

بررسی بالینی اثر کاربرد ژل پادزیست مینوسیکلین بر پاکت‌های پریدنتال

پریچهر بهفرنیا* - امیر رحمانیان**

* استادیار بخش پریدنتولوژی دانشکده ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

** دندانپزشک

چکیده

بیان مسأله: درمان نخستین پریدنتیت مزمن شامل آموزش بهداشت و انجام جرمگیری بالا و زیر لثه و تسطیح ریشه است. در پاکت‌های عمیق، جراحی به دنبال درمان نخستین پیشنهاد می‌شود. به نظر می‌رسد، که تجویز موضعی مواد ضد میکروبی می‌تواند باعث بهبود علایم التهابی شود.

هدف: هدف از این پژوهش، مشخص کردن اثر استفاده از ژل مینوسیکلین پس از درمان نخستین در مقایسه با انجام درمان نخستین به تنهایی در پریدنتیت مزمن لثه است.

مواد و روش: این بررسی بر روی 15 بیمار با عمق پاکت پنج میلی‌متر و یا بیشتر انجام شد. در آغاز، عمق پاکت، حد چسبندگی، نمایه‌ی پلاک و خونریزی اندازه‌گیری شد. درمان نخستین در همه‌ی بیماران انجام گردید. در هر بیمار، یک دندان آزمون و یک دندان شاهد انتخاب شد. در پاکت دندان‌های آزمون، ژل مینوسیکلین دو درصد در هفته‌های صفر، دو و چهار تزریق شد. سپس، با دندان‌های شاهد در هفته‌های 4، 2 و 16 مقایسه شدند. برای بررسی آماری از آزمون تی - زوج (Paired t-test) و استیودنت تی استفاده شد.

یافته‌ها: میانگین عمق پاکت در پیش و پس از درمان در گروه آزمون، $6/53 \pm 0/83$ و $3/46 \pm 0/76$ و در گروه شاهد، $6/23 \pm 83$ و $4/30 \pm 75$ بود. میزان کاهش عمق پاکت در گروه آزمون نسبت به شاهد معنی‌دار بود ($p < 0/001$). میانگین حد چسبندگی در پیش و پس از درمان در گروه آزمون، $0/654 \pm 0/14$ و $1/66 \pm 0/36$ و در

گروه شاهد، $0/16 \pm 0/78$ و $1/33 \pm 0/36$ به دست آمد. میزان افزایش چسبندگی در گروه آزمون نسبت به شاهد معنی‌دار بود ($p < 0/001$). میانگین نمایه‌ی خونریزی و پلاک هم، در گروه آزمون کاهش بیشتر داشت ($p < 0/001$).

نتیجه‌گیری: بر پایه‌ی یافته‌ها، ارتباطی معنادار میان استفاده از ژل مینوسیکلین و بهبود معیارهای بالینی وجود دارد. این مسأله ممکن است به علت دسترسی مطلوب و غلظت بالای دارو در ناحیه ایجاد شده باشد.

کلید واژگان: پریدنتیت، دارو درمانی، مینوسیکلین

تاریخ پذیرش مقاله: 87/2/19

تاریخ دریافت مقاله: 86/10/13

مجله دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز 1387؛ دوره نهم، شماره دو: صفحه‌ی 148 تا 155

درآمد

بیماری پرپودنتال یک عفونت باکتریایی و از بیماری‌های شایع است. از 1960 که بررسی‌های آغازین بر روی ژنژیویت تجربی انجام شد و نیز، بررسی‌های پس از آن، همگی از این دیدگاه پشتیبانی کردند، که آغاز و پیشرفت این بیماری به دلیل پلاک باکتریایی و فرآورده‌های سوخت و سازی آن است^(1 و 2)، گرچه در بسیاری موارد این درمان برای از میان بردن کامل بیماری‌زاهای مهاجم پرپودنتال کافی نیست⁽³⁾. اما نخستین درمان پرپودنتیت لثه‌ی مزمن، شامل آموزش بهداشت و جرمگیری بالا و زیرلثه، برای برداشتن پلاک و رسوب کلکولوس است. برای پاکت‌های عمیق تر از چهار میلی‌متر پس از درمان نخستین، جراحی فلیپ پرپودنتال پیشنهاد می‌شود⁽⁴⁾.

وجود علت باکتریایی برای این بیماری فرصت را برای استفاده از درمان‌های ضد میکروبی فراهم می‌کند. استفاده از دارودرمانی سیستمیک در بیماری‌های پرپودنتال، چون پرپودنتیت پیشرونده، که گونه‌های ویژه‌ی باکتریایی در رابطه با آنها تشخیص داده شده است، موفقیت آمیز بوده است^(5 و 6). اما درباره‌ی پرپودنتیت مزمن کلی لثه استفاده از پادزیست سیستمیک اثر بالینی ناچیز دارد⁽⁷⁾. افزون بر این، در مقایسه با دارودرمانی موضعی، استفاده از پادزیست سیستمیک موجب افزایش خطر گونه‌های مقاوم باکتری می‌شود.

روش‌های کاربرد موضعی پادزیست (Local delivery antimicrobial system) دارای نتایج بالینی موثرتر بوده‌اند. تتراسایکلین، مینوسیکلین، مترونیدازول به روش کاربرد موضعی فرمولاسیون شده‌اند^(8 و 9). افزون بر این، پادزیست‌های رایج، کلرگزیدین هم برای کاربرد موضعی فرموله شده است. پرپودنتیت معمولاً با استفاده از جرمگیری و تسطیح سطح ریشه (SRP)، به عنوان درمان نخستین برای برداشتن جرم و پلاک، درمان می‌شود. متأسفانه، با افزایش عمق پاکت، اثر برداشتن رسوب‌های زیرلثه‌ای کاهش می‌یابد. گرچه درمان‌های مکانیکی برای بیشتر بیماری‌های پرپودنتال

موثر است، اما بررسی‌های انجام شده نشان می‌دهد، که هیچ دندانپزشکی نمی‌تواند همه‌ی پلاک‌ها و باکتری‌ها را از سطح ریشه عفونی بردارد. بنابراین، وجود یک درمان اضافی، افزون بر تسطیح سطح ریشه به اثبات می‌رسد^(10 و 11).

در بررسی‌های دیگر آشکارا بیان شده است، که در موارد کاربرد مواد ضد میکروبی به روش سیستمیک یا موضعی به همراه جرمگیری و تسطیح ریشه نسبت به تسطیح سطح ریشه به تنهایی نتایج بالینی بهتر به دست می‌آید⁽¹¹⁾.

بررسی‌های تونتی (Tonetti) نشان داد، که کاربرد ایفای تتراسایکلین باعث بهبود عمق پاکت و سطح چسبندگی در مقایسه با جرمگیری به تنهایی می‌شود. مقاومت پادزیستی نسبت به تتراسایکلین نیز، پس از استفاده از فیبرها گزارش نشده است⁽⁸⁾.

در سال 1994، نیومن (Newman) دوباره این ایفای را بررسی و آزمایش کرد و نتایجی همانند پیش بیان کرد⁽¹²⁾. اما کاربرد این ایفای معیایی را هم در برداشت، چون، قرار دادن ایفای پیرامون دندان، که وقت گیر بود (10 دقیقه یا بیشتر برای هر دندان). بیشتر زمان‌ها هم به راحتی از دندان جدا می‌شدند و در ضمن، غیرقابل جذب بودند.

بنابراین، پژوهشگران برآن شدند، که روش‌های دیگر را به کار برند تا معایب یاد شده را نداشته باشد. نمونه‌ای از این روش‌ها، استفاده از پلیمر داکسی سایکلین (Atridox)⁽¹³⁾، ژل مترونیدازول (Elyzol)، کلرگزیدین چیپ (Periochip)⁽¹⁴⁾ و مینوسیکلین است.

هدف از انجام این پژوهش، بررسی اثر استفاده از مینوسیکلین به روش موضعی به هنگام انجام درمان‌های پرپودنتال است. نتایج بررسی‌های پیشین نشان می‌دهد، که استفاده از مینوسیکلین موضعی به همراه درمان‌های پرپودنتال نتایج بالینی بهتر را به دنبال دارد. برای تایید این موضوع به انجام این بررسی تصمیم گرفته شد.

مواد و روش

شمار 15 بیمار با پریدنتیت مزمن لثه (mild to moderate periodontitis) و پاکت‌های بیشتر و برابر پنج میلی‌متر (≥ 5) و خونریزی در پی پروبینگ انتخاب شدند. این بیماران بایستی دارای دست کم دو دندان قرینه باشند. از دندان‌های تک ریشه استفاده شد. معیارهایی که موجب کنار گذاشتن بیماران از بررسی می‌شد، عبارت بودند از: حساسیت به تتراسیکلین، و به خصوص مینوسیکلین، بارداری و شیر دادن، وجود مشکلات نقص ایمنی، بیماری کلیوی و عفونت دستگاه ادراری و نبود دو دندان قرینه.

پیش از هر درمان، به بیمار آموزش بهداشت داده شد. در آغاز، عمق پاکت به وسیله پروب ویلیامز در چهار ناحیه‌ی مزیال، دیستال، باکال و لینگوال اندازه‌گیری و ثبت شد.

سطح چسبندگی با پروب از قاعده‌ی پاکت تا ناحیه CEJ اندازه‌گیری و ثبت شد. نمایه‌ی خونریزی پایه‌ی بود یا نبود خونریزی، بررسی و ثبت گردید. نمایه‌ی پلاک نیز، اندازه‌گیری و ثبت شد⁽¹⁵⁾.

جرمگیری در همه‌ی بیماران در یک جلسه و تسطیح سطح ریشه در جلسه‌ی دیگر انجام شد. با دید مستقیم و سوند، نبود جرم بررسی شد. یک دندان، در هر بیمار به عنوان دندان آزمون برای تزریق ژل مینوسیکلین و دندان قرینه، به عنوان شاهد در نظر گرفته شد.

روش کار به این گونه بود، که ژل مینوسیکلین در درون سرنگ‌های ویژه‌ی خود، که دارای نوک باریک و بلند است و برای تزریق در قاعده‌ی پاکت بسیار مناسب است، مجاور مدخل پاکت گذاشته می‌شد و سپس، ژل به آرامی به درون پاکت تزریق می‌شد تا پاکت دندان مورد آزمایش از ژل یاد شده پر شود، به گونه‌ای که مقداری ژل در لبه‌ی کناری پاکت بیرون بزند. برای دست کم دو ساعت، بیمار از خوردن و آشامیدن و مسواک زدن منع می‌شد.

بیماران در هفته‌ی دوم و چهارم برای بررسی و تزریق دوباره و در هفته‌ی 16 برای بررسی و مقایسه‌ی پایانی مراجعه کردند. ژل مینوسیکلین، که به روش

زیرلثه‌ای استفاده می‌شود، شامل یک ماده‌ی قابل جذب بوده، که مینوسیکلین هیدروکلراید دو درصد بر روی آن قرار گرفته است. ماتریکس آن آمیزه‌ای است از هیدروکسی اتیل سلولوز، آمینوالکیل - متاکرلیت تری استین و گلیسرین. از کلرید مگنیزیم برای تعدیل آزادسازی آن استفاده شده است. میانگین و انحراف معیار، عمق پاکت، سطح چسبندگی بالینی، نمایه‌ی پلاک و خونریزی لثه در هر گروه محاسبه شد. برای تشخیص وجود اختلاف آماری میان دو گروه از آزمون تی زوج و استیودنت استفاده شد. هنگامی که $p < 0/05$ بود، نتایج از لحاظ آماری معنادار به شمار می‌رفتند.

یافته‌ها

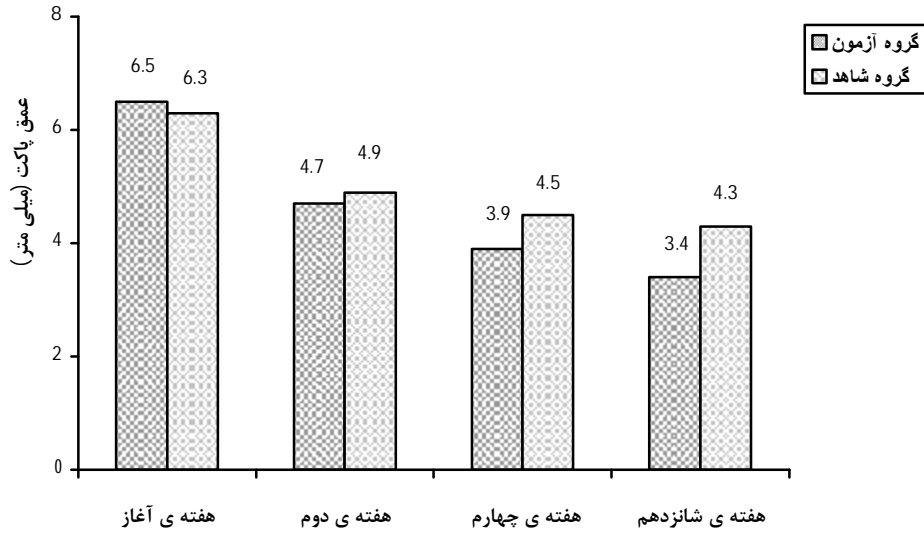
میانگین عمق پاکت بر پایه‌ی میلی‌متر در پیش و پس از درمان در گروه آزمون، به ترتیب $6/53 \pm 0/83$ و $3/46 \pm 0/76$ و گروه شاهد، به ترتیب برابر $6/23 \pm 0/83$ و $4/30 \pm 0/75$ بود. میزان عمق پاکت در آغاز (Base-line) تفاوتی را میان دو گروه نشان نداد، اما در هفته‌ی شانزدهم، گروه آزمون بهبودی معنادار را نسبت به گروه شاهد نشان داد ($p < 0/001$) (نمودار 1).

میانگین چسبندگی بافت بر پایه‌ی میلی‌متر در پیش و پس از درمان در گروه آزمون، به ترتیب برابر $0/65 \pm 0/14$ و $1/66 \pm 0/362$ و دو گروه شاهد، به ترتیب برابر $0/78 \pm 0/16$ و $1/33 \pm 0/36$ بود. میزان چسبندگی بافت در آغاز تفاوتی را میان دو گروه نشان نداد، اما در هفته‌ی شانزدهم، گروه آزمون بهبودی معناداری را نسبت به گروه شاهد نشان داد ($p < 0/001$) (نمودار 2).

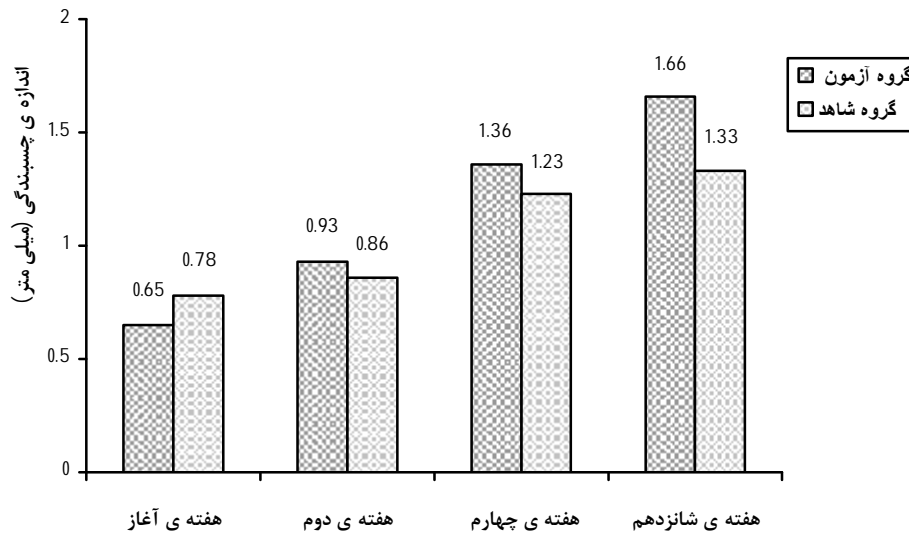
میانگین نمایه‌ی پلاک در پیش و پس از درمان در گروه آزمون، به ترتیب $0/88 \pm 0/12$ و $0/18 \pm 0/17$ و در گروه شاهد، به ترتیب $0/93 \pm 0/11$ و $0/31 \pm 0/22$ به دست آمد. میزان نمایه‌ی پلاک در آغاز تفاوتی را میان دو گروه نشان نداد، اما در هفته‌ی شانزدهم، گروه آزمون بهبودی معناداری را نسبت به گروه شاهد نشان داد ($p < 0/001$) (نمودار 3).

نداد، اما در هفته‌ی شانزدهم، گروه آزمون بهبودی معناداری را نسبت به گروه شاهد نشان داد ($p=0/019$) (نمودار 4).

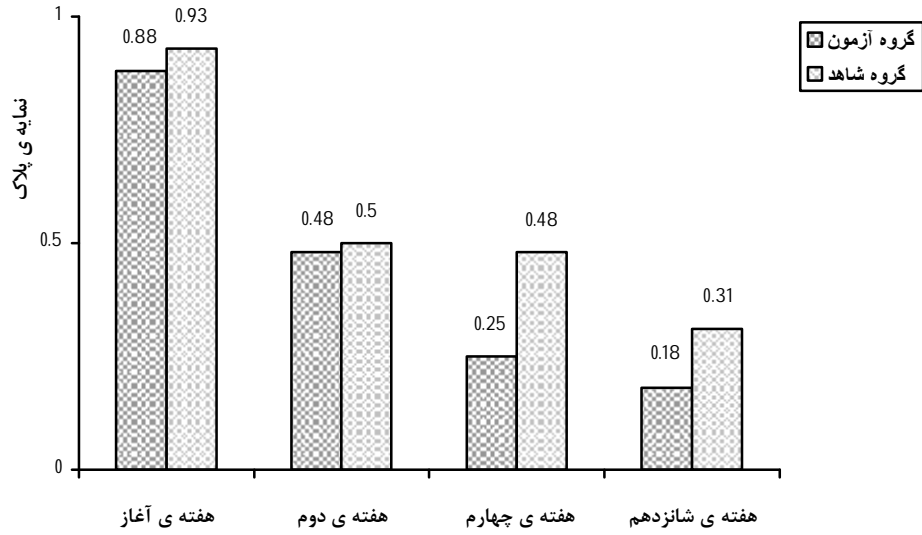
میانگین نمایه‌ی خونریزی در پیش و پس از درمان در گروه آزمون، به ترتیب برابر $1/00 \pm 0/00$ و $1/20 \pm 0/41$ و در گروه شاهد، به ترتیب برابر $1/00 \pm 0/00$ و $0/66 \pm 0/48$ بود. میانگین نمایه خونریزی در آغاز تفاوتی را میان دو گروه نشان



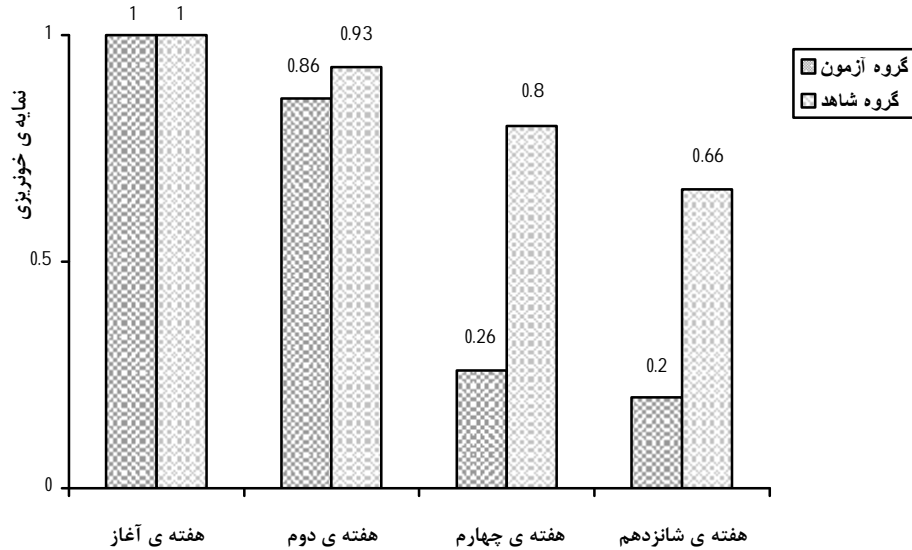
نمودار 1: میانگین عمق پاکت بر پایه ی میلی متر از هفته‌ی آغاز تا هفته‌ی شانزدهم درمان در گروه آزمون و شاهد



نمودار 2: میانگین چسبندگی بافت بر پایه ی میلی متر از هفته‌ی آغاز تا هفته‌ی شانزدهم درمان در گروه آزمون و شاهد



نمودار 3: میانگین نمایه ی پلاک لثه از هفته ی آغاز تا هفته ی شانزدهم در گروه آزمون و شاهد



نمودار 4: میانگین نمایه ی خونریزی لثه از هفته ی آغاز تا هفته ی شانزدهم در گروه آزمون و شاهد

بحث

به تازگی، روش‌های ضد میکروبی موضعی گوناگون ارائه شده است. با توجه به وجود بیماری، که با وجود نیاز به جراحی پرپودنتال اما به علت شرایط ویژه سیستمیک و یا زیبایی امکان انجام جراحی نیست و نیز، نتایج متفاوت استفاده از این مواد در بررسی مقاله‌ها و نبودن بررسی داخلی در این زمینه، در این بررسی تلاش شد تا اثرات کاربرد ژل دنتوماکسین (مینوسیکلین هیدروکلراید 2%) بر روی بیماری پرپودنتیت مزمن لثه بررسی گردد. دنتوماکسین، یک ژل زرد رنگ است. کاربرد دنتوماکسین به روش زیرلثه‌ای است و می‌تواند مینوسیکلین را به تدریج و ادامه دار در پاکت پرپودنتال لثه آزاد کند.

مینوسیکلین، به دلیل جذب گوارشی بالا (90 تا 100 درصد)، نیمه‌ی عمر طولانی (17 تا 20 ساعت) و تجمع در بافت‌های چربی به مدت طولانی، از جایگاهی ویژه برخوردار است و نیز، به دلیل غلظتی بالا، که در اشک و بزاق ایجاد می‌کند، می‌تواند در درمان بیماری‌های پرپودنتال مزمن لثه به کار رود⁽¹⁶⁾.

در این بررسی تصادفی و یک سویه کور نتایج نشان داد، که استفاده از مینوسیکلین همراه با جرمگیری و تسطیح سطح ریشه از نظر آماری بهبودی معنادار را در معیارهای بالینی در گروه آزمون به وجود آورده است. با توجه به نتایج، کاهش بیشتر عمق پاکت و افزایش بیشتر میزان چسبندگی در گروه آزمون نسبت به گروه شاهد دیده می‌شود.

این نتایج با نتایج گراکا (Graca)⁽¹⁷⁾، لو (Lu)⁽¹⁸⁾، تیمرمن (Timmerman)⁽¹⁹⁾ و ویلیامز (Williams)⁽²⁰⁾ همخوان است، اما در برخی معیارها با نتایج ون استینبرگ (Van steenberghe)⁽²¹⁾ و جونز (Jones)⁽²²⁾ متفاوت است. علت تفاوت میان بررسی‌ها ممکن است به دلیل تفاوت در طراحی و نمونه‌ها باشد. گرچه در بررسی کنونی شمار نمونه‌ها کمتر است، اما در این بررسی، انتخاب نمونه‌های آزمون و شاهد در دهان یک فرد و همانند بودن دندان‌ها موجب می‌شود، که دو گروه از لحاظ عادات بهداشت فردی، گونه‌ی

بیماری پرپودنتال و حساسیت فرد به درمان نخستین، کاملاً همانند یکدیگر باشند. در برخی از این بررسی‌ها، در گروه شاهد از شبه دارو (پلاسبو) استفاده شده است، که این می‌تواند زیست محیط (اکوسیستم) پلاک زیر لثه‌ای را در پاکت پرپودنتال ناهنجار سازد و در گروه شاهد اثر درمانی موقت داشته باشد و این بر روی نتایج موثر است. البته، در همه‌ی این بررسی‌ها، کاهش میزان التهاب و کاهش عمق پاکت در گروه آزمون نسبت به گروه شاهد گزارش شده است.

یافته‌ها نشان می‌دهد، که درباره‌ی کاهش عمق پاکت در میان دو گروه آزمون و شاهد اختلافی معنادار است، به گونه‌ای، که کاهش عمق پاکت در گروه آزمون، برابر 46 و در گروه شاهد، برابر 32 درصد است. در زمینه‌ی افزایش چسبندگی بافت نیز، با مقایسه‌ی دو گروه آزمون و شاهد پس از درمان، تفاوتی معنادار دیده می‌شود و میانگین افزایش آن در گروه آزمون، برابر 1/66 و در گروه شاهد، برابر 1/33 میلی‌متر است. همچنین، از لحاظ خونریزی در پی پروبینگ در میان دو گروه یاد شده تفاوت معنادار بود و میانگین نمایه در گروه آزمون، برابر 0/20 و در گروه شاهد برابر 0/66 است.

یافته‌ها نشان می‌دهند، که انجام جرمگیری به همراه استفاده از مینوسیکلین باعث بهبود معیارهای بالینی نسبت به گروهی می‌شود، که تنها جرمگیری انجام شده است. داده‌های بررسی‌های پیشین نشان می‌دهد، که انجام جرمگیری به همراه استفاده از مینوسیکلین به روش موضعی موجب کاهش معنادار شمار ریزجانداران (microbial count) و نیز، بهبود معیارهای بالینی می‌گردد.

در بررسی آزمایشگاهی، که بر روی فعالیت ضد میکروبی مینوسیکلین و فعالیت ضد کلاژناز مینوسیکلین انجام شده است، چنین نتیجه‌گیری شده است، که مینوسیکلین مناسب‌ترین ماده‌ی ضد میکروبی برای استفاده در پرپودنتیت مزمن است⁽²³⁾.

نمی‌شود و نیز، بیمارانی، که به دلیل زیبایی و یا عوامل روانی، امکان انجام جراحی نیست، استفاده از این عوامل ضد میکروبی موضعی، منطقی به نظر می‌رسد.

نتیجه‌گیری

نتایج این بررسی نشان داد، که کاربرد موضعی دنتومایسین می‌تواند موجب کاهش عمق پاکت، میزان خونریزی و افزایش چسبندگی بافت شود. گرچه کاربرد عوامل ضد میکروبی موضعی به طور کامل جایگزین روش‌های موجود نمی‌شوند، ولی می‌توانند روشی دیگر را در اختیار دندانپزشک قرار دهند تا به مهار بهتر بیماری پریدونتال اهتمام ورزد.

کاربرد مواد ضد میکروبی موضعی یک راه به نسبت تازه برای مهار بیماری پریدونتال است. این روش درمانی نتیجه‌ی بررسی‌های است، که تونتی (Tonetti) در آن پیشگام بوده است. هدف همه‌ی درمان‌های موضعی این است، که غلظت بالا از یک ماده‌ی ضد میکروبی را به گونه‌ای مستقیم در جای عفونت پریدونتال قرار دهد، که به گونه‌ای چشمگیر بالاتر از غلظت کاربرد سیستمیک این مواد بوده است. در حالی که، دریافت سیستمیک آن حداقل است⁽⁸⁾. کاهش عمق پاکت می‌تواند طرح درمان ناحیه‌ی مورد نظر را تغییر دهد و نیاز به انجام عمل جراحی را حذف کند. در بیمارانی، که جراحی برای آنها تجویز

References

1. Loe H, Theitade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 1965; 36: 177-187.
2. Heilade E, Wright WH, Jensen SB, Loe H. Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. *J Periodontol Res* 1966; 1: 1-13.
3. Cobb CM. Non-surgical pocket therapy: mechanical. *Ann Periodontol* 1996; 1: 443-490.
4. Lindhe J, Nyman S, Westfelt E, Socransky SS, Haffajee A. Critical probing depths in periodontal therapy. *Compend Contin Educ Dent* 1982; 3:421-430.
5. Slots J, Rosling BG. Suppression of the periodontopathic microflora in localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline. *J Clin Periodontol* 1983; 10: 465-486.
6. Van Winkelhoff AJ, Tjihof CJ, de Graaff J. Microbiological and clinical results of metronidazole plus amoxicillin therapy in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. *J Periodontol* 1992; 63: 52-57.
7. Listgarten MA, Lindhe J, Hellden L. Effect of tetracycline and/or scaling on human periodontal disease. Clinical, microbiological, and histological observations. *J Clin Periodontol* 1978; 5: 246-271.
8. Tonetti M, Cugini MA, Goodson JM. Zero-order delivery with periodontal placement of tetracycline-loaded ethylene vinyl acetate fibers. *J Periodontol Res* 1990; 25: 243-249.
9. Ainamo J, Lie T, Ellingsen BH, Hansen BF, Johansson LA, Karring T, et al. Clinical responses to subgingival application of a metronidazole 25% gel compared to the effect of subgingival scaling in adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 723-729.
10. Wearhaug J. Healing of the dento-epithelial junction following subgingival plaque control. I. As observed in human biopsy material. *J Periodontol* 1978; 49:1-8.

11. Freeman E, Ellen RP, Thompson G, Weinberg SE, Song M, Lazarus RH. Gingival crevicular fluid concentration and side effects of minocycline: a comparison of two dose regimens. *J Periodontol* 1992; 63: 13-18.
12. Newman MG, Kornman KS, Doherty FM. A 6-month multi-center evaluation of adjunctive tetracycline fiber therapy used in conjunction with scaling and root planing in maintenance patients: clinical results. *J Periodontol* 1994; 65: 685-691.
13. Garrett S, Johnson L, Drisko CH, Adams DF, Bandt C, Beiswanger B, et al. Two multi-center studies evaluating locally delivered doxycycline hyclate, placebo control, oral hygiene, and scaling and root planing in the treatment of periodontitis. *J Periodontol* 1999; 70: 490-503.
14. Ciancio SG. Local delivery of chlorhexidine. *Compend Contin Educ Dent* 1999; 20: 427-432.
15. Newman MG, Takei HH, Carranza FA. *Carranza's Clinical Periodontology*. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2002. p. 667-669.
16. Kutzung BG. Editor. *Basic of clinical pharmacology*. 6th ed. Newjersey: Prentice-Hull; 1995. p. 696-698.
17. Graça MA, Watts TL, Wilson RF, Palmer RM. A randomized controlled trial of a 2% minocycline gel as an adjunct to non-surgical periodontal treatment, using a design with multiple matching criteria. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 249-253.
18. Lu HK, Chei CJ. Efficacy of subgingivally applied minocycline in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontal Res* 2005; 40: 20-27.
19. Timmerman MF, van der Weijden GA, van Steenberghe TJ, Mantel MS, de Graaff J, van der Velden U. Evaluation of the long-term efficacy and safety of locally-applied minocycline in adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 707-716.
20. Williams RC, Paquette DW, Offenbacher S, Adams DF, Armitage GC, Bray K, et al. Treatment of periodontitis by local administration of minocycline microspheres : a control trial . *J Periodontol* 2001; 72: 1535-1544.
21. Van Steenberghe D, Bercy P, Kohl J, De Boever J, Adriaens P, Vanderfaeillie A, et al. Subgingival minocycline hydrochloride ointment in moderate to severe chronic adult periodontitis: a randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter study. *J Periodontol* 1993; 64: 637-644
22. Jones AA, Kornman KS, Newbold DA, Manwell MA.. Clinical and microbiological effects of controlled-release locally delivered minocycline in periodontitis. *J Periodontol* 1994; 65: 1058-1066.
23. O'Connor BC, Newman HN, Wilson M. Susceptibility and resistance of plaque bacteria to minocycline. *J Periodontol* 1990; 61: 228-233.