زدن به روش modified Bass را آموزش داد. بیماران موظف به استفاده از نخ دندان و دو بار مسواک زدن در طی روز با ۰/۵ میلی لیتر از خمیر دندان تجویز شده (تهیه شده در آزمایشگاه مواد دانشکده داروسازی شهید صدوقی یزد حاوی ترکیبات کربنات سدیم، سدیم لوریل سولفات، سدیم ساخارین، کتیرا، گلیسرین، رنگ مناسب، سدیم فلوراید ۰/۲ درصد و آتروستاتین ۲ درصد) به مدت دو دقیقه بدون مصرف مایعات یا غذای سفت حداقل تا نیم ساعت بودند. خمیر دندان در سرنگ ۵ میلی لیتری با خطوط اندازه‌گیری ۰/۵ میلی متری در اختیار بیماران قرار گرفت. هر بیمار تعداد شش سرنگ (۳۰ گرم) برای استفاده‌ی یک ماه دریافت کرد (۲۸).

هم چنین قرص جویدنی آسکوربیک اسید در دوز ۲۵۰ میلی گرم (شرکت داروسازی اسوه) در اختیار گروه‌های مورد (سوم و چهارم)، قرار گرفت. نحوه مصرف قرص به بیماران آموزش داده شد (به صورت جویدن به مدت ۱ دقیقه در زمان عصر به صورتی که به لثه سطوح فیشیال و لینگوال دندان‌ها تماس داشته باشد)

پس از گذشت ۴ هفته از مصرف خمیر دندان‌های ترکیبی و آسکوربیک اسید خوراکی، گروه‌های مورد و کنترل مجدداً ارزیابی شد و بیمارانی که پس از چهار هفته جهت بررسی و معاینات مجدد مراجعه نکردند یا درمان پرودنتال به هر دلیلی برای آن‌ها کامل صورت نگرفت، از مطالعه کنار گذاشته شده و نمونه‌های جدید جایگزین شد (۲۸، ۲۷).

جمع‌آوری داده‌ها و تحلیل آماری

وضعیت پرودنتال و لثه برای هر بیمار در ابتدا و پس از یک ماه مداخله‌ی درمانی بر اساس پارامترهای کلینیکی عمق پاکت (PD) و CAL به وسیله پروب ویلیامز با واحد میلی متر، بر اساس مشاهده‌ی خونریزی هنگام پروب کردن و MGI مورد ارزیابی قرار گرفت. داده‌ها پس از جمع‌آوری با استفاده از نرم‌افزار SPSS17 و آزمون‌های آماری ANOVA، Chi-square و آزمون تعقیبی توکی آنالیز شدند.

یافته‌ها

توزیع جنس در مطالعه حاضر به صورت ۴۲ زن و ۳۰ مرد صورت گرفت که بر اساس آزمون Chi-square از نظر آماری اختلاف معنی‌داری در این متغیر در چهار گروه وجود نداشت ($P=0/767$).

میانگین PD، CAL، BOP و MGI در شروع مطالعه و چهار هفته بعد از مداخله در هر ۴ گروه در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. در هر چهار گروه اختلاف آماری معنی‌داری در شروع مطالعه و یک ماه بعد از مداخله دیده شد. به عبارتی میانگین شاخص‌های پرودنتالی مورد

مطالعه در پایان مداخله کاهش معنی‌داری به لحاظ آماری نسبت به ابتدای مطالعه نشان داد ($P=0/0001$).

با این که عمق پروب (PD) در پایان مداخله در گروه کنترل و گروه‌های مورد کاهش داشته است، اما در مقایسه‌ی بین گروه کنترل و گروه‌های مورد با یکدیگر، این کاهش از نظر آماری معنی‌دار نبوده و تفاوتی بین گروه‌ها مشاهده نشده است. در واقع، در مقایسه‌ی داخل گروهی در قبل و پس از مداخله، کاهش عمق پروب از نظر آماری قابل توجه بوده است ($P=0/0001$ ، در صورتی که این مقدار کاهش هنگامی که کلیه گروه‌ها با هم بررسی شد، معنی‌دار نبود ($P=0/157$). بیش‌ترین کاهش عمق پروب در گروه سوم و کم‌ترین تغییر در عمق پروب در گروه کنترل دیده شد.

میزان کاهش CAL بعد از مداخله، در مقایسه‌ی بین گروه‌های کنترل و مورد به لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P=0/0001$). همچنین این مقدار کاهش در مقایسه داخل گروهی قبل و بعد از مداخله معنی‌دار شد ($P=0/0001$).

تفاوت میانگین CAL در گروه کنترل با گروه خمیر دندان فلوراید + آتروستاتین ($P=0/002$) و گروه خمیر دندان فلوراید + آتروستاتین + آسکوربیک اسید از نظر آماری معنی‌دار بود ($P=0/0001$). در مقایسه گروه‌های مورد با یکدیگر، کاهش میانگین CAL پس از مداخله در گروه‌های خمیر دندان فلوراید + آسکوربیک اسید و گروه خمیر دندان فلوراید + آتروستاتین + آسکوربیک اسید به لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P=0/0045$). بیش‌ترین میزان کاهش CAL در گروه دوم و کم‌ترین تغییر در گروه کنترل مشاهده شد.

جدول شماره ۱: مقایسه شاخص‌های PD، CAL و BOP در گروه‌های مورد مطالعه قبل و بعد از مداخله

گروه	شاخص‌ها		PD		CAL		BOP		سطح معنی داری
	قبل مداخله	بعد مداخله	قبل مداخله	بعد مداخله	قبل مداخله	بعد مداخله	قبل مداخله	بعد مداخله	
گروه کنترل	۴/۷۸۳±۰/۴۵۱	۳/۴۲۱±۰/۶۲۳	۴/۶۲۲±۰/۶۷۶	۴/۴۸۰±۰/۵۵۲	۴/۸۷۸±۰/۴۱۲	۳/۲۴۴±۰/۰۵۴	۰/۰۰۰۱		
گروه خمیر دندان فلوراید + آتروستاتین	۵/۴۱۱±۰/۷۳۷	۳/۳۸۹±۰/۷۵۷	۵/۹۶۶±۰/۰۸۷	۳/۸۲۶±۰/۳۷۳	۵/۸۷۲±۰/۱۱۹	۳/۷۴۴±۰/۰۷۰	۰/۰۰۰۱		
گروه خمیر دندان فلوراید + آسکوربیک اسید	۵/۳۴۴±۰/۶۰۹	۳/۱۹۰±۰/۶۵۸	۵/۳۷۷±۰/۷۱۵	۴/۰۶۵±۰/۸۸۲	۵/۰۰۰±۰/۱۷۵	۴/۱۳۹±۰/۳۱۴	۰/۰۰۰۱		
گروه خمیر دندان فلوراید + آتروستاتین + آسکوربیک اسید	۴/۹۰۰±۰/۶۵۳	۳/۵۸۶±۰/۶۲۸	۵/۳۲۷±۰/۷۱۲	۳/۶۵۷±۰/۸۷۹	۵/۴۰۰±۰/۹۶۴	۳/۵۰۵±۰/۲۱۱	۰/۰۰۰۱		
سطح معنی داری	۰/۰۰۵	۰/۱۵۷	۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۷	۰/۱۴۷	-		

ANOVA test

بحث

گام اول درمان پریودنتیت، درمان غیر جراحی شامل جرم گیری و تصحیح سطح ریشه است. درمان تکمیلی و کمکی شامل داروها و مواد آنتی سپتیک است که هر دو به پروسه ترمیم و کنترل عفونت باکتریال کمک می کند. در مطالعه‌ی حاضر استفاده از آتروستاتین به صورت خمیر دندان به عنوان مکمل درمان غیر جراحی پریودنتال بیماران دارای پریودنتیت مزمن، بخاطر محدود کردن اثرات مضر سیستمیک بود. ترجیح استفاده موضعی از آتروستاتین در واقع به خاطر ویژگی جذب سریع پس از مصرف خوراکی و همینطور دسترسی زیستی (bioavailability) پایین بود (۲۵). همچنین این دارو وقتی به صورت سیستمیک مصرف شود به علت clearance بالای کبد، کم تر موثر می باشد (۲۹). علاوه بر این، سیستم تحویل دارو به صورت موضعی از عوارض جانبی سیستمیک آن مثل میوپاتی، میالژی و رابدومیولیز که منجر به آسیب کبدی می شود، جلوگیری می کند (۳۰) و پذیرش بیمار به انجام درمان را افزایش می دهد (۳۱). در این مطالعه با انجام درمان مکانیکال و حذف عوامل موضعی مانند جرم و پلاک، میزان التهاب لثه در هر چهار گروه کاهش یافت و ترکیب استفاده از آسکوربیک اسید خوراکی با خمیر دندان آتروستاتین به عنوان مکمل SRP باعث پیشرفت کلینیکی قابل توجه در عمق پروب و CAL (به میزان ۲ میلی متر)، BOP و MGI نسبت به SRP به تنهایی شد هر چند این پیشرفت فقط در مورد CAL و MGI از نظر آماری معنی دار بود.

میانگین BOP در پایان مطالعه در تمامی گروه‌ها نسبت به ابتدا به طور معنی داری کاهش داشت ($P=0/0001$). اما این کاهش در مقایسه‌ی بین گروه کنترل و گروه‌های مورد با یکدیگر، از نظر آماری معنی دار نبوده و تفاوتی بین گروه‌ها مشاهده نشد. به عبارتی همانند عمق پروب، در مقایسه‌ی داخل گروهی قبل و پس از مداخله، کاهش خونریزی حین پروبینگ از نظر آماری قابل توجه بود ($P=0/0001$). در صورتی که این مقدار کاهش هنگامی که کلیه گروه‌ها با هم مقایسه شد، معنادار نبود ($P=0/147$). بیشترین میزان بهبود BOP در گروه دوم و کم ترین تغییر در گروه کنترل مشاهده شد.

در جدول شماره ۲، میانه متغیر کیفی ایندکس لثه‌ای (MGI) در گروه‌های مطالعه در ابتدا و یک ماه پس از مداخله آمده است. میزان این شاخص یک ماه پس از مداخله در گروه‌های کنترل و مورد نسبت به قبل کاهش معنی داری به لحاظ آماری داشته است ($P=0/029$). مقایسه بین گروه‌های کنترل و مورد تفاوت آماری معنی داری پس از یک ماه نشان نداد و کاهش ایندکس لثه‌ای قابل توجه بود. همچنین مقایسه‌ی ایندکس لثه‌ای قبل از مداخله در بین گروه‌ها نیز از نظر آماری معنی دار نبود ($P=0/053$). در مقایسه pair wise متغیر MGI (مقایسه‌ی دو به دو گروه‌ها) کاهش این ایندکس بعد از یک ماه فقط در مقایسه گروه کنترل با گروه خمیر دندان فلوراید + آسکوربیک اسید از نظر آماری معنی دار شد ($P=0/044$) و علی‌رغم کاهش ایندکس لثه‌ای در بقیه‌ی گروه‌ها، اختلاف معنی داری به لحاظ آماری در مقایسه pair wise مشاهده نشد.

جدول شماره ۲: مقایسه شاخص MGI در گروه‌های مورد مطالعه قبل و بعد از مداخله

گروه	شاخص پرودنتال		MGI قبل از مداخله		MGI بعد از مداخله		سطح معنی داری مقایسه درون گروهی
	میان	IQR	میان	IQR	میان	IQR	
گروه کنترل	۳/۰۰	۱	۲/۰۰	۰	۰	۰	۰/۰۰۱
گروه خمیر دندان فلوراید + اتروستاتین	۳/۰۰	۰	۲/۰۰	۰	۱	۱	۰/۰۰۱
گروه خمیر دندان فلوراید + آسکوربیک اسید	۳/۰۰	۰	۲/۰۰	۰	۱	۱	۰/۰۰۳
گروه خمیر دندان فلوراید + اتروستاتین + آسکوربیک اسید	۳/۰۰	۰	۲/۰۰	۰	۰	۰	۰/۰۰۰۱
سطح معنی داری مقایسه بین گروه‌ها	۰/۰۵۳		۰/۰۹۲				

Kruskal-Wallis test

کاهش CAL پس از مداخله در چهار گروه از نظر کلینیکی نیز قابل توجه بود. به صورتی که در گروه دوم کاهش CAL، ۲/۱۴ میلی متر و در گروه چهارم ۱/۶۷ میلی متر بود. در مورد شاخص کیفی MGI، گروه خمیر دندان فلوراید + آسکوربیک اسید (گروه ۳) کاهش بیش تری در مقایسه با گروه کنترل داشت به عبارتی بهبودی شاخص التهاب لثه در این گروه از لحاظ آماری با گروه شاهد معنی دار بود. دستیابی به این نتیجه می تواند به دلیل اثر آنتی اکسیدانی آسکوربیک اسید و نقش آن به عنوان عامل قدرتمند کاهنده باشد که باعث تنظیم رفع پروسه‌ی التهاب و تحریک بازسازی بافتی و همچنین باعث تعدیل ترشح سایتوکاین های التهابی کاتابولیک (۳۲، ۳۳)، کموتاکسی سلول های ایمنی و فعال کردن فاگوسیت ها شود (۳۴).

در همگی گروه ها یک ماه پس از SRP با توجه به آموزش بهداشت و استفاده از خمیر دندان فلوراید و همچنین ترکیب خمیر دندان با آتروستاتین و استفاده از قرص ۲۵۰ میلی گرمی آسکوربیک اسید در گروه های مورد، همه‌ی شاخص های پریدنتالی از نظر کلینیکی و آماری کاهش معنی دار داشت. در مطالعه Surve و همکاران، اثر آتروستاتین ۱/۲ درصد و سیموستاتین ۱/۲ درصد به صورت زیرلثه ای به عنوان کمک در SRP بررسی شد، ولی در مطالعه‌ی حاضر فقط اثر آتروستاتین ۲ درصد به صورت خمیر دندان بررسی شد. شاخص های پریدنتالی PD، CAL و BOP در مطالعه‌ی Surve و همکاران (۳۴) بعد از ۷ روز، یک ماه، سه ماه و ۶ ماه پس از مداخله اندازه گیری شد و مایع شیار لثه برای اندازه گیری میزان IL1 پس از یک ماه و رادیوگرافی های پری اپیکال جهت بررسی عمق نقائص استخوانی پس از ۶ ماه تهیه شده و نسبت به ابتدای مطالعه مقایسه شد. اما در مطالعه حاضر شاخص های پریدنتالی فوق پس از یک ماه استفاده از خمیر دندان اندازه گیری شده و برخلاف مطالعه‌ی فوق بررسی آزمایشگاهی انجام نشد، همچنین به علت زمان follow up کوتاه، رادیوگرافی

برای مشاهده‌ی نقائص استخوانی تهیه نشد. بر اساس نتایج به دست آمده در مطالعه‌ی Surve و همکاران (۳۵)، همه‌ی گروه ها در پارامترهای کلینیکی و IL 1 در مایع شیار لثه کاهش قابل توجه داشت ولی این تفاوت ها از نظر آماری با گروه کنترل معنی دار نبود. نتایج مطالعه‌ی Surve و همکاران با مطالعه‌ی حاضر از نظر تاثیر آتروستاتین بروی پارامترهای پریدنتال مغایرت داشت که دلیل این تفاوت را می توان به ترکیب استفاده از دو ماده آتروستاتین و سیموستاتین با درصدهای متفاوت از مطالعه حاضر، همچنین نوع کاربرد متفاوت که به صورت زیرلثه ای انجام شد دانست (۳۵).

نتایج مطالعه Rosenberg و همکاران در بررسی خمیر دندان آتروستاتین ۲ درصد در بهبود پارامترهای کلینیکی پریدنتال نیز نشان داد در نواحی که عمق پروب و از دست رفتن چسبندگی لثه بیش تر از ۵ میلی متر بوده، با استفاده از این خمیر دندان در گروه مورد کاهش معنی داری به لحاظ آماری نسبت به گروه کنترل دیده شد (۲۸). نتایج مطالعه حاضر با مطالعه Rosenberg و همکاران (۲۸) همسویی داشت و از نظر CAL بین گروه کنترل و گروه مورد دوم و چهارم کاهش CAL معنادار بود. کاهش متغیرهای PD و BOP نیز از نظر کلینیکی نسبت به گروه کنترل قابل توجه بود اما به لحاظ آماری معنی دار نبود. مطالعه دیگری که Martande و همکاران جهت مقایسه‌ی آتروستاتین ۱/۲ درصد و سیموستاتین ۱/۲ درصد در درمان نقائص داخل استخوانی در پریدنتیت مزمن انجام دادند نیز مشاهده شد میزان میانگین کاهش عمق پروب و CAL در فاصله زمانی ۳، ۶ و ۹ ماه و میزان کاهش عمق نقائص رادیوگرافی در فاصله ۶ و ۹ ماه در گروه با دریافت آتروستاتین ۱/۲ درصد، بیش تر از گروه سیموستاتین بود، هرچند این نتایج از نظر کلینیکی قابل توجه بوده اما به لحاظ آماری معنی دار نبود. علاوه بر این، کاهش در خونریزی لثه نیز در آترواستاتین نسبت به گروه سیموستاتین بیش تر بود، که این یافته، عمل ضد التهابی قوی آترواستاتین را

تایید می‌کند (۳۶). مطالعه‌ی Martande با مطالعه‌ی حاضر همسو بود به گونه‌ای که میزان BOP به ترتیب در گروه ۲ و ۴ که از خمیر دندان آتروستاتین استفاده کرده بودند، بیش‌ترین کاهش را داشت که از نظر کلینیکی قابل توجه بوده و می‌توان به اثر ضد التهابی این ماده نسبت داد. Fajardo در مطالعه خود گزارش نمود که تجویز قرص آتروواستاتین ۲۰ میلی گرم باعث بهبود پارامترهای پریودنتال، از جمله PD، CAL و لقی نسبت به گروه کنترل در یک دوره ۳ ماهه می‌شود (۳۷).

در تحقیق دیگری که توسط Lindy و همکاران جهت بررسی استاتین تراپی سیستمیک در بیماران پریودنتیت مزمن انجام شد، بیماران مبتلا به پریودنتیت که از استاتین استفاده می‌کردند، ۳۷ درصد کمتر پاکت پریودنتال داشتند (۳۸). علاوه بر این، نتایج نشان داد که میانگین درصد کاهش عمق نقائص در گروه آتروستاتین بیش‌تر از سیموستاتین و به‌صورت قابل توجهی بیش‌تر از گروه شاهد بود. در مطالعه Fajardo و Lindy بر خلاف مطالعه حاضر از استاتین‌ها به صورت سیستمیک استفاده شده بود، کاربرد استاتین‌ها به صورت موضعی، مزایای آشکاری از افزایش غلظت، کاهش اثرات جانبی و رضایت بالای بیمار را در مقایسه با رژیم سیستمیک ارائه می‌دهد (۳۸).

همچنین در مطالعه Sinjab و همکاران که ۸ مطالعه RCT را جهت اثر موضعی استاتین‌ها در درمان نقائص داخل استخوانی پریودنتال بررسی کردند، نتایج نشان داد استفاده کمکی از استاتین‌ها به عنوان مکمل SRP باعث بهبود BOP، کاهش عمق پروب و افزایش حد چسبندگی می‌شود (۳۹).

در مطالعه Yussif که از آسکوربیک اسید در موضع التهاب در بیمارانی که Gingivitis داشتند، استفاده کردند، تعداد فیروبیلاست و کلاژن فایبرها و به دنبال آن بلوغ بیش‌تر و تشکیل باندها افزایش یافت. همچنین مویرگ‌های خونی جدید متعددی تشکیل شد و در نتیجه التهاب کاهش یافت (۴۰).

در مطالعه حاضر نیز میزان MGI در گروه سوم که خمیر دندان فلوراید و قرص آسکوربیک اسید استفاده کرده بودند، کاهش بیش‌تری نسبت به بقیه‌ی گروه‌ها داشت، زیرا آسکوربیک اسید آنتی‌اکسیدان داخل سلولی است که رادیکال‌های آزاد را پاک می‌کند و سلول‌ها را از استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند، علاوه بر این به عنوان کوفاکتور مهمی برای هیدروکسید کردن پرولین و لیزین که برای بیوسنتز کلاژن در بافت همبند ضروری است، عمل می‌کند (۴۱). شایان ذکر است که در مطالعه Yussif استفاده از آسکوربیک اسید به صورت موضعی بوده و در افراد دارای ژنوتیپ و به صورت هیستولوژیک مورد بررسی قرار گرفته است (۴۰).

نتایج مطالعه Shimabukuro نشان داد استفاده موضعی آسکوربیک اسید به شکل خمیر دندان می‌تواند موجب کاهش التهاب لثه و افزایش سطح آنتی‌اکسیدانی بزاق شود (۴۱). در مطالعه حاضر نیز SRP و آموزش بهداشت و استفاده از خمیر دندان فلوراید در گروه کنترل بروی کلیه‌ی شاخص‌های کلینیکی پریودنتال تاثیر مثبت نشان داده و باعث کاهش التهاب لثه نیز شد همچنین گروه سوم که خمیر دندان فلوراید و آسکوربیک اسید مصرف کرده بودند، از نظر MGI کاهش آماری معنی‌داری با گروه کنترل داشتند که این یافته‌ها با نتایج مطالعه Shimabukuro همسویی داشت. هر چند در مطالعه حاضر به دلیل ماهیت اسیدی آسکوربیک اسید، از آن به صورت موضعی استفاده نشد و بیماران به صورت سیستمیک از قرص آسکوربیک اسید ۲۵۰ میلی گرم استفاده کردند که با مطالعه مذکور مغایر بود.

در مطالعه Abou Sulaiman بعد از SRP به یک گروه از بیماران دارای پریودنتیت مکمل آسکوربیک اسید برای چهار هفته داده شد و گروه دیگر برای همان مدت پیگیری شد. بعد از یک و سه ماه پیگیری با این که مقدار PD، CAL، BOP و GI نسبت به ابتدای مطالعه کاهش معنی‌داری داشت، ولی دوز مکمل آسکوربیک اسید تاثیر افزون‌تری به لحاظ آماری در مقایسه با گروه

جهت بهبودی بعضی پارامترهای کلینیکی استفاده کرد. از محدودیت‌های مطالعه حاضر، مدت زمان کوتاه فالوآپ برای مشاهده نفوذ استاتین‌ها و اثر سینرژیستی آسکوربیک اسید با آن‌ها، عدم نظارت بر همکاری بیماران در رعایت بهداشت دهان و استفاده از خمیر دندان و قرص آسکوربیک اسید، بود.

سپاسگزاری

این مقاله منتج از پایان نامه دانشجویی به شماره ۱۶۳ ت مصوب در شورای پژوهشی دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد می‌باشد. نویسندگان خود را موظف می‌دانند از کلیه بیمارانی که در این طرح شرکت نمودند، تشکر و قدردانی نمایند.

References

1. Seyed Hashemi M, Hashempur MH, Lotfi MH, Hemat H, Mousavi Z, Emtiazy M, et al. The efficacy of asafoetida (Ferula assafoetida oleo-gum resin) versus chlorhexidine gluconate mouthwash on dental plaque and gingivitis: A randomized double-blind controlled trial. *Eur J Integr Med* 2019; 29: 100929.
2. Ramôa CP, Eissenberg T, Sahingur SE. Increasing popularity of waterpipe tobacco smoking and electronic cigarette use: Implications for oral healthcare. *J Periodontol Res* 2017; 52(5): 813-823.
3. Al-Taweel FB, Abdulkareem AA, Abdulbaqi HR. Association of modifiable and non-modifiable risk factors with periodontal disease in iraq individuals: a retrospective study. *J Stoma* 2019; 72, 4: 222-227.
4. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol* 2000. 2007; 43: 160-232.
5. Han DH, Kim MS, Shin HS, Park KP, Kim HD. Association between periodontitis and salivary nitric oxide metabolites among community elderly Koreans. *J Periodontol* 2013; 84(6): 776-784.
6. Van der Velden U, Kuzmanova D, Chapple IL. Micronutritional approaches to periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2011; 38(Suppl 11): 142-158.
7. Aurer-Kozelj J, Kralj-Klobucar N, Buzina R, Bacic M. The effect of ascorbic acid supplementation on periodontal tissue ultrastructure in subjects with progressive periodontitis. *Int J Vitam Nutr Res* 1982; 52(3): 333-341.
8. Nishida M, Grossi SG, Dunford RG, Ho AW, Trevisan M, Genco RJ. Dietary vitamin C and the risk for periodontal disease. *J Periodontol* 2000; 71(8): 1215-1223.
9. Glickman I. Acute vitamin C deficiency and the periodontal tissues; the effect of acute vitamin C deficiency upon the response of the periodontal tissues of the guinea pig to

- artificially induced inflammation. *J Dent Res* 1948; 27(2): 201-210.
10. Rubin MB. Vitamins Wound Healing. *Plast Surg Nurs* 1984; 4(1): 16-19.
 11. Bhaskaram P. Micronutrient malnutrition, infection, and immunity: an overview. *Nutr Rev* 2002; 60(suppl_5): S40-S45.
 12. Field CJ, Johnson IR, Schley PD. Nutrients and their role in host resistance to infection. *J Leukoc Biol* 2002; 71(1): 16-32.
 13. Geesin JC, Darr D, Kaufman R, Murad S, Pinnell SR. Ascorbic acid specifically increases type I and type III procollagen messenger RNA levels in human skin fibroblasts. *J Invest Dermatol* 1988; 90(4): 420-424.
 14. Pradeep AR, Kumari M, Rao NS, Martande SS, Naik SB. Clinical efficacy of subgingivally delivered 1.2% atorvastatin in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2013; 84(7): 871-879.
 15. Pradeep AR, Thorat MS. Clinical effect of subgingivally delivered simvastatin in the treatment of patients with chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *J Periodontol* 2010; 81(2): 214-222.
 16. Blanco-Colio LM, Tuñón J, Martín-Ventura JL, Egido J. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of statins. *Kidney Int* 2003; 63(1): 12-23.
 17. Horiuchi N, Maeda T. Statins and bone metabolism. *Oral diseases* 2006; 12(2): 85-101.
 18. Mach F. Statins as immunomodulatory agents. *Circulation* 2004; 109(21 Suppl 1): II15-II17.
 19. Petit C, Batool F, Bugueno IM, Schwinté P, Benkirane-Jessel N, Huck O. Contribution of Statins towards Periodontal Treatment: A Review. *Mediators Inflamm* 2019; 2019: 6367402.
 20. Dalcico R, de Menezes AMA, Deocleciano OB, Oriá RB, Vale ML, Ribeiro RA, et al. Protective mechanisms of simvastatin in experimental periodontal disease. *J Periodontol* 2012; 84(8): 1145-1157.
 21. De Araújo RF, Souza TO, De Moura LM, Torres KP, De Souza LB, Alves-Mdo S, et al. Atorvastatin decreases bone loss, inflammation and oxidative stress in experimental periodontitis. *PloS One* 2013; 8(10): e75322.
 22. Pradeep A, Kumari M, Rao NS, Martande SS, Naik SB. Clinical efficacy of subgingivally delivered 1.2% atorvastatin in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2013; 84(7): 871-879.
 23. Jeger R, Dieterle T. Statins: have we found the Holy Grail? *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13515.
 24. Muniz FWMG, Taminski K, Cavagni J, Celeste RK, Weidlich P, Rösing CK. The effect of statins on periodontal treatment-a systematic review with meta-analyses and meta-regression. *Clin Oral Investig* 2018; 22(2): 671-687.
 25. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol* 2005; 19(1): 117-125.
 26. Armitage GC. The complete periodontal examination. *Periodontology* 2000. 2004; 34(1): 22-33.
 27. Chitsazi M, Faramarzie M, Sadighi M, Shirmohammadi A, Hashemzadeh A. Effects of adjective use of melatonin and vitamin C in the treatment of chronic periodontitis: A randomized clinical trial. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 2017; 11(4): 236-240 (Persian).
 28. Rosenberg DR, Andrade CX, Chaparro AP, Inostroza CM, Ramirez V, Violant D, et al. Short term effects of 2% atorvastatin dentifrice as an adjunct to periodontal therapy: A

- randomized double masked clinical trial. *J Periodontol* 2015; 86(5): 623-630.
29. Todd PA, Goa KL. Simvastatin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in hypercholesterolaemia. *Drugs* 1990; 40(4): 583-607.
 30. Goodson JM, Offenbacher S, Farr DH, Hogan PE. Periodontal disease treatment by local drug delivery. *J Periodontol* 1985; 56(5): 265-272.
 31. Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther* 2006; 28(1): 26-35.
 32. Shiga M, Kapila YL, Zhang Q, Hayami T, Kapila S. Ascorbic acid induces collagenase 1 in human periodontal ligament cells but not in MC3T3 E1 osteoblast like cells: potential association between collagenase expression and changes in alkaline phosphatase phenotype. *J Bone Miner Res* 2003; 18(1): 67-77.
 33. Zaroni JN, Lucas NM, Trevizan AR, Souza I. Histological evaluation of the periodontal ligament from aged wistar rats supplemented with ascorbic acid. *An Acad Bras Cienc* 2013; 85(1): 327-335.
 34. Özaslan M, Aytekin T, Kiliç IH, Bozkurt AI, Güdür E, Cengiz B, et al. The effect of vitamin c supplementation on leucocyte counts and exercise performance. *J Exerc Physiol Online* 2004; 7(2): 101-105.
 35. Surve SM, Acharya AB, Thakur SL. Efficacy of subgingivally delivered atorvastatin and simvastatin as an adjunct to scaling and root planing. *Drug Metab Pers Ther* 2015; 30(4): 263-269.
 36. Martande SS, Kumari M, Pradeep AR, Singh SP, Suke DK. Comparative evaluation of efficacy of subgingivally delivered 1.2% Atorvastatin and 1.2% Simvastatin in the treatment of intrabony defects in chronic periodontitis: a randomized controlled trial. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 2017; 11(1): 18-25.
 37. Fajardo ME, Rocha ML, Sánchez Marin FJ, Espinosa Chávez EJ. Effect of atorvastatin on chronic periodontitis: a randomized pilot study. *J Clin Periodontol* 2010; 37(11): 1016-1022.
 38. Lindy O, Suomalainen K, Mäkelä M, Lindy S. Statin use is associated with fewer periodontal lesions: A retrospective study. *BMC Oral Health* 2008; 15(8): 16.
 39. Sinjab K, Zimmo N, Lin GH, Chung MP, Shaikh L, Wang HL. The effect of locally delivered statins on treating periodontal intrabony defects: a systematic review and meta analysis. *J Periodontol* 2017; 88(4): 357-367.
 40. Yussif NM, Abdul Aziz MA, Abdel Rahman AR. Evaluation of the Anti-Inflammatory Effect of Locally Delivered Vitamin C in the Treatment of Persistent Gingival Inflammation: Clinical and Histopathological Study. *J Nutr Metab* 2016; 2016: 2978741.
 41. Shimabukuro Y, Nakayama Y, Ogata Y, Tamazawa K, Shimauchi H, Nishida T, et al. Effects of an Ascorbic Acid-Derivative Dentifrice in Patients With Gingivitis: A Double Masked, Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Periodontol* 2015; 86(1): 27-35.
 42. Abou Sulaiman AE, Shehadeh RMH. Assessment of total antioxidant capacity and the use of vitamin C in the treatment of non smokers with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2010; 81(11): 1547-1554.
 43. Vogel RI, Lamster IB, Wechsler SA, Macedo B, Hartley LJ, Macedo JA. The effects of megadoses of ascorbic acid on PMN chemotaxis and experimental gingivitis. *J Periodontol* 1986; 57(8): 472-479.