

## بررسی کلینیکی اثر داکسی سایکلین سیستمیک بر مبتلایان به پریودنتیت بالغین

نویسندگان: دکتر فریال طالقانی<sup>۱</sup> و دکتر زهره حسنی<sup>۲</sup>

۱. استادیار بخش پریودنتیکس دانشکده دندان پزشکی شاهد

۲. دندان پزشک

### چکیده

هدف: این مطالعه به منظور بررسی کلینیکی اثر داکسی سایکلین سیستمیک بر مبتلایان به پریودنتیت بالغین انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: بدین منظور تعداد ۱۸ بیمار مبتلا به پریودنتیت بالغین متوسط تا پیشرفته با میانگین سنی ۵۰ سال انتخاب شدند و به صورت اتفاقی در دو گروه آزمایش و کنترل قرار گرفتند. به تمام بیماران، آموزش بهداشت و جرم‌گیری داده شد. در گروه آزمایش، کپسول داکسی سایکلین ۱۰۰ میلی‌گرمی به مدت ۲۱ روز تجویز شد (روز اول دو کپسول و روزهای بعد یک کپسول)؛ اما گروه کنترل، دارونما دریافت کرد (به صورت double-blind).

شاخص‌های ارزیابی کلینیکی، شامل عمق پاکت (PD)، سطح چسبندگی کلینیکی (CAL)، ایندکس لثه (GI) و ایندکس پلاک (PI) قبل از درمان، و ۳، ۸ و ۱۶ هفته پس از درمان اندازه‌گیری و با یکدیگر مقایسه شدند.

نتایج: نتایج نشان‌دهنده بهبودی اندک در متوسط عمق پاکت و سطح چسبندگی در دو گروه است که از نظر آماری معنادار نبود. التهاب لثه در گروه آزمایش بهبودی زیادی نشان داد که در مقایسه با گروه کنترل معنادار بود. ایندکس پلاک در هر دو گروه کاهش نشان داد که در ۳ و ۸ هفته بین دو گروه معنادار بود.

بحث و نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج فوق و احتمال پیدایش گونه‌های میکروبی مقاوم بهتر است کاربرد این دارو در پریودنتیت، محدود به مواردی شود که به درمان‌های معمول پاسخ خوبی نداشته‌اند.

واژه‌های کلیدی: پریودنتیت بالغین، داکسی سایکلین، عمق پاکت، سطح چسبندگی کلینیکی، ایندکس لثه، ایندکس پلاک

دوماهنامه علمی - پژوهشی  
دانشگاه شاهد  
سال دوازدهم - شماره ۵۵  
اسفند ۱۳۸۳

### مقدمه

بیماری‌ها در کشورهای در حال توسعه، نسبت به کشورهای صنعتی و پیشرفته از شیوع بالاتری برخوردار است. بنابراین در مان آن از اهمیت بسزایی برخوردار است [۱].

بیماری‌های پریودنتال از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن انسان هستند که شیوع آن در ایالات متحده آمریکا بین ۵۴-۸۵ درصد گزارش شده است. این

درمان برحسب شدت بیماری، شامل درمان‌های غیرجراحی و یا جراحی است که با درمان‌های نگهدارنده دنبال می‌شود. نظر به این که درمان‌های جراحی با عوارضی چون درد، تورم، اضطراب بیمار و صرف هزینه نسبتاً زیاد همراه است و از طرفی پرودنتیت بالغین معمولاً دردناک نیست و متقاعد کردن بیمار برای درمان جراحی مشکل‌تر است، امروزه روش‌های غیرجراحی جای خود را در درمان‌های پرودنتال باز کرده‌اند. استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها یکی از روش‌های درمانی غیرجراحی است.

تجمع باکتری‌ها بر سطوح سخت دهانی، علت اولیه بیماری‌های پرودنتال است. لذا سرکوب عوامل میکروبی مؤثر در تخریب پرودنشیوم از اهداف اصلی درمان محسوب می‌شود [۲]. درمان‌های مکانیکی، شامل جرم‌گیری و صاف کردن سطح ریشه قادرند باکتری‌های فوق و زیر لثه‌ای را کاهش دهند، اما بعضی از پاتوژن‌های اصلی به واسطه مهاجم به بافت‌های پرودنتال یا توبول‌های عاجی و یا جایگزینی در نواحی غیرقابل دسترس - مانند فورکشین یا تفرهای سطح ریشه - ممکن است تحت تأثیر درمان‌های مکانیکی قرار نگیرند. با توجه به این محدودیت‌ها و در نظر گرفتن این که بیماری پرودنتال توسط پاتوژن‌های خاص ایجاد می‌شوند توجه به استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها برای محدود کردن این ارگانیسم‌ها جلب گردید [۳]. مواد ضد میکروبی - به صورت سیستمیک یا موضعی - در کنار درمان‌های مکانیکی مورد استفاده قرار می‌گیرند و اثر آن‌ها را بهبود بخشیده، ممکن است نیاز به جراحی را کاهش دهند [۴]. در میان آنتی‌بیوتیک‌ها، دسته تتراسایکلین‌ها به علت اثر ضد میکروبی، سمیت کم، ضد کلاژناز و ضد التهابی بودن، ممانعت از تحلیل استخوان و توانایی تحریک اتصال فیروبلاست‌ها به سطح ریشه مورد توجه بسیار بوده‌اند و در درمان پرودنتیت جوانان و پرودنتیت مقاوم به درمان موفقیت‌های زیادی داشته‌اند [۵]؛ اما در مورد

پرودنتیت مزمن بالغین، نتایج، ضد و نقیض بوده است. لذا بر آن شدیم تحقیقی در این زمینه انجام دهیم. چون اثر ضد کلاژناز داکسی سایکلین نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های هم خانواده اش بیش‌تر است و نحوه تجویز آن مناسب‌تر است. اثر این دارو را همراه دبریدمان مکانیکی در بیماران مبتلا به پرودنتیت مزمن بالغین بررسی کردیم.

### تتراسایکلین‌ها

خانواده تتراسایکلین‌ها، شامل گروه وسیعی از مواد ضد میکروبی‌اند که از اواخر دهه ۱۹۴۰ میلادی به چرخه درمان کلینیکی وارد شدند. کلر تتراسایکلین بود که از محصولات تخمیری استرپتومیسس آئروفاسینس (*Streptomyces Aureofaciens*) ایزوله گردید در حال حاضر ترکیب بسیار متعددی از آن وجود دارد و به مقدار فراوان در درمان بیماری‌های پرودنتال مصرف می‌شوند [۵]. تتراسایکلین هیدروکلراید، داکسی‌سایکلین و ماینوسایکلین، همه از تتراسایکلین‌های نیمه‌صناعی هستند. میزان دوز دارو در رژیم‌های درمانی در این سه دارو متفاوت است. تتراسایکلین هیدروکلراید معمولاً با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم خوراکی چهار مرتبه در روز تجویز می‌شود، در حالی که در روز اول دوز داکسی‌سایکلین ۲۰۰ میلی‌گرم است و با دوزهای ۱۰۰ میلی‌گرم در روزهای بعد ادامه می‌یابد. دوز دارویی ماینوسایکلین ۱۰۰ میلی‌گرم در روز است. تتراسایکلین‌ها تنها دسته از آنتی‌بیوتیک‌ها هستند که غلظت آن‌ها در مایع شیار لثه‌ای بیش‌تر از سطح غلظت سرمی آن‌ها است و به همین علت در درمان‌های پرودنتال بسیار مؤثر هستند. تتراسایکلین‌ها تحلیل استخوان ایجاد شده توسط هورمون پاراتیروئید، پروستاگلاندین و اندوتوکسین باکتری‌ها را مهار می‌کنند. همچنین دیده شده که پیش‌درمانی عاج با تتراسایکلین باعث افزایش اتصال فیروبلاست‌ها می‌شود.

۴. پذیرش شرایط تحقیق و علاقه‌مندی به رعایت کامل بهداشت دهان.

دارا بودن هر یک از معیارهای زیر مانع از شرکت بیماران در تحقیق می‌گردد:

۱. دارا بودن بیماری سیستمیک.

۲. بارداری یا شیردهی.

۳. حساسیت به داکسی‌سایکلین.

۴. استعمال دخانیات.

۵. مصرف آنتی‌بیوتیک سیستمیک و سابقه درمان‌های پریدونتال در ۶ ماه گذشته.

بیماران انتخاب شده پس از پذیرش شرکت در تحقیق به صورت اتفاقی در گروه آزمایش (A) یا کنترل (B) قرار گرفتند. از تمام بیماران برای تهیه استنت اکریلی قالب‌گیری به عمل آمد و یک دوره آموزش بهداشت کامل، شامل روش مسواک زدن (Modified Bass) و استفاده از نخ دندان به بیماران ارائه و به آن‌ها سفارش می‌شد که حداقل یک بار در روز از نخ دندان استفاده کنند و ۲ مرتبه با روش آموزش داده شده دندان‌ها را مسواک بزنند.

سپس جرم‌گیری و صاف کردن سطح ریشه برای تمام بیماران به وسیله قلم کوتیرون (TF<sub>10</sub>) و دستگاه اولتراسونیک جویا) و قلم‌های گریسی صورت گرفت. به گروه آزمایش، کپسول داکسی‌سایکلین ۱۰۰ میلی‌گرم به مدت ۲۱ روزه داده شد (روز اول یکی صبح یکی شب و روزهای بعد روزی یک عدد). کپسول داکسی‌سایکلین ساخت کارخانه شیمیایی رازک بود. به گروه کنترل پلاسبو به همین نحو تجویز گردید. انتخاب گروه آزمایش و کنترل به صورت Double-blind صورت گرفت. از بیماران خواسته شد تا اتمام مطالعه از مصرف هرگونه آنتی‌بیوتیک و دهان‌شویه خودداری کنند و در صورت بروز هرگونه واکنش نامطلوب از قبیل علائم گوارشی، دارو را قطع کنند و با گروه تحقیق تماس بگیرند.

داکسی‌سایکلین یک داروی باکتریوستاتیک از خانواده تتراسایکلین‌ها است که طرح دارویی ژنریک آن در ایران به صورت کپسول ۱۰۰ میلی‌گرمی و سوسپانسیون دهانی  $25mg/5ml$  وجود دارد. طیف اثر این دارو، شامل بسیاری از ارگانیزم‌های گرم مثبت و منفی، میکوپلاسما، ریکتزیا، کلامیدیا و اسپروکت است.

داکسی‌سایکلین، جذب خوراکی بالاتری نسبت به تتراسایکلین هیدروکلراید دارد. به علاوه با غذا تداخل جذب ندارد و یون‌های فلزی و آنتی‌اسیدها در جذب آن تأثیر نمی‌گذارند. همین خاصیت به همراه دفعات کم‌تر مصرف آن، پذیرش این دارو را نسبت به تتراسایکلین در بین بیماران افزایش می‌دهد. داکسی‌سایکلین قوی‌ترین تتراسایکلین برای مهار کلاژناز است [۶]. این دارو به‌طور برگشت‌پذیر با واحدهای ریبوزومی پیوند می‌خورد و در نتیجه، ساخت پروتئین باکتری را مهار می‌کند. در بیماران مبتلا به پریدونتیت بالغین، غلظت مورد نیاز آن به‌منظور مهار ۵۰ درصد از فعالیت کلاژناز (IC<sub>50</sub>) به میزان ۲۰-۱۰ میلی‌گرم است [۶].

### روش اجرای تحقیق

از میان مراجعه‌کنندگان به بخش پریدونتیکس دانشکده دندان‌پزشکی شاهد تعداد ۱۸ بیمار (۸ مرد و ۱۰ زن) با متوسط سنی ۵۰ سال (۳۳-۳۶) مبتلا به پریدونتیت جنرالیزه متوسط تا پیشرفته براساس معیارهای زیرانتخاب گردید:

۱. وجود حداقل ۲ ناحیه با عمق پاکت بزرگ‌تر یا مساوی ۵ میلی‌متر  $PD \geq 5mm$  در هر کوادرانت.
۲. وجود خونریزی ناشی از پروبینگ (B.O.P) در پاکت‌های بزرگ‌تر یا مساوی ۵ میلی‌متر (نشانگر فعال بودن بیماری).
۳. وجود تحلیل استخوان بیش‌تر از ۵۰ درصد در حداقل ۲ دندان با  $PD \geq 5mm$  در هر کوادرانت.

### شاخص‌های ارزیابی کلینیکی

برای بررسی و ارزیابی نتایج حاصل از درمان در ۲ گروه، از شاخص‌های زیر استفاده شد:

Probing pocket depth (P.D)

Clinical Attachment Level (CAL)

Gingival index = GI (Loe & Silness)

Plaque index = PI (O'leary, Drake)

شاخص‌های فوق پیش از انجام جرم‌گیری (Time 0)، سه هفته بعد (Time 1) و ماه دوم (Time 2) و ماه چهارم (Time 3) بعد از انجام جرم‌گیری مورد ارزیابی و مقایسه قرار گرفتند.

در تمام مراحل اندازه‌گیری شاخص‌های مذکور از پروب پرپودنتال ویلیامز استفاده شد و شاخص CAL با محاسبه از لبه تحتانی استنت اکریلی در شش ناحیه از هر دندان تحت مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفت و اطلاعات به دست آمده از هر بیمار در فرم مطالعاتی مربوطه ثبت گردید.

### یافته‌ها

— به منظور بررسی شاخص‌های ثبت شده در داخل گروه‌ها و در زمان‌های متفاوت از آزمون مقایسه میانگین‌ها در گروه‌های غیروابسته (t student و Anova) استفاده شد.

— متوسط عمق پاکت در میان دو گروه، اختلاف آماری معناداری را نسبت به یکدیگر نشان نمی‌دهند. در گروه B (کنترل) بیش‌ترین کاهش عمق پاکت از هفته سوم تا ماه دوم بوده است. هرچند متوسط مقادیر PD در گروه B با گذشت زمان کاهش می‌یابد، ولی این اختلاف معنادار نیست (جدول ۱).

— در گروه A (آزمایش) متوسط عمق پاکت با گذشت زمان کاهش داشت، اما در زمان‌های مختلف، اختلاف آماری معناداری نشان ندادند ( $Pvalue = 0.38 > 0.05$ )؛ مضافاً این‌که هر کدام از آن‌ها با پیش از درمان نیز اختلاف معناداری نداشتند

(جدول و نمودار ۱). مقایسه میانگین‌های PD در دو گروه نشانگر آن است که در هیچ یک از زمان‌های  $T_3$  و  $T_2, T_1$  اختلاف آماری معناداری بین دو گروه A و B وجود ندارد.

— متوسط سطح چسبندگی کلینیکی (CAL) پیش از درمان و نیز در تمام زمان‌های پس از درمان، هم در گروه A، هم در گروه B و هم بین دو گروه اختلاف معناداری را نشان نداد ( $Pvalue = 0.99 > 0.05$ ) (جدول و نمودار ۲)

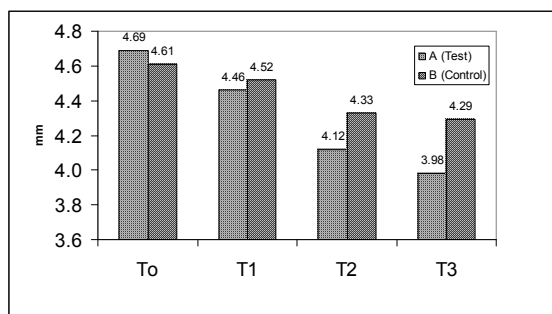
— متوسط GI در گروه B در زمان‌های مختلف با هم اختلاف معناداری را نشان ندادند، هر چند که کاهش اندکی یافت ( $Pvalue = 0.05$ ) (جدول ۳).

— مقایسه ایندکس لثه در دو گروه نشانگر آن است که هر چند میانگین GI در دو گروه A و B در زمان  $T_0$  (قبل از درمان) اختلاف معناداری ندارد، اما در زمان‌های  $T_3$  و  $T_2, T_1$  اختلاف معناداری نشان می‌دهد (نمودار ۳).

To		T1		T2		T3	
B	A	B	A	B	A	B	A
Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
4.69 ± 0.05	4.61 ± 0.05	4.46 ± 0.05	4.52 ± 0.05	4.12 ± 0.05	4.33 ± 0.05	3.98 ± 0.05	4.29 ± 0.05

A (Test= SRP+Dox)

B (Control=SRP+Placebo)



زمان کاهش بسیار یافته که این اختلاف در هر گروه معنادار است ( $Pvalue = 0 < 0/05$ ). مقایسه دو

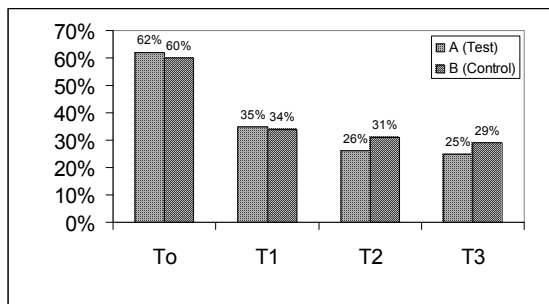
گروه نشانگر آن است که در زمانها  $T_0$  و  $T_1$  بین

$T_0$   $T_1$   $T_2$   $T_3$

B	A	مقایسه
Mean ± SD	Mean ± SD	
$9.02 \pm 0.03$	$8.03 \pm 0.03$	$T_1$
$8.79 \pm 0.03$	$7.97 \pm 0.03$	$T_2$
$7.89 \pm 0.03$	$7.89 \pm 0.03$	$T_3$

A (Test)

B (Control)



نمودار ۴. مقادیر متوسط Plaque Index در زمانهای مختلف

میانگین PI اختلافی بین دو گروه وجود ندارد، اما در زمان  $T_2$  و  $T_3$  بین دو گروه اختلاف معناداری وجود دارد (جدول و نمودار ۴).

### بحث

موفقیت آنتی بیوتیکها در کنترل برخی از پاتوژنهای اختصاصی بیماریهای پرودنتال باعث گردیده که مطالعات پیش تری در این زمینه صورت گیرد.

این تحقیق نیز به منظور بررسی آثار کلینیکی کاربرد سیستمیک داکسی سایکلین به همراه دبریدمان مکانیکی بر مبتلایان به پرودنتیت مزمن بالغین صورت گرفت. انتخاب داکسی سایکلین از گروه تتراسایکلینها به علت اثر ضد کلاژناز پیش تر و نحوه تجویز مناسب تر آن بود. یافتههای این تحقیق نشان داد که در گروه B

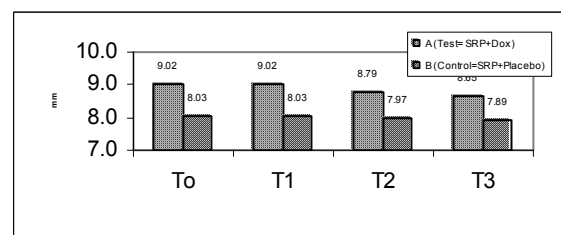
نمودار ۱. مقادیر متوسط Pocket Depth در زمانهای مختلف

$T_0$   $T_1$   $T_2$   $T_3$

B	A	مقایسه
Mean ± SD	Mean ± SD	
$9.02 \pm 0.03$	$8.03 \pm 0.03$	$T_1$
$8.79 \pm 0.03$	$7.97 \pm 0.03$	$T_2$
$7.89 \pm 0.03$	$7.89 \pm 0.03$	$T_3$

A (Test)

B (Control)



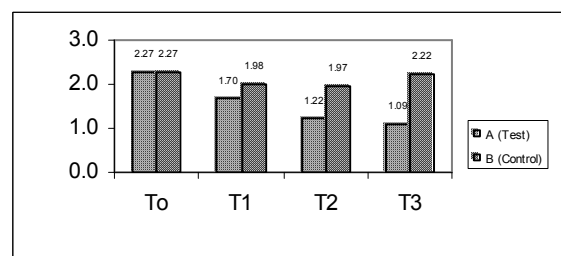
نمودار ۲. مقادیر متوسط Attachment Level در زمانهای مختلف

$T_0$   $T_1$   $T_2$   $T_3$

B	A	مقایسه
Mean ± SD	Mean ± SD	
$2.27 \pm 0.03$	$2.27 \pm 0.03$	$T_1$
$1.70 \pm 0.03$	$1.98 \pm 0.03$	$T_2$
$1.22 \pm 0.03$	$1.97 \pm 0.03$	$T_3$

A (Test)

B (Control)



نمودار ۳. مقادیر متوسط Gingival Index در زمانهای مختلف

— متوسط مقادیر ایندکس پلاک بررسی شده در گروه A و B با زمان رابطه معکوس داشته و با گذشت

(جرم گیری + پلاسبو) شاخص های عمق پاکت، سطح چسبندگی کلینیکی، و ایندکس لثه تغییر معناداری پیدا نکرد و فقط ایندکس پلاک به صورت معناداری کاهش یافت که این امر نشان دهنده رعایت بهداشت بیماران به علت مراجعه در زمان های متناوب است.

در گروه A (جرم گیری + داکسی سایکلین) نیز شاخص های P. D و CAL تغییرات مثبتی نشان داد، که از نظر آماری معنادار نبود؛ ولی ایندکس لثه و ایندکس پلاک پس از درمان در زمان های مختلف بهبودی قابل توجهی داشت. بهبودی ایندکس لثه بین دو گروه معنادار بود که نشانگر مؤثر بودن داکسی سایکلین در کاهش التهاب لثه است.

این نتایج با تحقیق لیسگارتن (Listgarten) و همکارانش در ۱۹۷۸ که از تتراسایکلین ۲۵۰ میلی گرمی ۴ بار در روز به مدت ۲ هفته در مبتلایان به پرودنتیت بالغین استفاده کردند کاملاً هماهنگی دارد. آن ها نیز به تغییر کمی در متوسط عمق پاکت و سطح چسبندگی دست یافتند که البته از نظر آماری معنادار نبود [۷].

سیانیسیو (Ciancio) نیز در خلال سال های ۱۹۸۲-۱۹۸۰ با کاربرد ماینو سایکلین به مدت یک هفته در مبتلایان به پرودنتیت بالغین گزارش کرد که کاهش قابل توجهی در التهاب لثه و تغییر در میکروفلوئورای زیر لثه ای مشاهده کرده؛ اما تفاوت فاحشی در عمق پاکت و سطح چسبندگی حاصل نگردیده است [۵]. در تحقیق ما نیز کاهش زیادی در التهاب لثه حاصل گردید.

از موارد قابل توجه، تحقیق ماکولک (McCulloch) در سال ۱۹۹۰ است که انتخاب بیماران بر اساس فعالیت بیماری بود و فعالیت بیماری را به صورت تشکیل آبسه یا از دست دادن چسبندگی الیاف تعریف کرد. در این مطالعه، تجویز سیستمیک داکسی سایکلین به مدت ۳ هفته باعث کاهش قابل توجه عمق پاکت نسبت به پلاسبو و بهبود سطح چسبندگی گردید؛ ولی فقط در نواحی ای که اخیراً بیماری فعال داشتند [۸]. اما یافته های تحقیق اخیر با بعضی از نتایج، از جمله نتایج تحقیق بیسادا (Bissada) در سال ۱۹۹۸ تاحدی اختلاف

دارد. بیسادا ۳۲ بیمار مبتلا به پرودنتیت بالغین را همراه با جرم گیری به مدت ۶ هفته با داکسی سایکلین با و بدون ایوپروفن تحت درمان قرار داد و به یک گروه دیگر پلاسبو داد و نتیجه گرفت که داکسی سایکلین به تنهایی یا توأم با ایوپروفن در بهبود سطح چسبندگی و کاهش التهاب لثه تأثیر مثبت مشابهی دارد. ولی در کاهش عمق پاکت داکسی سایکلین به تنهایی اثر کمتری نسبت به کاربرد توأم با ایوپروفن دارد و به هر حال نسبت به پلاسبو تأثیر بیش تری دارد. این محققان چنین نتایجی را نه تنها به اثر ضد باکتریایی، بلکه به اثر ضد کلاژنولیتیکی داکسی سایکلین نسبت دادند [۹]. از نظر ایندکس پلاک، یافته های ما با این تحقیق مشابهت دارد. در تحقیق ما، در هر دو گروه پلاک ایندکس به میزان زیاد کاهش یافته بود که بالطبع به دلیل آموزش بهداشت و تأکید بر کنترل بهداشت در جلسات پیگیری بود. اما بین دو گروه نیز در ماه دوم اختلاف معناداری به وجود آمد. در تحقیق بیسادا نیز در هفته دوازدهم PI در گروه داکسی سایکلین اختلاف معناداری با گروه پلاسبو داشت، ولی بعداً این اختلاف برطرف شد.

### نتیجه گیری

۱. به نظر می رسد کاربرد سیستمیک داکسی سایکلین در پرودنتیت بالغین همراه با دبریدمان مکانیکی در کاهش التهاب و خونریزی از لثه تأثیر زیاد دارد، اما در کاهش عمق پاکت و بهبود سطح چسبندگی تأثیر مهمی ندارد.
۲. از آن جا که با کاربرد رژیم های متعدد انواع تتراسایکلین ها گونه های میکروبی مقاومی به وجود می آید بهتر است کاربرد آن ها در پرودنتیت بالغین فقط محدود به موارد پیشرفته ای شود که به درمان های معمول پاسخ خوبی نداشته اند (Refractory) و به صورت روتین استفاده نشود.

## منابع

6. Cianco S.C., Ashley R.: "Safety and efficacy of sub-antimicrobial - dose doxycycline therapy in patients with adult periodontitis", *Adv. Dent.Res.* ,12(2) ; pp:27-31, 1998.
7. Listgarten M.A., Lindhe J.: "Effect of tetracycline and scaling on human periodontal disease. *J.Clin. Perio.*", 5; 246-271, 1978.
8. McCulloch C.G., Birek P., et al: "Randomized controlled trial of doxycycline in prevention of recurrent periodontitis". *J.Clin. Perio.*, 17; 616-622, 1990.
9. Veronica W.K., Bissada N.F.: "Clinical evaluation of systemic doxycycline and ibuprofen administration as an adjunctive treatment for adult periodontitis", *J. Perio.* 69; pp:772-776, 1998.
1. Carranza Newman; *Clinical Periodontology*, 8<sup>th</sup> ed., Saunders Company; pp:72, 1996 .
2. Lang et al.: 2<sup>nd</sup> European Workshop on Periodontology, *Chemicals in Periodontology*, 1<sup>st</sup> ed, Quintessenz, Berlin. pp:38-68, 1996.
3. Gordon J.M., Walker C.B.: "Current status of systemic antibiotic usage in destructive periodontal disease" ; *J. Perio.*, 64 ;761-771, 1993.
4. Lindhe Jan.: *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, 3<sup>rd</sup> ed., Munksgaard Copenhagen; pp:488-496, 1997.
5. Seymour R.A. ,Heasman P.A.: "Tetracyclines in the management of periodontal disease". *J.Clin. Perio.* , 22; pp.22-35 , 1995.