

مروری بر مترونیدازول موضعی (Elyzol) در پریودونتیت

دکتر مهرداد لطف‌آذر*

The Review of Metronidazole (Elyzol) in Periodontitis

¹Lotfazar M. DDS, MS.

¹Periodontist, Private practice, Tehran - Iran

Key Words: Metronidazole, Antibiotics, Elyzol, Local delivery devices, Scaling and root planning, Antimicrobial

Background and Aim: There has been an increased interest on the local application of antibiotics in the gingival crevice in order to obtain higher concentration of the drug at the target site and to minimize potential systemic adverse effects during the last two decades. Local delivery of antimicrobials has been investigated as a possible method for controlling and treating periodontal disease. This article will discuss details of clinical results obtained by topical application of metronidazole (Elyzol) in the treatment of periodontal disease. Treatments with local delivery of metronidazole seems to be as effective as scaling and root planning in untreated and recall subjects.

Results: Calculating the collective data from the available studies was shown the mean probing depth reduction and clinical attachment gain for scaling/root planing (SRP) and Elyzol (SRP + Elyzol) group are 0.33 mm and 0.32 mm respectively, which is greater than SRP alone.

Conclusion: It is concluded that the use of local metronidazole delivery devices should be reserved for sites in the patients who fail to respond to mechanical instrumentation. Furthermore, before using local metronidazole, it is prudent to use mechanical instrumentation on the root surfaces of teeth to disrupt the subgingival biofilms and remove calculus. Beheshti Univ. Dent. J. 2003;21(2):242-253

خلاصه

سابقه و هدف: در دو دهه گذشته استفاده از وسایل حمل موضعی داروهای ضد میکروبی (Local Delivery Devices) در پاکت‌های پریودونتال بمنظور کنترل یا درمان بیماری‌های پریودونتال، مورد بررسی قرار گرفته است. استفاده موضعی آنتی‌بیوتیک‌ها و از جمله مترونیدازول، در پاکت‌های پریودونتال به دو دلیل مهم، ایجاد دوز دارویی بالا در ناحیه زیر لثه‌ای و کاهش احتمال اثرات نامطلوب سیستمیک، مورد توجه بوده است. این مقاله به ورود مترونیدازول در پریودونتیکس و جمع بندی نتایج کلینیکی کاربرد ژل مترونیدازول ۲۵ درصد (Elyzol) تا پایان سال ۲۰۰۰ میلادی می‌پردازد.

یافته‌ها: نتایج کلینیکی مطالعات نشان می‌دهد که اثرات ژل مترونیدازول ۲۵ درصد قابل مقایسه با یک جلسه جرم‌گیری زیر لثه‌ای و صیقلی کردن ریشه‌ها (SRP) در بیماران اولیه و Recall می‌باشد.

نتیجه‌گیری: بررسی میانگین نتایج مطالعات موجود نشان می‌دهد که کاربرد Elyzol بدنبال SRP در مقایسه با SRP، سبب کاهش ۰/۳۳ میلی‌متر در عمق پاکت و افزایش ۰/۳۲ میلی‌متر در سطح چسبندگی کلینیکی می‌گردد. با این وجود دلایلی موجود است که نشان می‌دهد از این دارو باید در نواحی یا بیمارانی که به درمانهای مرسوم (SRP) پاسخ مناسب نمی‌دهند، استفاده گردد. بنابراین معقول این است که

قبل از استفاده از مترونیدازول موضعی، جرم و بیوفیلم زیرلثه‌ای به‌روش مکانیکی برداشته شود. واژه‌های کلیدی: آنتی بیوتیک، مترونیدازول، Elyzol، وسایل حمل موضعی داروها، جرم‌گیری و صیقلی کردن سطوح ریشه‌ها، درمان‌های ضد میکروبی

مجله دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، سال ۱۳۸۲؛ جلد (۲) ۲۱: صفحه ۲۴۲ الی ۲۵۳

مقدمه

بگونه‌ای است که این مخزن بتواند علیرغم جریان مداوم مایع شیار لثه‌ای، غلظت موثری از دارو را برای مدت زمان نسبتاً طولانی در ناحیه پاکت حفظ نماید. LDD را می‌توان به دو گروه قابل جذب و غیر قابل جذب تقسیم نمود.

از انواع قابل جذب می‌توان به Elyzol (ژل مترونیدازول ۲۵ درصد)، Atridox (داکسی‌سیکلین ۱۰ درصد) و Periochip (کلرگزیدین) اشاره نمود و از انواع غیر قابل جذب می‌توان Actisite (فیبر تتراسیکلین ۲۵ درصد) را نام برد. LDD را بر اساس طول مدت آزادسازی دارو می‌توان به دو گروه Sustained Delivery Devices (SDD) و Controlled Delivery Devices (CDD) تقسیم نمود. در سیستم‌های SDD طول مدت آزادسازی دارو کمتر از ۲۴ ساعت می‌باشد در حالیکه در سیستم‌های CDD این زمان بیش از یک روز است. از انواع SDD می‌توان از Elyzol یاد کرد و از انواع CDD نیز می‌توان Actisite, Atridox و Periochip را نام برد.

مترونیدازول موضعی

تاکنون مترونیدازول موضعی با غلظت‌های متفاوت (۰/۰۵ تا ۵۰ درصد)، به‌مراه ترکیبات مختلف و با تکنیک‌های گوناگون در درمان پریدونتیت مورد استفاده قرار گرفته است (جدول شماره ۱).

اولین قدم در سنتز مترونیدازول در ژوئیه ۱۹۵۵ برداشته شد و آن زمانی بود که در عصاره ناخالص یک استرپتومیسیت اثرات آنتی‌تریکومونال مشاهده گردید. مترونیدازول در ۱۴ مارس ۱۹۵۸ برای اولین بار در لابراتوار Rhone-Poulence فرانسه مورد استفاده قرار گرفت و اثرات آنتی‌تریکومونال آن بررسی شد^(۱). Shinn در سال ۱۹۶۲ متوجه شد که علائم ANUG در بیماری که به دلیل عفونت تریکوموناز تحت درمان با مترونیدازول بود، بطور اعجاب‌انگیزی درمان شده و این آغاز ورود مترونیدازول به دنیای دندانپزشکی بود^(۲). در پریدونتیت، مترونیدازول به دو صورت سیستمیک و موضعی مورد استفاده قرار گرفته است و هر دو روش دارای نقاط قوت و ضعف خاص خود می‌باشند^(۳-۵).

استفاده موضعی آنتی‌بیوتیک‌ها و از جمله مترونیدازول، در درون پاکت‌های پریدونتال به دو دلیل مهم، ایجاد دوز دارویی بالا در ناحیه زیر لثه‌ای و کاهش احتمال اثرات نامطلوب سیستمیک، مورد توجه قرار گرفته است. برای نیل به این اهداف وسایل مختلف حمل موضعی دارو بسردون پاکت‌های پریدونتال (Local Delivery Devices, LDD) مورد استفاده قرار گرفته است. هدف از کاربرد وسایل حمل موضعی دارو (LDD)، برپایی یک مخزن دارو در پاکت پریدونتال

جدول ۱- ترکیبات مختلفی که برای حمل موضعی مترونیدازول در پاکت‌های پرپودنتال مورد استفاده قرار گرفته است.

مطالعه	مترونیدازول	سیستم حمل موضعی
Ady (1982) (1984) ^(۲۰) , Yeung (1983)	٪ ۴۰	پلی اتیل متاکریلات
Khoo & Newman (1983) ^(۲۱) , Newman et al (1984)	٪ ۰/۵ و ٪ ۴۰	پلی اتیل متاکریلات و Dialysis tubing
Wan Yusof (1984)	٪ ۰/۵	Dialysis tubing
Golomb (1984)	٪ ۳۰	اتیل سلولز + پلی اتیل گلیکول
Aziz Gandour & Newman (1986) ^(۲۲)	٪ ۰/۰۵	Supragingival pulsated jet irrigation
Deasy (1989)	٪ ۲۵	اسید پلی هیدروکسی بوتیریک
Passler & Nossek (1989) ^(۲۳)	٪ ۸	پلی وینیل الکل
Needleman (1989) ^(۲۴)	٪ ۱	اکسید پلی اتیلن + Hypermellose 2910 + گلیسرول
Wade (1992), Ady (1988)	٪ ۵۰	پلی اتیل متاکریلات
Norling (1992) ^(۲۵)	بنزوات ٪ ۲۵	گلیسرین منو اولئات + روغن کنجد (Sesame)
Gates (1994) ^(۲۶)	?	فتالات استات سلولز + پلی اکسی (اتیلن و پروپیلن) Pluronic L101 +
Hitzig (1994), (1997)	٪ ۵	کلاژن نوع I

مترونیدازول از لایه‌های اتیل سلولز یا بدون پلی اتیلن گلیکول پرداخت و نشان داد که اضافه کردن پلی اتیلن گلیکول به فرمولاسیون نسبت آزادسازی دارو را افزایش می‌دهد. همچنین مشاهده شد که منحنی آزادسازی دارو در Invivo و Invitro برهم منطبق می‌باشند.^(۷) Wan Yusof (۱۹۸۴) نشان داد که مترونیدازول ۰/۵ درصد به شکل dialysis tubing و شستشوی روزانه با کلرگزیدین ۰/۲ درصد هر دو در کاهش تجمع پلاک و کاهش عمق پاکت در بیماران مبتلا به پرپودنتیت مزمن، موثر هستند.^(۸) Yeung (۱۹۸۳) اثرات کلینیکی نوارهای اکریلی محتوی ۴۰ درصد مترونیدازول را با کلرگزیدین ۰/۲ درصد در کنترل پرپودنتیت مزمن مقایسه کرد و اختلاف قابل

Ady (۱۹۸۲) آزاد کلرگزیدین، مترونیدازول و تتراسیکلین از dialysis tubing^۱ را با نوارهای اکریلی (acrylic resin strip) مقایسه کرد و نشان داد که عمده داروی آزاد شده از تیوب‌ها در ۲۴ ساعت اول آزاد می‌گردد ولی آزاد شدن دارو از نوارهای اکریلی تا ۱۴ روز ادامه خواهد داشت.^(۶)

Golomb (۱۹۸۴) به بررسی نسبت آزادسازی

^۱ لوله های موئنه هستند که حجم داخلی آنها با دارو پر شده و درون پاکت پرپودنتال جا داده می شوند.

نوارهای اکریلی بطور معمول ۰/۲ میلیمتر ضخامت دارند و در طولی حدود یک میلیمتر بیشتر از عمق پاکت بکار می‌روند. برای جلوگیری از خروج نوارها می‌توان از پانسمان پرپودنتال یا از تکنیک اسید اچ

چهار بار (هر ۴ روز یکبار) نوارهای جدید درون پاکتهای پریدونتال قرار داده شد. کاهش عمق پاکت در گروه مترونیدازول، تتراسیکلین و SRP (جرمگیری و صیقلی کردن سطوح ریشه‌ها) به ترتیب ۰/۳، ۰/۷ و ۰/۵ میلیمتر بود^(۱۴).

Linden (۱۹۹۱) اثرات ۲۸ روز شستشوی زیرلثه‌ای مترونیدازول را با دارونما در ۵۴۸ پاکت پریدونتال ۱۹ بیمار مبتلا به پریدونتیت مزمن مقایسه کرد و تفاوتی بین دو گروه مشاهده نکرد (کاهش عمق پاکت ۱،۱ میلیمتر در مقابل ۱ میلیمتر در گروه دارونما)^(۱۵).

Wade و همکاران (۱۹۹۲) در مطالعه اثرات داروهای ضد میکروبی موضعی، بصورت نوارهای اکریلی بر روی ترکیب و حساسیت فلور میکروبی زیر لثه‌ای در بیماران مبتلا به پریدونتیت مزمن نشان دادند که تتراسیکلین نسبت به مترونیدازول، کلرهگزیدین و SRP بیشترین اثر را در تغییر ترکیب فلور میکروبی زیر لثه‌ای به سمت سلامت دارد، هر چند که ارگانسیم‌های مقاوم نسبت به تتراسیکلین نیز ایجاد می‌کند^(۱۶).

Hitzig و همکاران (۱۹۹۴) در مقایسه کلینیکی مترونیدازول ۵ درصد (در کلاژن نوع I) با دبریدمنت مکانیکی گزارش کردند که نتایج کلینیکی مترونیدازول بهتر از دبریدمنت مکانیکی است^(۱۷). در مطالعه دیگر Hitzig (۱۹۹۷) با روش فوق، کاهش معنی‌دار اسپیروکت‌ها و فوزیفرم‌ها در گروه مترونیدازول ۵ درصد نسبت به دبریدمنت مکانیکی گزارش شده است^(۱۸). Grossi (۱۹۹۵) در بررسی ۶ ماهه اثرات کلینیکی Elyzol بر روی ۱۶۴ بیمار، کاهش ۰/۹۱ میلیمتر در عمق پاکت، کاهش ۲۴ درصد در خونریزی لثه و افزایش ۰/۷۶ میلیمتری در سطح چسبندگی کلینیکی را گزارش داده است^(۱۹). در حال حاضر ژل

توجهی بین دو گروه جز در مورد ایندکس خونریزی سالکوس مشاهده نکرد که در این مورد گروه مترونیدازول کاهش مشخص‌تری را نشان می‌داد^(۹). مشکلات متعددی در کاربرد لوله‌های موئینه و نوارهای اکریلی گزارش شده است و برای غلبه بر این مشکلات راه‌حلی نیز پیشنهاد گردیده است^(۱۰،۱۱). Newman و همکاران (۱۹۸۴) به مقایسه اثرات مترونیدازول ۰/۵ درصد (dialysis tubing) و ۴۰ درصد (acrylic strip) بدنال جرم‌گیری و آموزش بهداشت دهان پرداختند. نتایج نشان داد، کاهش ایندکس خونریزی سالکوس در گروه مترونیدازول ۴۰ درصد بطور معنی‌داری بیش از گروه مترونیدازول ۰/۵ درصد می‌باشد^(۱۲).

Addy و همکاران (۱۹۸۸) به مقایسه چهار گروه درمانی [نوارهای اکریلی محتوی تتراسیکلین، مترونیدازول، کلرهگزیدین و SRP (جرمگیری و صاف و صیقلی کردن سطوح ریشه‌ها)] با گروه کنترل (بدون درمان) پرداختند. ۷۵ بیمار مبتلا به پریدونتیت مزمن در مطالعه شرکت کردند و برای هر بیمار یک پاکت پریدونتال خونریزی دهنده و عمیق‌تر از ۶ میلیمتر در مجاورت سطوح مزیال یا دیستال یک دندان یک ریشه‌ای تحت درمان قرار می‌گرفت. نتایج نشان داد که اثرات کلینیکی شامل، کاهش خونریزی و عمق پاکت و افزایش سطح چسبندگی تنها در دو گروه مترونیدازول و SRP (جرمگیری و صیقلی کردن سطوح ریشه‌ها)، تا پایان مطالعه (۱۴ هفته) باقی می‌ماند^(۱۳).

Deasy و همکاران (۱۹۸۹) اثرات نوارهای اسید پلی‌هیدروکسی بوتیریک حاوی ۲۵ درصد مترونیدازول یا تتراسیکلین را در پاکتهای پریدونتال بیماران مبتلا به پریدونتیت پیشرفته بررسی کردند. در مدت ۱۶ روز

می‌گردد که چرا Elyzol یک CDD نمی‌باشد و از این رو آن را در گروه SDD قرار می‌دهند.

Klinge و همکاران (۱۹۹۲) اثرات کلینیکی سه نوع تجویز ژل مترونیدازول (۲۵ درصد و ۱۵ درصد هفته‌ای یکبار و ۱۵ درصد هفته‌ای دو بار) بمدت دو هفته را با یکبار جرم‌گیری زیر لثه‌ای بر روی ۶۱ بیمار مبتلا به پریدونتیت بالغین بررسی کردند. بیماران دارای حداقل یک دندان با پاکت عمیق‌تر از ۵ میلی‌متر در هر نیم فک بودند. بعد از سه ماه، چهار روش درمانی کاهش مشابهی در عمق پاکت و خونریزی لثه نشان دادند. بر اساس این مطالعه دو بار مصرف ژل مترونیدازول ۲۵ درصد (Elyzol) بفاصله یک هفته پیشنهاد گردید و از آن پس بصورت معمول از این رژیم استفاده شد^(۳۰). Ainamo و همکاران (۱۹۹۲) به مقایسه اثرات کلینیکی Elyzol با یکبار جرم‌گیری زیر لثه‌ای بر روی ۲۰۶ بیمار مبتلا به پریدونتیت بالغین پرداختند. مطالعه در ۹ مرکز دانشگاهی در فنلاند، نروژ، سوئد و دانمارک انجام گرفت و نتایج ۶ ماهه آن نشان داد که اختلاف معنی‌داری در کاهش عمق پاکت و خونریزی لثه بین دو گروه وجود ندارد. آنها گزارش کردند که Elyzol به اندازه جرم‌گیری زیر لثه‌ای در درمان پریدونتیت موثر می‌باشد^(۳۱). در مطالعه مشابهی Pedrazzoli و همکاران بر روی ۲۴ بیمار به مقایسه اثرات کلینیکی و میکروبیولوژی Elyzol با جرم‌گیری زیر لثه پرداختند. هر دو روش درمانی در کاهش عمق پاکت و خونریزی لثه و کاهش نسبت باکتری‌های بی‌هوازی دارای پیگمان سیاه و اسپیروکت‌ها موثر بودند و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه در مدت مطالعه (۶ ماه) دیده نشد^(۳۲).

Stelzel & Flores-de-Jacoby (۱۹۹۷) در یک بررسی ۲۴ ماهه بر روی بیماران recall نتیجه گرفتند که نتایج

مترونیدازول ۲۵ درصد (Elyzol) متداول‌ترین شکل مصرف مترونیدازول موضعی در پریدونتیت است که اجازه مصرف در اروپا را دارد.

Elyzol

ژل مترونیدازول ۲۵ درصد (Elyzol) شامل ۴۰ درصد بنزوات مترونیدازول در مخلوطی از منوگلیسرید (Glyceryl Mono-Oleate, GMO) و تری گلیسرید (Sesame Oil) می‌باشد. Elyzol با کمک یک سرنگ مخصوص تزریق داخل لیگامنتی (PAROJECT, RONVIG Co) قابل تزریق به درون پاکت پریدونتال است و در تماس با مایع شیار لثه‌ای (GCF) به حالت نیمه جامد تغییر شکل می‌یابد. GMO توسط لیپاز تجزیه شده و بنزوات مترونیدازول به تدریج در پاکت آزاد می‌شود، سپس استراژهای GCF سبب هیدرولیز بنزوات مترونیدازول به مترونیدازول آزاد و اسید بنزوئیک می‌شوند و به این طریق مترونیدازول آزاد شده اثرات باکتریسیدی خود را در پاکت پریدونتال اعمال می‌کند. ساختمان ژل بصورت اسید اولئیک (Oleic Acid) و گلیسرول از محیط پاکت خارج می‌شود. بعد از ۴ ساعت غلظت مترونیدازول در مایع شیار لثه (GCF) بین ۱۰۳ تا ۱۲۹۷ $\mu\text{g/ml}$ می‌باشد. غلظت بالای ۱ $\mu\text{g/ml}$ (MIC50) برای گونه‌های پرپاتوژن بعد از ۲۴ ساعت، در ۵۰ درصد بیماران و بعد از ۳۶ ساعت در ۸ درصد بیماران دیده می‌شود. (۲۸ و ۲۷، ۲۵)

Stoltze (۱۹۹۵) در بررسی ۱۲ بیمار نشان داد که بدنال تزریق Elyzol در پاکتهای پریدونتال ۱۱ بیمار، GMO بیش از ۱۲ ساعت در پاکتهای پریدونتال این بیماران یافت نمی‌شود^(۲۹). بنابراین برپایه این مطالعات مشخص

۳) مطالعاتی که نشان داده‌اند نتایج کلینیکی درمان توام (SRP+Elyzol) برتر از SRP نیست^(۳۴) (۳۵ و ۳۶ و ۳۷ و ۳۸ و ۳۹ و ۴۰ و ۴۱ و ۴۲ و ۴۳ و ۴۴ و ۴۵).

Elyzol و جراحی‌های پریدونتال

Sander و همکاران (۱۹۹۴) در بررسی نتایج کلینیکی اثرات Elyzol به همراه جراحی (GTR) Guided Tissue Regeneration در مقابل GTR تنها، بر روی ۱۲ بیمار با ضایعات استخوانی عمودی دو طرفه گزارش داده‌اند که بعد از ۶ ماه از برداشتن غشاءهای ePTFE (Gore-Tex) میانه (Median) افزایش سطح چسبندگی (بصورت درصد نسبت به عمق اولیه) در گروه آزمایش ۹۲ درصد و در گروه کنترل ۵۰ درصد و تفاوت دو روش معنی‌دار بوده است (P=0.001)^(۴۷).

Magnusson (۱۹۹۸) از تز Hirooka (۱۹۹۳) در دانشگاه گوتنبرگ یاد می‌کند که نشان داده است Elyzol در نواحی آزمایش بدنبال SRP و جراحی فلب، در کاهش عمق پاکت در ضایعات عمودی استخوان و افزایش سطح چسبندگی افقی در درگیری ناحیه فورکیشن، اثرات قابل توجهی نسبت به نواحی کنترل دارد اما بر روی دیگر شاخص‌های کلینیکی اثرات مازادی نداشته است^(۴۸).

Needleman و همکاران (۲۰۰۰) به بررسی اثرات Elyzol به همراه جراحی Modified Widman Flap (MWF) بدون جراحی استخوان پرداخته‌اند. بدنبال SRP ۴۳ بیمار مبتلا به پریدونتیت متوسط تا پیشرفته با حداقل یک پاکت پریدونتال خونریزی دهنده و عمیقتر از ۶ میلیمتر تحت درمان قرار گرفتند. در گروه آزمایش سطح ریشه‌ها با Elyzol آغشته می‌گردید و در گروه کنترل جراحی بدون استفاده از ژل مترونیدازول انجام می‌گرفت. نتایج مطالعه بعد از ۱۲ ماه نشان داد که

درمان با Elyzol مشابه با جرم‌گیری و صیقلی کردن ریشه‌ها (SRP) می‌باشد^(۳۳). Riep و همکاران (۱۹۹۹) در یک مطالعه ۳ ماهه بر روی ۳۰ بیمار recall گزارش کرده‌اند که استفاده مکرر Elyzol (۵ بار تزریق در مدت ۱۰ روز) بدنبال SRP اثرات کلینیکی و میکروبیولوژیکی مشابه با SRP تنها دارد^(۳۴). Palmer (۱۹۹۹) گزارش کرده است که کاهش عمق پاکت بطور معنی‌داری در افراد سیگاری کمتر از افراد غیر سیگاری است ولی تفاوتی در افزایش سطح چسبندگی بین دو گروه وجود ندارد^(۳۵). Griffiths و همکاران (۲۰۰۰) در یک مطالعه ۹ ماهه بر روی ۸۸ بیمار مبتلا به پریدونتیت بالغین گزارش کردند که نتایج کلینیکی درمان توام (SRP+Elyzol) در بیماران سیگاری و غیرسیگاری موفق‌تر از SRP تنها می‌باشد^(۳۶).

Stelzel & Flores-de-Jacoby (۲۰۰۰) در بررسی ۵۹ بیمار (۲۱ بیمار جدید و ۲۸ بیمار Recall) گزارش کرده‌اند که برتری نتایج درمانی روش توام (SRP+Elyzol) بر SRP تنها، مربوط به بیماران جدید و بخصوص زنان می‌باشد و بطور کلی درمان توام برتری چشمگیری نسبت به SRP تنها ندارد^(۳۷). مقایسه اثرات کلینیکی Elyzol با SRP و بررسی اثرات Elyzol بعنوان یک درمان ضمیمه‌ای بدنبال SRP از موضوعات مورد توجه در مطالعات اخیر بوده است. نتایج کلینیکی این مطالعات در جدول شماره ۲ خلاصه شده است. این مطالعات را می‌توان بر اساس نتایج کلینیکی آنها به سه دسته تقسیم نمود:

۱) مطالعاتی که نشان داده‌اند نتایج کلینیکی درمان با Elyzol مشابه با SRP است^(۳۱-۳۳،۳۹،۴۴).

۲) مطالعاتی که نشان داده‌اند درمان توام (SRP+Elyzol) برتر از SRP تنها است^{(۳۶ و ۴۱ و ۴۲ و ۴۳ و ۴۴ و ۴۵ و ۴۶ و ۴۷ و ۴۸ و ۴۹ و ۵۰ و ۵۱ و ۵۲ و ۵۳ و ۵۴ و ۵۵ و ۵۶ و ۵۷ و ۵۸ و ۵۹ و ۶۰ و ۶۱ و ۶۲ و ۶۳ و ۶۴ و ۶۵ و ۶۶ و ۶۷ و ۶۸ و ۶۹ و ۷۰ و ۷۱ و ۷۲ و ۷۳ و ۷۴ و ۷۵ و ۷۶ و ۷۷ و ۷۸ و ۷۹ و ۸۰ و ۸۱ و ۸۲ و ۸۳ و ۸۴ و ۸۵ و ۸۶ و ۸۷ و ۸۸ و ۸۹ و ۹۰ و ۹۱ و ۹۲ و ۹۳ و ۹۴ و ۹۵ و ۹۶ و ۹۷ و ۹۸ و ۹۹ و ۱۰۰ و ۱۰۱ و ۱۰۲ و ۱۰۳ و ۱۰۴ و ۱۰۵ و ۱۰۶ و ۱۰۷ و ۱۰۸ و ۱۰۹ و ۱۱۰ و ۱۱۱ و ۱۱۲ و ۱۱۳ و ۱۱۴ و ۱۱۵ و ۱۱۶ و ۱۱۷ و ۱۱۸ و ۱۱۹ و ۱۲۰ و ۱۲۱ و ۱۲۲ و ۱۲۳ و ۱۲۴ و ۱۲۵ و ۱۲۶ و ۱۲۷ و ۱۲۸ و ۱۲۹ و ۱۳۰ و ۱۳۱ و ۱۳۲ و ۱۳۳ و ۱۳۴ و ۱۳۵ و ۱۳۶ و ۱۳۷ و ۱۳۸ و ۱۳۹ و ۱۴۰ و ۱۴۱ و ۱۴۲ و ۱۴۳ و ۱۴۴ و ۱۴۵ و ۱۴۶ و ۱۴۷ و ۱۴۸ و ۱۴۹ و ۱۵۰ و ۱۵۱ و ۱۵۲ و ۱۵۳ و ۱۵۴ و ۱۵۵ و ۱۵۶ و ۱۵۷ و ۱۵۸ و ۱۵۹ و ۱۶۰ و ۱۶۱ و ۱۶۲ و ۱۶۳ و ۱۶۴ و ۱۶۵ و ۱۶۶ و ۱۶۷ و ۱۶۸ و ۱۶۹ و ۱۷۰ و ۱۷۱ و ۱۷۲ و ۱۷۳ و ۱۷۴ و ۱۷۵ و ۱۷۶ و ۱۷۷ و ۱۷۸ و ۱۷۹ و ۱۸۰ و ۱۸۱ و ۱۸۲ و ۱۸۳ و ۱۸۴ و ۱۸۵ و ۱۸۶ و ۱۸۷ و ۱۸۸ و ۱۸۹ و ۱۹۰ و ۱۹۱ و ۱۹۲ و ۱۹۳ و ۱۹۴ و ۱۹۵ و ۱۹۶ و ۱۹۷ و ۱۹۸ و ۱۹۹ و ۲۰۰ و ۲۰۱ و ۲۰۲ و ۲۰۳ و ۲۰۴ و ۲۰۵ و ۲۰۶ و ۲۰۷ و ۲۰۸ و ۲۰۹ و ۲۱۰ و ۲۱۱ و ۲۱۲ و ۲۱۳ و ۲۱۴ و ۲۱۵ و ۲۱۶ و ۲۱۷ و ۲۱۸ و ۲۱۹ و ۲۲۰ و ۲۲۱ و ۲۲۲ و ۲۲۳ و ۲۲۴ و ۲۲۵ و ۲۲۶ و ۲۲۷ و ۲۲۸ و ۲۲۹ و ۲۳۰ و ۲۳۱ و ۲۳۲ و ۲۳۳ و ۲۳۴ و ۲۳۵ و ۲۳۶ و ۲۳۷ و ۲۳۸ و ۲۳۹ و ۲۴۰ و ۲۴۱ و ۲۴۲ و ۲۴۳ و ۲۴۴ و ۲۴۵ و ۲۴۶ و ۲۴۷ و ۲۴۸ و ۲۴۹ و ۲۵۰ و ۲۵۱ و ۲۵۲ و ۲۵۳ و ۲۵۴ و ۲۵۵ و ۲۵۶ و ۲۵۷ و ۲۵۸ و ۲۵۹ و ۲۶۰ و ۲۶۱ و ۲۶۲ و ۲۶۳ و ۲۶۴ و ۲۶۵ و ۲۶۶ و ۲۶۷ و ۲۶۸ و ۲۶۹ و ۲۷۰ و ۲۷۱ و ۲۷۲ و ۲۷۳ و ۲۷۴ و ۲۷۵ و ۲۷۶ و ۲۷۷ و ۲۷۸ و ۲۷۹ و ۲۸۰ و ۲۸۱ و ۲۸۲ و ۲۸۳ و ۲۸۴ و ۲۸۵ و ۲۸۶ و ۲۸۷ و ۲۸۸ و ۲۸۹ و ۲۹۰ و ۲۹۱ و ۲۹۲ و ۲۹۳ و ۲۹۴ و ۲۹۵ و ۲۹۶ و ۲۹۷ و ۲۹۸ و ۲۹۹ و ۳۰۰ و ۳۰۱ و ۳۰۲ و ۳۰۳ و ۳۰۴ و ۳۰۵ و ۳۰۶ و ۳۰۷ و ۳۰۸ و ۳۰۹ و ۳۱۰ و ۳۱۱ و ۳۱۲ و ۳۱۳ و ۳۱۴ و ۳۱۵ و ۳۱۶ و ۳۱۷ و ۳۱۸ و ۳۱۹ و ۳۲۰ و ۳۲۱ و ۳۲۲ و ۳۲۳ و ۳۲۴ و ۳۲۵ و ۳۲۶ و ۳۲۷ و ۳۲۸ و ۳۲۹ و ۳۳۰ و ۳۳۱ و ۳۳۲ و ۳۳۳ و ۳۳۴ و ۳۳۵ و ۳۳۶ و ۳۳۷ و ۳۳۸ و ۳۳۹ و ۳۴۰ و ۳۴۱ و ۳۴۲ و ۳۴۳ و ۳۴۴ و ۳۴۵ و ۳۴۶ و ۳۴۷ و ۳۴۸ و ۳۴۹ و ۳۵۰ و ۳۵۱ و ۳۵۲ و ۳۵۳ و ۳۵۴ و ۳۵۵ و ۳۵۶ و ۳۵۷ و ۳۵۸ و ۳۵۹ و ۳۶۰ و ۳۶۱ و ۳۶۲ و ۳۶۳ و ۳۶۴ و ۳۶۵ و ۳۶۶ و ۳۶۷ و ۳۶۸ و ۳۶۹ و ۳۷۰ و ۳۷۱ و ۳۷۲ و ۳۷۳ و ۳۷۴ و ۳۷۵ و ۳۷۶ و ۳۷۷ و ۳۷۸ و ۳۷۹ و ۳۸۰ و ۳۸۱ و ۳۸۲ و ۳۸۳ و ۳۸۴ و ۳۸۵ و ۳۸۶ و ۳۸۷ و ۳۸۸ و ۳۸۹ و ۳۹۰ و ۳۹۱ و ۳۹۲ و ۳۹۳ و ۳۹۴ و ۳۹۵ و ۳۹۶ و ۳۹۷ و ۳۹۸ و ۳۹۹ و ۴۰۰ و ۴۰۱ و ۴۰۲ و ۴۰۳ و ۴۰۴ و ۴۰۵ و ۴۰۶ و ۴۰۷ و ۴۰۸ و ۴۰۹ و ۴۱۰ و ۴۱۱ و ۴۱۲ و ۴۱۳ و ۴۱۴ و ۴۱۵ و ۴۱۶ و ۴۱۷ و ۴۱۸ و ۴۱۹ و ۴۲۰ و ۴۲۱ و ۴۲۲ و ۴۲۳ و ۴۲۴ و ۴۲۵ و ۴۲۶ و ۴۲۷ و ۴۲۸ و ۴۲۹ و ۴۳۰ و ۴۳۱ و ۴۳۲ و ۴۳۳ و ۴۳۴ و ۴۳۵ و ۴۳۶ و ۴۳۷ و ۴۳۸ و ۴۳۹ و ۴۴۰ و ۴۴۱ و ۴۴۲ و ۴۴۳ و ۴۴۴ و ۴۴۵ و ۴۴۶ و ۴۴۷ و ۴۴۸ و ۴۴۹ و ۴۵۰ و ۴۵۱ و ۴۵۲ و ۴۵۳ و ۴۵۴ و ۴۵۵ و ۴۵۶ و ۴۵۷ و ۴۵۸ و ۴۵۹ و ۴۶۰ و ۴۶۱ و ۴۶۲ و ۴۶۳ و ۴۶۴ و ۴۶۵ و ۴۶۶ و ۴۶۷ و ۴۶۸ و ۴۶۹ و ۴۷۰ و ۴۷۱ و ۴۷۲ و ۴۷۳ و ۴۷۴ و ۴۷۵ و ۴۷۶ و ۴۷۷ و ۴۷۸ و ۴۷۹ و ۴۸۰ و ۴۸۱ و ۴۸۲ و ۴۸۳ و ۴۸۴ و ۴۸۵ و ۴۸۶ و ۴۸۷ و ۴۸۸ و ۴۸۹ و ۴۹۰ و ۴۹۱ و ۴۹۲ و ۴۹۳ و ۴۹۴ و ۴۹۵ و ۴۹۶ و ۴۹۷ و ۴۹۸ و ۴۹۹ و ۵۰۰ و ۵۰۱ و ۵۰۲ و ۵۰۳ و ۵۰۴ و ۵۰۵ و ۵۰۶ و ۵۰۷ و ۵۰۸ و ۵۰۹ و ۵۱۰ و ۵۱۱ و ۵۱۲ و ۵۱۳ و ۵۱۴ و ۵۱۵ و ۵۱۶ و ۵۱۷ و ۵۱۸ و ۵۱۹ و ۵۲۰ و ۵۲۱ و ۵۲۲ و ۵۲۳ و ۵۲۴ و ۵۲۵ و ۵۲۶ و ۵۲۷ و ۵۲۸ و ۵۲۹ و ۵۳۰ و ۵۳۱ و ۵۳۲ و ۵۳۳ و ۵۳۴ و ۵۳۵ و ۵۳۶ و ۵۳۷ و ۵۳۸ و ۵۳۹ و ۵۴۰ و ۵۴۱ و ۵۴۲ و ۵۴۳ و ۵۴۴ و ۵۴۵ و ۵۴۶ و ۵۴۷ و ۵۴۸ و ۵۴۹ و ۵۵۰ و ۵۵۱ و ۵۵۲ و ۵۵۳ و ۵۵۴ و ۵۵۵ و ۵۵۶ و ۵۵۷ و ۵۵۸ و ۵۵۹ و ۵۶۰ و ۵۶۱ و ۵۶۲ و ۵۶۳ و ۵۶۴ و ۵۶۵ و ۵۶۶ و ۵۶۷ و ۵۶۸ و ۵۶۹ و ۵۷۰ و ۵۷۱ و ۵۷۲ و ۵۷۳ و ۵۷۴ و ۵۷۵ و ۵۷۶ و ۵۷۷ و ۵۷۸ و ۵۷۹ و ۵۸۰ و ۵۸۱ و ۵۸۲ و ۵۸۳ و ۵۸۴ و ۵۸۵ و ۵۸۶ و ۵۸۷ و ۵۸۸ و ۵۸۹ و ۵۹۰ و ۵۹۱ و ۵۹۲ و ۵۹۳ و ۵۹۴ و ۵۹۵ و ۵۹۶ و ۵۹۷ و ۵۹۸ و ۵۹۹ و ۶۰۰ و ۶۰۱ و ۶۰۲ و ۶۰۳ و ۶۰۴ و ۶۰۵ و ۶۰۶ و ۶۰۷ و ۶۰۸ و ۶۰۹ و ۶۱۰ و ۶۱۱ و ۶۱۲ و ۶۱۳ و ۶۱۴ و ۶۱۵ و ۶۱۶ و ۶۱۷ و ۶۱۸ و ۶۱۹ و ۶۲۰ و ۶۲۱ و ۶۲۲ و ۶۲۳ و ۶۲۴ و ۶۲۵ و ۶۲۶ و ۶۲۷ و ۶۲۸ و ۶۲۹ و ۶۳۰ و ۶۳۱ و ۶۳۲ و ۶۳۳ و ۶۳۴ و ۶۳۵ و ۶۳۶ و ۶۳۷ و ۶۳۸ و ۶۳۹ و ۶۴۰ و ۶۴۱ و ۶۴۲ و ۶۴۳ و ۶۴۴ و ۶۴۵ و ۶۴۶ و ۶۴۷ و ۶۴۸ و ۶۴۹ و ۶۵۰ و ۶۵۱ و ۶۵۲ و ۶۵۳ و ۶۵۴ و ۶۵۵ و ۶۵۶ و ۶۵۷ و ۶۵۸ و ۶۵۹ و ۶۶۰ و ۶۶۱ و ۶۶۲ و ۶۶۳ و ۶۶۴ و ۶۶۵ و ۶۶۶ و ۶۶۷ و ۶۶۸ و ۶۶۹ و ۶۷۰ و ۶۷۱ و ۶۷۲ و ۶۷۳ و ۶۷۴ و ۶۷۵ و ۶۷۶ و ۶۷۷ و ۶۷۸ و ۶۷۹ و ۶۸۰ و ۶۸۱ و ۶۸۲ و ۶۸۳ و ۶۸۴ و ۶۸۵ و ۶۸۶ و ۶۸۷ و ۶۸۸ و ۶۸۹ و ۶۹۰ و ۶۹۱ و ۶۹۲ و ۶۹۳ و ۶۹۴ و ۶۹۵ و ۶۹۶ و ۶۹۷ و ۶۹۸ و ۶۹۹ و ۷۰۰ و ۷۰۱ و ۷۰۲ و ۷۰۳ و ۷۰۴ و ۷۰۵ و ۷۰۶ و ۷۰۷ و ۷۰۸ و ۷۰۹ و ۷۱۰ و ۷۱۱ و ۷۱۲ و ۷۱۳ و ۷۱۴ و ۷۱۵ و ۷۱۶ و ۷۱۷ و ۷۱۸ و ۷۱۹ و ۷۲۰ و ۷۲۱ و ۷۲۲ و ۷۲۳ و ۷۲۴ و ۷۲۵ و ۷۲۶ و ۷۲۷ و ۷۲۸ و ۷۲۹ و ۷۳۰ و ۷۳۱ و ۷۳۲ و ۷۳۳ و ۷۳۴ و ۷۳۵ و ۷۳۶ و ۷۳۷ و ۷۳۸ و ۷۳۹ و ۷۴۰ و ۷۴۱ و ۷۴۲ و ۷۴۳ و ۷۴۴ و ۷۴۵ و ۷۴۶ و ۷۴۷ و ۷۴۸ و ۷۴۹ و ۷۵۰ و ۷۵۱ و ۷۵۲ و ۷۵۳ و ۷۵۴ و ۷۵۵ و ۷۵۶ و ۷۵۷ و ۷۵۸ و ۷۵۹ و ۷۶۰ و ۷۶۱ و ۷۶۲ و ۷۶۳ و ۷۶۴ و ۷۶۵ و ۷۶۶ و ۷۶۷ و ۷۶۸ و ۷۶۹ و ۷۷۰ و ۷۷۱ و ۷۷۲ و ۷۷۳ و ۷۷۴ و ۷۷۵ و ۷۷۶ و ۷۷۷ و ۷۷۸ و ۷۷۹ و ۷۸۰ و ۷۸۱ و ۷۸۲ و ۷۸۳ و ۷۸۴ و ۷۸۵ و ۷۸۶ و ۷۸۷ و ۷۸۸ و ۷۸۹ و ۷۹۰ و ۷۹۱ و ۷۹۲ و ۷۹۳ و ۷۹۴ و ۷۹۵ و ۷۹۶ و ۷۹۷ و ۷۹۸ و ۷۹۹ و ۸۰۰ و ۸۰۱ و ۸۰۲ و ۸۰۳ و ۸۰۴ و ۸۰۵ و ۸۰۶ و ۸۰۷ و ۸۰۸ و ۸۰۹ و ۸۱۰ و ۸۱۱ و ۸۱۲ و ۸۱۳ و ۸۱۴ و ۸۱۵ و ۸۱۶ و ۸۱۷ و ۸۱۸ و ۸۱۹ و ۸۲۰ و ۸۲۱ و ۸۲۲ و ۸۲۳ و ۸۲۴ و ۸۲۵ و ۸۲۶ و ۸۲۷ و ۸۲۸ و ۸۲۹ و ۸۳۰ و ۸۳۱ و ۸۳۲ و ۸۳۳ و ۸۳۴ و ۸۳۵ و ۸۳۶ و ۸۳۷ و ۸۳۸ و ۸۳۹ و ۸۴۰ و ۸۴۱ و ۸۴۲ و ۸۴۳ و ۸۴۴ و ۸۴۵ و ۸۴۶ و ۸۴۷ و ۸۴۸ و ۸۴۹ و ۸۵۰ و ۸۵۱ و ۸۵۲ و ۸۵۳ و ۸۵۴ و ۸۵۵ و ۸۵۶ و ۸۵۷ و ۸۵۸ و ۸۵۹ و ۸۶۰ و ۸۶۱ و ۸۶۲ و ۸۶۳ و ۸۶۴ و ۸۶۵ و ۸۶۶ و ۸۶۷ و ۸۶۸ و ۸۶۹ و ۸۷۰ و ۸۷۱ و ۸۷۲ و ۸۷۳ و ۸۷۴ و ۸۷۵ و ۸۷۶ و ۸۷۷ و ۸۷۸ و ۸۷۹ و ۸۸۰ و ۸۸۱ و ۸۸۲ و ۸۸۳ و ۸۸۴ و ۸۸۵ و ۸۸۶ و ۸۸۷ و ۸۸۸ و ۸۸۹ و ۸۹۰ و ۸۹۱ و ۸۹۲ و ۸۹۳ و ۸۹۴ و ۸۹۵ و ۸۹۶ و ۸۹۷ و ۸۹۸ و ۸۹۹ و ۹۰۰ و ۹۰۱ و ۹۰۲ و ۹۰۳ و ۹۰۴ و ۹۰۵ و ۹۰۶ و ۹۰۷ و ۹۰۸ و ۹۰۹ و ۹۱۰ و ۹۱۱ و ۹۱۲ و ۹۱۳ و ۹۱۴ و ۹۱۵ و ۹۱۶ و ۹۱۷ و ۹۱۸ و ۹۱۹ و ۹۲۰ و ۹۲۱ و ۹۲۲ و ۹۲۳ و ۹۲۴ و ۹۲۵ و ۹۲۶ و ۹۲۷ و ۹۲۸ و ۹۲۹ و ۹۳۰ و ۹۳۱ و ۹۳۲ و ۹۳۳ و ۹۳۴ و ۹۳۵ و ۹۳۶ و ۹۳۷ و ۹۳۸ و ۹۳۹ و ۹۴۰ و ۹۴۱ و ۹۴۲ و ۹۴۳ و ۹۴۴ و ۹۴۵ و ۹۴۶ و ۹۴۷ و ۹۴۸ و ۹۴۹ و ۹۵۰ و ۹۵۱ و ۹۵۲ و ۹۵۳ و ۹۵۴ و ۹۵۵ و ۹۵۶ و ۹۵۷ و ۹۵۸ و ۹۵۹ و ۹۶۰ و ۹۶۱ و ۹۶۲ و ۹۶۳ و ۹۶۴ و ۹۶۵ و ۹۶۶ و ۹۶۷ و ۹۶۸ و ۹۶۹ و ۹۷۰ و ۹۷۱ و ۹۷۲ و ۹۷۳ و ۹۷۴ و ۹۷۵ و ۹۷۶ و ۹۷۷ و ۹۷۸ و ۹۷۹ و ۹۸۰ و ۹۸۱ و ۹۸۲ و ۹۸۳ و ۹۸۴ و ۹۸۵ و ۹۸۶ و ۹۸۷ و ۹۸۸ و ۹۸۹ و ۹۹۰ و ۹۹۱ و ۹۹۲ و ۹۹۳ و ۹۹۴ و ۹۹۵ و ۹۹۶ و ۹۹۷ و ۹۹۸ و ۹۹۹ و ۱۰۰۰ و ۱۰۰۱ و ۱۰۰۲ و ۱۰۰۳ و ۱۰۰۴ و ۱۰۰۵ و ۱۰۰۶ و ۱۰۰۷ و ۱۰۰۸ و ۱۰۰۹ و ۱۰۱۰ و ۱۰۱۱ و ۱۰۱۲ و ۱۰۱۳ و ۱۰۱۴ و ۱۰۱۵ و ۱۰۱۶ و ۱۰۱۷ و ۱۰۱۸ و ۱۰۱۹ و ۱۰۲۰ و ۱۰۲۱ و ۱۰۲۲ و ۱۰۲۳ و ۱۰۲۴ و ۱۰۲۵ و ۱۰۲۶ و ۱۰۲۷ و ۱۰۲۸ و ۱۰۲۹ و ۱۰۳۰ و ۱۰۳۱ و ۱۰۳۲ و ۱۰۳۳ و ۱۰۳۴ و ۱۰۳۵ و ۱۰۳۶ و ۱۰۳۷ و ۱۰۳۸ و ۱۰۳۹ و ۱۰۴۰ و ۱۰۴۱ و ۱۰۴۲ و ۱۰۴۳ و ۱۰۴۴ و ۱۰۴۵ و ۱۰۴۶ و ۱۰۴۷ و ۱۰۴۸ و ۱۰۴۹ و ۱۰۵۰ و ۱۰۵۱ و ۱۰۵۲ و ۱۰۵۳ و ۱۰۵۴ و ۱۰۵۵ و ۱۰۵۶ و ۱۰۵۷ و ۱۰۵۸ و ۱۰۵۹ و ۱۰۶۰ و ۱۰۶۱ و ۱۰۶۲ و ۱۰۶۳ و ۱۰۶۴ و ۱۰۶۵ و ۱۰۶۶ و ۱۰۶۷ و ۱۰۶۸ و ۱۰۶۹ و ۱۰۷۰ و ۱۰۷۱ و ۱۰۷۲ و ۱۰۷۳ و ۱۰۷۴ و ۱۰۷۵ و ۱۰۷۶ و ۱۰۷۷ و ۱۰۷۸ و ۱۰۷۹ و ۱۰۸۰ و ۱۰۸۱ و ۱۰۸۲ و ۱۰۸۳ و ۱۰۸۴ و ۱۰۸۵ و ۱۰۸۶ و ۱۰۸۷ و ۱۰۸۸ و ۱۰۸۹ و ۱۰۹۰ و ۱۰۹۱ و ۱۰۹۲ و ۱۰۹۳ و ۱۰۹۴ و ۱۰۹۵ و ۱۰۹۶ و ۱۰۹۷ و ۱۰۹۸ و ۱۰۹۹ و ۱۱۰۰ و ۱۱۰۱ و ۱۱۰۲ و ۱۱۰۳ و ۱۱۰۴ و ۱۱۰۵ و ۱۱۰۶ و ۱۱۰۷ و ۱۱۰۸ و ۱۱۰۹ و ۱۱۱۰ و ۱۱۱۱ و ۱۱۱۲ و ۱۱۱۳ و ۱۱۱۴ و ۱۱۱۵ و ۱۱۱۶ و ۱۱۱۷ و ۱۱۱۸ و ۱۱۱۹ و ۱۱۲۰ و ۱۱۲۱ و ۱۱۲۲ و ۱۱۲۳ و ۱۱۲۴ و ۱۱۲۵ و ۱۱۲۶ و ۱۱۲۷ و ۱۱۲۸ و ۱۱۲۹ و ۱۱۳۰ و ۱۱۳۱ و ۱۱۳۲ و ۱۱۳۳ و ۱۱۳۴ و ۱۱۳۵ و ۱۱۳۶ و ۱۱۳۷ و ۱۱۳۸ و ۱۱۳۹ و ۱۱۴۰ و ۱۱۴۱ و ۱۱۴۲ و ۱۱۴۳ و ۱۱۴۴ و ۱۱۴۵ و ۱۱۴۶ و ۱۱۴۷ و ۱۱۴۸ و ۱۱۴۹ و ۱۱۵۰ و ۱۱۵۱ و ۱۱۵۲ و ۱۱۵۳ و ۱۱۵۴ و ۱۱۵۵ و ۱۱۵۶ و ۱۱۵۷ و ۱۱۵۸ و ۱۱۵۹ و ۱۱۶۰ و ۱۱۶۱ و ۱۱۶۲ و ۱۱۶۳ و ۱۱۶۴ و ۱۱۶۵ و ۱۱۶۶ و ۱۱۶۷ و ۱۱۶۸ و ۱۱۶۹ و ۱۱۷۰ و ۱۱۷۱ و ۱۱۷۲ و ۱۱۷۳ و ۱۱۷۴ و ۱۱۷۵ و ۱۱۷۶ و ۱۱۷۷ و ۱۱۷۸ و ۱۱۷۹ و ۱۱۸۰ و ۱۱۸۱ و ۱۱۸۲ و ۱۱۸۳ و ۱۱۸۴ و ۱۱۸۵ و ۱۱۸۶ و ۱۱۸۷ و ۱۱۸۸ و ۱۱۸۹ و ۱۱۹۰ و ۱۱۹۱ و ۱۱۹۲ و ۱۱۹۳ و ۱۱۹۴ و ۱۱۹۵ و ۱۱۹۶ و ۱۱۹۷ و ۱۱۹۸ و ۱۱۹۹ و ۱۲۰۰ و ۱۲۰۱ و ۱۲۰۲ و ۱۲۰۳ و ۱۲۰۴ و ۱۲۰۵ و ۱۲۰۶ و ۱۲۰۷ و ۱۲۰۸ و ۱۲۰۹ و ۱۲۱۰ و ۱۲۱۱ و ۱۲۱۲ و ۱۲۱۳ و ۱۲۱۴ و ۱۲۱۵ و ۱۲۱۶ و ۱۲۱۷ و ۱۲۱۸ و ۱۲۱۹ و ۱۲۲۰ و ۱۲۲۱ و ۱۲۲۲ و ۱۲۲۳ و ۱۲۲۴ و ۱۲۲۵ و ۱۲۲۶ و ۱۲۲۷ و ۱۲۲۸ و ۱۲۲۹ و ۱۲۳۰ و ۱۲۳۱ و ۱۲۳۲ و ۱۲۳۳ و ۱۲۳۴ و ۱۲۳۵ و ۱۲۳۶ و ۱۲۳۷ و ۱۲۳۸ و ۱۲۳۹ و ۱۲۴۰ و ۱۲۴۱ و ۱۲۴۲ و ۱۲۴۳ و ۱۲۴۴ و ۱۲۴۵ و ۱۲۴۶ و ۱۲۴۷ و ۱۲۴۸ و ۱۲۴۹ و ۱۲۵۰ و ۱۲۵۱ و ۱۲۵۲ و ۱۲۵۳ و ۱۲۵۴ و ۱۲۵۵ و ۱۲۵۶ و ۱۲۵۷ و ۱۲۵۸ و ۱۲۵۹ و ۱۲۶۰ و ۱۲۶۱ و ۱۲۶۲ و ۱۲۶۳ و ۱۲۶۴ و ۱۲۶۵ و ۱۲۶۶ و ۱۲۶۷ و ۱۲۶۸ و ۱۲۶۹ و ۱۲۷۰ و ۱۲۷۱ و ۱۲۷۲ و ۱۲۷۳ و ۱۲۷۴ و ۱۲۷۵ و ۱۲۷۶ و ۱۲۷۷ و ۱۲۷۸ و ۱۲۷۹ و ۱۲۸۰ و ۱۲۸۱ و ۱۲۸۲ و ۱۲۸۳ و ۱۲۸۴ و ۱۲۸۵ و ۱۲۸۶ و ۱۲۸۷ و ۱۲۸۸ و ۱۲۸۹ و ۱۲۹۰ و ۱۲۹۱ و ۱۲۹۲ و ۱۲۹۳ و ۱۲۹۴ و ۱۲۹۵ و ۱۲۹۶ و ۱۲۹۷ و ۱۲۹۸ و ۱۲۹۹ و ۱۳۰۰ و ۱۳۰۱ و ۱۳۰۲ و ۱۳۰۳ و ۱۳۰۴ و ۱۳۰۵ و ۱۳۰۶ و ۱۳۰۷ و ۱۳۰۸ و ۱۳۰۹ و ۱۳۱۰ و ۱۳۱۱ و ۱۳۱۲ و ۱۳۱۳ و ۱۳۱۴ و ۱۳۱۵ و ۱۳۱۶ و ۱۳۱۷ و ۱۳۱۸ و ۱۳۱۹ و ۱۳۲۰ و ۱۳۲۱ و ۱۳۲۲ و ۱۳۲۳ و ۱۳۲۴ و ۱۳۲۵ و ۱۳}

کاهش عمق پاکت در گروه آزمایش و کنترل به ترتیب ۲/۱ و ۱/۳ میلیمتر بوده است و اختلاف معنی داری بین ۳/۷ و ۳/۶ میلیمتر و افزایش سطح چسبندگی به ترتیب دو گروه مشاهده نشد^(۴۹).

جدول ۲- خلاصه نتایج کلینیکی Elyzol در مطالعات مختلف

[میانگین کاهش عمق پاکت (mm)، افزایش سطح چسبندگی (mm) و کاهش خونریزی لثه (%)]

Elyzol+SRP			SRP			Elyzol			مدت مطالعه (ماه)	بیماران	مطالعه
BOP (mm)	CAG (mm)	PPD (%)	BOP (mm)	CAG (mm)	PPD (%)	BOP (mm)	CAG (mm)	PPD (%)			
			۳۰		۰/۸۸	۳۹		۱/۱۴	۶	P	^(۳۲) Pedrazoli (1992)
			۳۹		۱/۵	۳۲		۱/۳	۶	P	^(۳۱) Ainamo (1992)
۴۷		۱/۳	۴۱		۱				۹	P	^(۳۸) Stelzel (1996a)
			۴۲		۱/۵	۳۵		۱/۳	۶	R	^(۳۹) Stelzel (1996b)
۴۰	۰/۵۷	۰/۹۵	۳۵/۳	۰/۲۶	۰/۶				۱/۵	R	^(۴۰) Radvar (1996)
	۱/۲۵	۲/۰۹		۰/۵۹	۱/۳۱		۰/۶۳	۱/۴۱	۱/۵	P	^(۴۱) Noyan (1997)
			۵۰		۰/۵۹	۵۰		۰/۵۱	۲۴	R	^(۳۳) Stelzel (1997)
	۰/۹	۱/۶		۰/۲	۱/۱				۶	P	^(۴۲) Lie (1998)
		۱/۵			۱/۴۹			۱/۰۸	۳	P	^(۴۳) Awartani (1998)
				۰/۵	۱/۶		۰/۷	۱/۶	۶	R	^(۴۴) Rudhart (1998)
	۰/۴۸	۱/۹۷		۰/۵۳	۱/۹۸				۶	P	^(۳۵) Palmer (1999)*
۵۸/۶	۱/۳۱	۱/۷	۴۸/۳	۱/۱۴	۱/۷				۳	R	^(۳۴) Riep (1999)
۳۳/۳	۰/۵۴	۰/۹۳	۳۸	۰/۵۴	۰/۷۱				۶	R	^(۴۵) Kinain & Radvar (1999)
۳۵	۰/۸	۱/۵	۲۶	۰/۴	۱				۹	P	^(۳۶) Griffiths (2000)
۳۶	۱/۰۱	۱/۳۷	۲۸	۰/۹۴	۱/۱۹				۹	P & R	^(۳۷) Stelzel (2000)
۶۲	۱/۲	۲	۴۵	۰/۷	۱/۲	۵۰	۰/۷	۱/۴	۳	P	صانعی و لطف آذر (۱۳۷۳) ^(۴۶)
۴۴/۶	۰/۹	۱/۵۴	۳۸/۴	۰/۵۸	۱/۲۱	۴۱/۲	۰/۶۸	۱/۲۲			میانگین

PPD: Probing Pocket Depth CAG: Clinical Attachment Gain
P: Primary R: Recall

BOP: Bleeding on Probing
* نتایج غیر سیگاریها

اطراف ایمپلنت، تهیه می‌شد. نتایج نشان داد که دارو سبب کاهش باکتری‌های گرم منفی به میزان ۶۰ تا ۷۰ درصد و افزایش باکتری‌های گرم مثبت به میزان ۴۰ تا ۵۰ درصد شده است. تقریباً در تمام بیماران فلور میکروبی به حالت طبیعی بازگشت نمود و یک کاهش تدریجی در تعداد سلولهای پلی مورفونوکلئر (PMN)

Elyzol در درمان Peri-implantitis
Stellini و همکاران (۲۰۰۰) بر روی ۲۰ بیمار به بررسی اثرات Elyzol در درمان Peri-implantitis پرداختند. تزریق ژل مترونیدازول ۲۵ درصد دو بار به فاصله یک هفته، انجام گردید و از هر بیمار نمونه‌های میکروبیولوژی، جهت ارزیابی فلور میکروبی

پریودونتال، مقاومت نشان می‌دهند. در این بیماران استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها (سیستمیک یا موضعی) بعد از آنالیز میکروبی می‌تواند سودمند باشد. در سیستم‌های حمل موضعی (LDD)، انتخاب غلظت موثر دارو در *Invivo* معمولاً برابر با غلظت MIC_{90} یا MBC_{90} در آزمایشات *Invitro* در نظر گرفته می‌شود. اما باید توجه داشت که MIC محاسبه شده علیه باکتری‌های پریوپاتوژن، در شرایط پلانکتونی (Planktonic) محاسبه می‌گردد ولی MIC و MBC های ضروری علیه باکتریهای پریوپاتوژن در محیط بیوفیلم حداقل ۵۰ برابر (تا ۲۱۰۰۰۰ برابر) شرایط پلانکتونی است.^(۵۲)

Wright (۱۹۹۷) نشان داده است که MIC مترونیدازول علیه *P.gingivalis* در شرایط پلانکتونی $0.125 \mu g/ml$ و در شرایط بیوفیلم بیش از ۱۶۰ برابر شرایط پلانکتونی ($20 \mu g/ml$) بوده است.^(۵۳) بنابر این علیرغم اینکه فعالیت باکتریسیدی مترونیدازول در شرایط پلانکتونی غیروابسته به زمان (time independent) می‌باشد، به نظر می‌رسد که غلظت بسیار بیشتری از دارو در شرایط زیر لثه‌ای (بیوفیلم) مورد نیاز باشد. علاوه بر این باید به امکان عفونت مجدد (Reinfection) پریودونشیموم با باکتریهای پریوپاتوژنی که در مخازن دیگر، مانند لوزه‌ها، بزاق و مخاط، از اثرات درمان موضعی مصون مانده‌اند، توجه داشت.

با توجه به طیف اثر مترونیدازول، تاثیر این دارو زمانی است که میکروارگانیسم‌های بیهوازی در اکوسیستم پلاک زیر لثه‌ای غالب باشند. معمولاً وجود یک عفونت بیهوازی در پاکت پریودونتال با افزایش نسبت

ناحیه، مشاهده شد که نشان دهنده کاهش التهاب لثه بود. در این مطالعه هر چند که تغییرات استخوانی در اطراف ایمپلنت‌ها مشاهده نشد اما بهبودی خوبی در بافت نرم اطراف ایمپلنت بدنال استفاده از دارو گزارش شده است.^(۵۰)

بحث

بطور کلی برداشت مکانیکی پلاک میکروبی و جرم‌های دندانی با SRP، به‌مراه رعایت خوب بهداشت دهان شخصی و برنامه‌های منظم حمایتی (در فاز نگهداری)، به عنوان پایه‌های اساسی در درمان بیماریهای التهابی پریودونتال قلمداد می‌شوند. نتایج مطالعات مختلف نشان داده‌اند که موفقیت SRP در برداشت کامل پلاک میکروبی و جرم زیر لثه‌ای با افزایش عمق پاکت کاهش می‌یابد.^(۵۱)

نتایج مطالعات کلینیکی بر روی مترونیدازول موضعی نشان می‌دهد که اثرات ژل مترونیدازول ۲۵ درصد قابل مقایسه با یک جلسه SRP در بیماران اولیه و recall می‌باشد. با این وجود دلایلی موجود است که نشان می‌دهد مترونیدازول نمی‌تواند به عنوان جانشین SRP در درمانهای پریودونتال استفاده شود. توجه به این نکته لازم است که باکتریهای پریوپاتوژن در محیط زیر لثه، درون یک بیوفیلم (Biofilm) شامل سلولها و ماتریکس خارج سلولی بسر می‌برند که می‌تواند آنها را از اثرات آنتی‌بیوتیک‌ها و بازوهای سیستم ایمنی میزبان حفاظت کند. گاهی ممکن است بعضی پاتوژن‌ها بعلت ضعف مکانیسم‌های دفاعی میزبان یا بعلت توانائی‌هایشان در تهاجم به بافت‌های پریودونتال و یا بعلت باقیماندن در ساختمان‌های آناتومیکی دندان، قابل دسترس نباشند و لذا این بیماران در مقابل درمان‌های مرسوم

^۳ Minimum Inhibitory Concentration

^۴ Minimum Bacterial Concentration

نسبت به SRP، کاهش ۰/۳۳ میلیمتری در عمق پاکت و افزایش ۰/۳۲ میلیمتری در سطح چسبندگی را نشان می‌دهد. انتخاب این مقادیر (نسبتاً جزئی اما مهم) در شاخص‌های کلینیکی می‌بایست با توجه به صرف وقت، هزینه بیمار، عوارض جانبی و... صورت گیرد. بسیاری از بیماران مبتلا به پریدونتیت خفیف تا متوسط می‌توانند به درمانهای غیر جراحی پاسخ دهند و مترونیدازول موضعی ممکن است نتایج درمانی را بهبود بخشد اما بنظر می‌رسد منطقی‌تر است از این دارو در نواحی یا بیمارانی که به درمانهای مرسوم (SRP) پاسخ نمی‌دهند، استفاده گردد. از طرفی در بیمارانی که بیماری فعالیت ژنرالیزه دارد و همزمان نواحی متعددی در حال از دست دادن چسبندگی (Attachment Loss) هستند، بنظر نمی‌رسد سیستمهای حمل موضعی (LDD) انتخاب مناسبی باشند. در این بیماران یاری گرفتن از آنتی‌بیوتیک‌های سیستمیک ارزانتر، ساده‌تر و موثرتر خواهد بود.

اسپیروکت‌ها تشخیص داده می‌شود. Listgarten & Levin (۱۹۸۱) حداقل میزان ضروری اسپیروکت‌های موجود در پلاک را برای تشخیص یک عفونت بیهوازی ۱۵ درصد و Loesche ۲۰ درصد پیشنهاد کرده‌اند.^(۵۵،۵۶) بنا بر این در پاکت‌های کم عمق‌تر از ۵ میلیمتر که احتمال شرایط بیهوازی کمتر است و یا در پاکت‌های عمیقی که فلور بیهوازی غالب نباشد و یا باکتری‌های بیهوازی اختیاری غالب باشند، این دارو بطور منطقی اثرات مورد نظر را نخواهد داشت. همچنین باید توجه داشت که مصرف مترونیدازول در زنان باردار، در دوران شیردهی، در بیماران تحت درمان با داروهای ضد انعقادی و مصرف همزمان آن با دی‌سولفیرام و فرآورده‌های الکلی از محدودیت‌های مصرف آن بشمار می‌آیند.

نتیجه گیری

مقایسه میانگین نتایج درمان توام (SRP + Elyzol)

Reference:

1. Mitchell DA: Metronidazole: its use in clinical dentistry. *J Clin Periodontol* 1984;11:145-158
2. Shinn DL: Metronidazole in acute ulcerative gingivitis. *Lancet* 1962;1:1191
3. Greenstein G, Polson A: The role of local drug delivery in the management of periodontal diseases: a comprehensive review. *J Periodontol* 1998;69:507-520
4. American Academy of periodontology: The role of controlled drug delivery for periodontitis (position paper). *J Periodontol* 2000;71:125-140
5. American Academy of periodontology: Systemic antibiotics in periodontics (position paper). *J Periodontol* 1996;67:831-838
6. Addy M, Rawle L, Handley R, Newman HN, Coventry JF: The development and invitro evaluation of acrylic strips and dialysis tubing for local drug delivery. *J Periodontol* 1982;53:693-699
7. Golomb G, Friedman M, Soskoline A, Stabholz A, Sela MN: Sustained release device containing metronidazole for periodontal use. *J Dent Res* 1984;63:1149-1153

8. Wan Yosef WZA, Newman HN, Strahan JD, Coventry JF: Subgingival metronidazole in dialysis tubing and subgingival chlorhexidine irrigation in the control of chronic inflammatory periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1984;**11**:166-175
9. Yeung FIS, Newman HN, Addy M: Subgingival metronidazole in acrylic resin vs chlorhexidine irrigation in the control of chronic periodontitis. *J Periodontol* 1983;**54**:651-657
10. Needleman IG: Controlled drug release in periodontics: A review of new therapies. *Br Dent J* 1991;**170**:405-408
11. Latcham NL: The use of the acid-etch technique to maintain antimicrobial containing acrylic resin strips in situ. *Quintessence International* 1990;**21**:647-648
12. Newman HN, Yeung FIS, Wan Yusef WZAB, Addy M: Slow release metronidazole and a simplified mechanical oral hygiene regimen in the control of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 1984;**11**:567-582
13. Addy M, Hassan M, Moran H, Wade W, Newcombe R: Use of antimicrobial containing acrylic strips in the treatment of chronic periodontal disease. A 3 months follow up study. *J Periodontol* 1988;**59**:557-564
14. Deasy PB, Collins AE, MacCarthy DJ, Russell RJ: Use of strips containing tetracycline hydrochloride or metronidazole for the treatment of advanced periodontal disease. *Journal of Pharmaceutical Pharmacology* 1989;**41**:694-699
15. Linden GJ, Newman HN: The effects of subgingival irrigation with low dosage metronidazole on periodontal inflammation. *Journal Clin Periodontol* 1991;**18**:177-181
16. Wade WG, Moran J, Morgan JR, Newcombe R, Addy M: The effects of antimicrobial acrylic strips on the subgingival microflora in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 1992;**19**:127-134
17. Hitzig C, Charbit Y, Bitton C, Fosse T, Teboul M, Hannoun L, Varonne R: Topical metronidazole as an adjunct to subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 1994;**21**:146-151
18. Hitzig C, Fosse T, Charbit Y, Bitton C, Hannoun L: Effects of combined topical metronidazole and mechanical treatment on the subgingival flora in deep periodontal pockets in cuspid and bicuspid. *J Periodontol* 1997;**68**:613-617
19. Grossi S, Dunford R, Genco RJ, Pihlstrom B, Walker C, Howell H, Thoree U: Local application of metronidazole dental gel. *J Dental Res* 1995;**74**:468
20. Addy M, Langroudi M: Comparison of the immediate effects on the subgingival microflora of acrylic strips containing 40% chlorhexidine, metronidazole or tetracycline. *J Clin Periodontol* 1984;**11**:379-386
21. Khoo JGI, Newman HN: Subgingival plaque control by a simplified oral hygiene regime plus local chlorhexidine or metronidazole. *J Periodont Res* 1983;**18**:607
22. Aziz Gandour IA, Newman HN: The effects of a simplified oral hygiene regime plus supragingival irrigation with chlorhexidine or metronidazole on chronic inflammatory periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1986;**13**:228-236
23. Passler R, Nossek H: Untersuchungen zur konzentration und wirkungsdauer von metronidazole in der zahnfleischtasche nach lokaler application. *Zahn Mund und Kieferheilkunde mit Zentralblatt* 1989;**77**:12-16
24. Needleman IG, Watts TLP: The effect of 1% metronidazole gel in routine maintenance of persistent furcation involvement in human beings. *J Periodontol* 1989;**60**:699-703

25. Norling T, Lading P, Engström S, Larsson K, Krog N, Nissen SS: Formulation of a drug delivery system based on a mixture of monoglycerides and triclyceride for use in the treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1992;19:687-692
26. Gates K, Grad H, Birek P, Lee P: A new bioerodible polymer insert for the controlled release of metronidazole. *Pharmacology Research* 1994;11:1605-1609
27. Stoltze K: Concentration of metronidazole in periodontal pockets after application of metronidazole 25% dental gel. *J Clin Periodontol* 1992;19:698-701
28. Stoltze K, Stellfeld M: Systemic absorption of metronidazole after application of a metronidazole 25% dental gel. *J Clin Periodontol* 1992;19:693-697
29. Stoltze K: Elimination of Elyzol® 25% dental gel matrix from periodontal pockets. *J Clin Periodontol* 1995;22:185-187
30. Klinge B, Attström R, Karring T, Kisch J, Lewin B, Stoltze K: 3 regimens of topical metronidazole compared with subgingival scaling on periodontal pathology in adults. *J Clin Periodontol* 1992;19:708-714
31. Ainamo J, Lie T, Ellingsen H, Hansen BF, Johansson LÅ, Karring T, Kisch J, Paunio K, Stoltze K: 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
32. Pedrazzoli V, Kilian M, Karring T: Comparative clinical and microbiological effects of topical subgingival application of metronidazole 25% dental gel and scaling in the treatment of adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1992;19:715-722
33. Stelzel M, Flores-de-Jacoby L: Topical metronidazole application in recall patients. Long term results. *J Clin Periodontol* 1997;24:914-919
34. Riep B, Purucker P, Berinimoulin JP: Repeated local metronidazole as adjunct to scaling and root planing in maintenance patients. *J Clin Periodontol* 1999;26:710-715
35. Palmer RM, Matthews JP, Wilson RF: Non-surgical periodontal treatment with and without adjunctive metronidazole in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* 1999;26:158-163
36. Griffiths GS, Smart GJ, Bulman JS, Weiss G, Schrowder J, Newman HN: Comparison of clinical outcomes following treatment of chronic adult periodontitis with subgingival scaling or subgingival scaling plus metronidazole gel. *J Clin Periodontol* 2000;27:910-917
37. Stelzel M, Flores-de-Jacoby L: Topical metronidazole application as an adjunct to scaling and root planing. *J Clin Periodontol* 2000;27:447-452
38. Stelzel M, Flores-de-Jacoby L: Metronidazole gel application as an adjunct to subgingival scaling. *J Dent Res* 1996;74:159
39. Stelzel M, Flores-de-Jacoby L: Topical metronidazole application compared with subgingival scaling. A clinical and microbiological study on recall patients. *J Clin Periodontol* 1996;23:24-29
40. Radvar M, Pourtaghi N, Kinane DF: Comparison of 3 periodontal local antibiotic therapies in persistent periodontal pockets. *J Periodontol* 1998;67:860-865
41. Noyan C, Yilmaz S, Kuru B, Kadir T, Acar O, Buget E: A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazole delivery in adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1997;24:155-165

42. Lie T, Bruun G, Boe OE: Effects of Topical metronidazole and tetracycline in treatment of adult periodontitis. *J Periodontol* 1998;**69**:819-827
43. Awartani FA, Zulfarnain BJ: Comparison of the clinical effects of subgingival application of metronidazole 25% gel and scaling in the treatment of adult periodontitis. *Quintessence Int* 1998;**27**:41-48
44. Rudhart A, Purucker P, Kage A, Hopfenmüller W, Bernimoulin JP: Local metronidazole application in maintenance patients. Clinical and microbiological evaluation. *J Periodontol* 1998;**69**:1148-1154
45. Kinane F, Radvar M: A six month comparison of three periodontal local antimicrobial therapies in persistent periodontal pockets. *J Periodontol* 1999;**70**:1-7
۴۶. صانعی - ا، لطف آذر - م: بررسی اثرات مترونیدازول موضعی و دبریدمنت مکانیکی بر پاکتهای پریودونتال . پایان نامه دکترای دندانپزشکی. دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، شماره ۱۱۴۰، سال تحصیلی ۱۳۷۳
47. Sander L, Frandsen GEV, Ambjerg D, warrer K, Karring T: Effect of local metronidazole application on periodontal healing following guided tissue regeneration. Clinical findings. *J Periodontol* 1994;**65**:914-920
48. Magnusson I: The use of locally delivered metronidazole in the treatment of periodontitis. Clinical results. *J Clin Periodontol* 1998;**25**:959-963
49. Needleman IG, Collins AM, Moles DR: Periodontal flap surgery with 25% metronidazole gel (1). Clinical outcomes. *J Clin Periodontol* 2000;**27**:187-192
50. Stellini E, Migliorato A, Mazzoleni S, Mottola A, Lombardi L, Favero GA: Topical treatment of peri-implantitis with metronidazole dental gel 25%. Clinical analysis and microbiological control. *Minerva Stomatol* 2000;**49**:59-67
51. Buchanan SA, Robertson PB: Calculus removal by scaling/root planing with and without surgical access. *J Clin Periodontol* 1987;**58**:159-163
52. Tonetti MS: The topical use of antibiotics in the periodontal pockets. Proceeding of the 2nd European workshop on periodontology. *Quintessence Books* 1997;**78**-109
53. Wright TL, Ellen RP, Lacroix JM, Sinnadurai S, Mittelman MW: Effect of metronidazole on porphyromonas gingivalis biofilms. *J Periodont Res* 1997;**32**:437-477
54. Listgarten MA, Levin S: Positive correlation between the proportions of subgingival spirochetes and motile bacteria and susceptibility of human subjects to periodontal detection. *J Clin Periodontol* 1981;**8**:122-138
55. Loesche WJ, Schmidt E, Smith BA, Morrison EC, Caffesse R, Hujuel P: Metronidazole in periodontitis II: Effect upon treatment needs. *J Periodontol* 1991;**62**:247-257