

## مقاله علمی (تحقیقی)

## بررسی تأثیر ژل تتراسیکلین ۲٪، ساخت دانشکده داروسازی کرمان در بهبود نتایج درمانی جراحی فلپ تغییر یافته ویدمن

دکتر عباس کمالی\*

دکتر پیام خزانلی\*\*

## چکیده

داروهای آنتی‌بیوتیک، در درمانهای پرودنتال کاربرد موضعی دارند. هدف از این مطالعه بررسی کلینیکی مصرف موضعی ژل تتراسیکلین ۲٪، به همراه جراحی تغییر یافته ویدمن می‌باشد. به همین منظور تعداد سی نمونه، بدون بیماری سیستمیک و با میانگین سنی ۳۱ سال به روش نمونه‌گیری آسان انتخاب شدند. بیماران دارای ضایعات تقریباً قرینه، با عمق پاکت هفت تا هشت میلی‌متر بودند. در هر بیمار، یک سمت گروه تجربی و سمت قرینه آن، گروه شاهد محسوب گردید. در هر دو سمت تجربی و شاهد پس از انجام فلپ تغییر یافته ویدمن، جرم‌گیری و صاف کردن سطح ریشه به عمل می‌آمد، در سمت تجربی از ژل تتراسیکلین ۲٪، ساخت دانشکده داروسازی کرمان و در سمت دیگر فقط از پایه ژل استفاده می‌شد. سپس فلپ بخیه گردیده و بیمار بدون تجویز هیچ‌گونه آنتی‌بیوتیکی مرخص می‌گردید. فواصل بین جراحی گروه شاهد و تجربی یک هفته بود. عمق پاکت قبل از عمل و شش ماه بعد از عمل بررسی گردید و بر روی اطلاعات ثبت شده، آنالیزهای آماری

\* - استادیار گروه آموزشی پرودنتولوژی دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان.

\*\* - استادیار گروه آموزشی، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی کرمان.

درون‌گروهی و بین‌گروهی به عمل آمد.

پس از محاسبه کاهش عمق پاکت در دو گروه، میانگین و انحراف معیار آنها محاسبه شد. میانگین کاهش عمق پاکت در گروه شاهد ۲/۲۰ میلی‌متر با انحراف معیار ۰/۵۵ و میانگین کاهش عمق پاکت در گروه تجربی ۲/۹۳ با انحراف معیار ۰/۹۱ بود. آزمون درون‌گروهی Student t-test در هر دو گروه به عمل آمد و نتایج را در هر گروه قابل ملاحظه بیان کرد. ( $P < ۰/۰۰۱$ ). سپس آزمون بین‌گروهی Paied t-test انجام شد که با ( $P < ۰/۰۰۱$ ) نشان داد نتایج گروه تجربی بهتر از گروه شاهد است.

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که ژل تتراسیکلین ۲٪ ساخت دانشکده داروسازی کرمان، در درمان جراحی پریدونتیت‌های متوسط و پیشرفته، به عنوان کمک‌درمانی، می‌تواند نتایج مثبتی را به دنبال داشته باشد.

کلید واژه‌ها: فلپ تغییر یافته و بدمن - ژل تتراسیکلین.

## مقدمه

آنتی‌بیوتیک‌ها به تنهایی یا به صورت کمکی، در درمان پریدونتیت‌ها مؤثر می‌باشند تاکنون تحقیقات زیادی بر روی تتراسیکلین انجام شده و نشان داده‌اند که این دارو، می‌تواند میکروب‌های بیماری‌زای قوی موجود در پریدونتیت‌های آرام پیش‌رونده و سریع پیش‌رونده را مورد تأثیر قرار داده و نتیجتاً باعث بهبود شاخص‌های کلینیکی و میکروبیولوژیک شود. این عملکرد ناشی از خواص منحصر به فرد تتراسیکلین مثل وسیع‌الطیف بودن، ضد کلاژناز، آماده‌سازی سطح ریشه و موارد دیگر می‌باشد (۱).

Listgarten اثرات تجویز سیستمیک تتراسیکلین را به تنهایی، مشابه جرم‌گیری و صاف کردن دقیق دانست، هر چند که عود بیماری در گروه تتراسیکلینی سریعتر انجام می‌گرفت (۲). تجویز سیستمیک آنتی‌بیوتیک‌ها دارای عوارض زیادی است، بنابراین محققان در سالهای اخیر به استفاده از داروهای موضعی روی آورده‌اند به شکلی که آنها توسط یک حامل مثل فیبرهای خالی یا منولیتیک آکریلی و مواد دیگر، به موضع برده شده و سپس آرام آزاد می‌شوند (۳). علاوه بر تتراسیکلین، کلرهگزیدین و مترونیدازول نیز به این منظور استفاده شده‌اند ولی تتراسیکلین جایگاه خاص خود را دارد (۱). Lee Silverstein در تحقیقی بر روی هفت بیمار مبتلا به پریدونتیت بزرگسالان، تأثیر محلول تتراسیکلین را با جرم‌گیری و صاف کردن

سطح ریشه مورد مقایسه قرار داد ولی به تفاوت قابل ملاحظه‌ای دست نیافت (۴).

SL. Morrison طی تحقیق جامعی، به شکل کلینیکال و سپس پاراکلینیکال (میکروبیولوژیک و بررسی میکروسکپ الکترونی)، به مقایسه فیبر تتراسیکلینی با جرم‌گیری و صاف کردن ریشه پرداخت. وی مشاهده کرد فلور میکروبی در گروه تتراسیکلینی کاهش یافته و ریشه دندان مینرالیزه شده است. این تأثیرات بیش از گروه دیگر بود (۵). M.Minabe طی تحقیقی اثر ماینوسیکلین را برای اندوتوکسین موجود در ریشه دندان، در غلظت‌های پنج، ده و پنجاه میلی‌گرم بر میلی‌لیتر و به مدت ده دقیقه بررسی کرد. گروه شاهد اسید سیتریک با  $\text{PH} = 1$ ، به مدت سه دقیقه استفاده شد. نتایج دلالت بر تأثیر بهتر ماینوسیکلین داشت (۶).

M.Radvar تحقیق را جهت بررسی تأثیر سه سیستم آنتی‌بیوتیک موضعی، به عنوان کمک‌درمانی، در پرپودنتیت‌های مقاوم انجام داد و بر روی ۵۴ بیمار اعمال زیر صورت گرفت. جرم‌گیری و قرار دادن فیبر تتراسیکلین ۲۵٪، جرم‌گیری به همراه ژل مینوسیکلین ۲٪، جرم‌گیری به همراه ژل مترونیدازول ۲۵٪ و نهایتاً جرم‌گیری به تنهایی صورت گرفت. در سه گروه تجربی که از آنتی‌بیوتیک کمک درمانی استفاده شده بود، نتایج بهتری نسبت به گروه شاهد که تنها جرم‌گیری انجام گرفته بود، نشان داده شد (۷). polson اثر خوب فیبر داکسی سیکلین ۱۰٪ را بر روی پرپودنتیت ایجاد شده بر روی سگ نشان داد (۸). L.Shapir مطالعه‌ای را بر روی سیتوکین‌های التهابی منوسیت مانند IL - IB, TNFA انجام دادند، وجود این سیتوکین‌ها دلالت بر تخریب نسوج پرپودنتال دارد. وی ثابت کرد با اضافه کردن مستقیم تتراسیکلین به کشت سمان آلوده و منوسیت، از ترشح این واسطه‌ها جلوگیری می‌کند (۹).

L. Trombelli طی مطالعه‌ای به همراه آماده‌سازی سطح ریشه توسط تتراسیکلین، از سیستم فیبرین، فیبرونکتین استفاده کرد. پارامترهای کلینیکال طی شش ماه، تأثیر قابل ملاحظه‌ای را در استفاده از فیبرونکتین نشان نداد (۱۰). JG.Madison طی تحقیقی، اثر محلول‌های آماده‌ساز ریشه نظیر تتراسیکلین هیدروکلراید، داکسی سیکلین و مینوسیکلین را انجام داد. هدف حذف لایه اسمیر و باز شدن توبول‌های عاجی بود. نتایج دلالت بر تأثیر بهتر محلول تتراسیکلین، نسبت به داروهای دیگر داشت (۱۱). Trygve و همکاران، مطالعاتی را جهت مقایسه ترمیم کلینیکی و میکروبیولوژیک، در پرپودنتیت پیشرفته نوجوانان، بعد از استفاده موضعی مترونیدازول و تتراسیکلین، متعاقب جرم‌گیری زیر لثه‌ای انجام دادند. در دو گروه تجربی

بعد از شش ماه، کاهش عمق پاکت تا ۱/۵ میلی متر مشاهده شد و تفاوت چشم‌گیری با هم نداشتند و از لحاظ میکروبیولوژیک هم میکروب‌های اکتینوباسیلوس و پره و تلاینترمیدیا از محیط حذف گردیده بودند ولی هنوز پرفیروموناس ژنژیوالیس موجود بود. نتایج این دو گروه، هیچ تفاوت قابل ملاحظه‌ای با گروه شاهد، که تنها از جرم‌گیری و صاف کردن سطح ریشه استفاده کرده بودند، نداشت (۱۲). Nicholas تحقیقی را راجع به اثر کلینیکال و ضد باکتریال، شستشوی زیر لثه‌ای پاکت‌های پریودنتال، توسط محلول کلرهگزیدین و تتراسیکلین انجام دادند. در این تحقیق بر روی ۱۵ بیمار با پاکت شش میلی متر صورت گرفت، عمق پاکت و اندکس خونریزی، پس از ۱۲ هفته تفاوت قابل ملاحظه‌ای را نشان نداد (۱۳). Delazari در سال ۱۹۹۹ تحقیقی را در رابطه با اثر تتراسیکلین هیدروکلراید، جهت برداشت لایه اسمیر و شکل‌گیری شبکه فیبرینی انجام داد، تتراسیکلین با  $PH = 1/6$  و مدت چهار دقیقه استفاده شد. نتایج میکروسکپ الکترونی بیان داشت که لایه اسمیر حذف شده بود ولی شکل‌گیری شبکه فیبرینی وجود نداشت (۱۴). Taechprasertitay اثر شستشوی داخل پاکتی را بر روی ۴۵ بیمار بررسی کرد، این محلول پس از جرم‌گیری مورد استفاده قرار می‌گرفت. نتایج کلینیکی، نشانگر بهتر بودن حد چسبندگی، در گروه تجربی، نسبت به گروه شاهد بود. در گروه شاهد فقط جرم‌گیری انجام شد (۱۵). همین محقق، در تکمیل مطالعه بالا، تأثیر شستشو تتراسیکلین را در کاهش میکروارگانیزم‌ها بررسی کرد. پس از ۱۴ و ۲۸ هفته مشاهده شد میزان اسپروکت‌ها پایینتر و کوکسی‌ها بالاتر از نمونه‌های شاهد بودند (۱۶).

### روش بررسی

حجم نمونه بر اساس مطالعات مشابه قبلی، توسط کارشناس آماری، حداقل سی نمونه تعیین گردید، نه بیمار زن و شش مرد که دارای ضایعات تقریباً قرینه در مولر اول، با عمق پاکت هفت تا هشت میلی متر و بدون هیچ‌گونه پوسیدگی یا پرکردگی دو طرف فک بودند، به عنوان نمونه مطالعاتی انتخاب شدند. در این بیماران هر فک یک نمونه محسوب می‌گشت پس جمعاً سی نمونه مورد بررسی قرار گرفتند.

میانگین سنی آنها ۳۱ سال تخمین زده شد. بیماران دارای مشکلات سیستمیک از مطالعه حذف گردیدند. نوع پریودنتیت آرام پیش‌رونده بود.

مطالعه به شکل Single blind clinical trial، انجام شد و انتخاب نمونه به صورت نمونه‌گیری آسان بود. به خاطر رعایت مسائل اخلاقی در کاربرد دارو با استادان دانشکده داروسازی کرمان مشورت گردید و با اجازه آنها بکار رفت. در رشته پریودنتیکس تاکنون تتراسیکلین موضعی به صورت فیبر و دهان‌شویه مورد مصرف قرار گرفته است. نحوه انجام تحقیق بدین صورت بود که ابتدا برای بیماران درمان مرحله یک (اتیولوژیک) یعنی جرم‌گیری و برداشت کلیه عوامل محرکه موضعی انجام گرفت. نمونه‌هایی که در مزیال مولرهای اول در دو سمت دهان، دارای پاکت‌هایی با عمق هفت تا هشت میلی‌متر بودند به عنوان گروه‌های آزمایشی انتخاب شدند. اندازه‌گیریها توسط پروب‌های استاندارد موجود در بازار صورت گرفت.

ابتدا قبل از عمل، عمق اولیه یا Base line اندازه‌گیری شد، سپس مسیر و نقطه رفرانس اندازه‌گیری گردید و بعد توسط ایجاد شیار نازکی در لاین انگل مزیبوآکال مولر اول تعیین گردید. سمت‌های شاهد و تجربی، به صورت تصادفی مشخص شد.

به بیماران توسط کارپول لیدوکائین ۲٪ بی‌حسی لازم داده شد و سپس فلپ تغییر یافته ویدمن به عمل آمد، سطوح ریشه‌ها کاملاً جرم‌گیری شد و نهایتاً در سمت تجربی ژل تتراسیکلین ۲٪ و سمت شاهد مایع ژل، به سطح ریشه اضافه گردید. متعاقب جراحی به بیماران فقط مسکن استامینوفن کدئین و سرم فیزیولوژی تجویز شد. بیماران بعد از گذشت چهار تا شش ماه، جهت ثبت عمق ثانویه پاکت مجدداً ویزیت شدند. پس از جمع‌آوری اطلاعات از لحاظ آماری، میانگین و انحراف معیار، پاکت‌های اولیه و ثانویه محاسبه گردید و نهایتاً آزمون درون گروهی Student t-test و آزمون بین‌گروهی Paired t-test به عمل آمد.

### یافته‌ها

پس از محاسبه میانگین و انحراف معیار کاهش عمق پاکت، آزمون درون گروهی و سپس بین‌گروهی، در هر یک از گروه‌های شاهد و تجربی به عمل آمد. میانگین کاهش عمق پاکت بعد از جراحی در گروه شاهد ۲/۲۰ میلی‌متر و در گروه تجربی ۲/۹۳ محاسبه شد (جدول ۱). آزمون درون‌گروهی t-test در هر یک از دو گروه با  $(P < 0/001)$  کاهش عمق پاکت را معنی‌دار ذکر کرد. آزمون بین‌گروهی Paired t-test در گروه‌های تجربی و شاهد، نیز با  $(P < 0/001)$

کاهش عمق پاکت در گروه تجربی را بهتر از گروه شاهد بیان کرد.

جدول ۱- مقایسه میانگین و انحراف معیار کاهش عمق پاکت، بعد از جراحی در گروه‌های تجربی و شاهد در سی نمونه مورد مطالعه

—	کاهش عمق پاکت بعد از جراحی در گروه شاهد	کاهش عمق پاکت بعد از جراحی در گروه تجربی
میانگین	۲/۲۰	۲/۹۳
انحراف معیار	۰/۵۵	۰/۹۱

### بحث

محققان در سالهای اخیر برای کم کردن عوارض دارویی و بالا بردن غلظت درمانی آن به استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های موضعی روی آورده‌اند. تتراسیکلین به دلیل خواص منحصر به فردش (وسیع‌الطیفی، آنتی‌کلاژناز، آماده‌سازی سطح ریشه) در این میان جایگاه خاص دارد. مطالعه حاضر به بررسی تأثیرات ژل تتراسیکلین هیدروکلراید ۲٪ ساخت دانشکده داروسازی کرمان، در درمان جراحی پریودنتیت آرام‌پیش‌رونده پیشرفته، می‌پردازد. نتایج با درجه اطمینان  $P < 0/0001$  کاربرد ژل فوق را قابل ملاحظه تشخیص داد.

مطالعات زیادی در رابطه با تأثیر تتراسیکلین در درمان بیماریهای پریودنتال، چه به صورت سیستمیک یا موضعی صورت گرفته است.

Listgarten در مطالعه خود (۲) تجویز توام تتراسیکلین سیستمیک را با جرم‌گیری و صاف کردن سطح ریشه مؤثر شناخت و آن را توصیه نکرد. در نقد این تحقیق باید بیان کرد که در صورت وجود پاکت‌های عمیق و عدم دسترسی به میکروآرگانیزم‌هایی که در عمق بافت نفوذ کرده‌اند، تجویز سیستمیک این دارو جایگاه خود را دارد، خصوصاً توام با جراحی پریودنتال و درمان پریودنتیت‌های سریع پیش‌رونده، بسیار مؤثر می‌باشد.

مصرف به شکل موضعی تتراسیکلین نیز مورد تحقیق قرار گرفته است، که در زیر مرور می‌گردد.

Silverstin محلول تتراسیکلین را مورد مطالعه قرار داد و تأثیر آن را به همراه جرم‌گیری قابل ملاحظه ندانست (۴). وی در رابطه با این تحقیق بیان داشت که از آنجایی که تتراسیکلین به

شکل محلول است مدت و مقدار دارو در محل، بیشتر از تجویز سیستمیک است ولی به دلیل عدم ماندگاری دارو در پاکت (سطح ریشه و دیواره بافت نرم) تأثیر ضد باکتریال آن زیر سؤال است و نتیجه تحقیق بالا هم مؤید این مورد می‌باشد. البته در هنگام تجویز، تأثیر کوتاه‌مدت آن را خواهیم داشت مثلاً آماده‌سازی سطح ریشه که به علت انتشار در دهان می‌تواند منجر به کاندیدیازیس و تغییر فلور گردد. نهایتاً اینکه تأثیر دارو بر فلورا زیر لثه‌ای نیاز به غلظت کافی، در زمان کافی دارد (۴). تمامی این دلایل نشانگر عدم توانایی تتراسیکلین به شکل محلول، در حذف فلور زیر لثه‌ای می‌باشد. در مطالعه حاضر به دلیل ساختار ژلی آن، دارای ماندگاری خوب و در نتیجه تأثیر قابل ملاحظه بوده است، البته نقش فلپ پرپودنتال و دسترسی خوب جهت حذف عوامل موضعی را نباید نادیده گرفت.

Morissons تأثیر فیبرهای تتراسیکلین را مورد بررسی قرار داده است. فیبرها باعث ماندگاری خوب دارو شده و تأثیر قابل ملاحظه‌ای بر روی فلور میکروبی می‌گذارد (۵). Minabe هم طی تحقیقی تأثیر داروی ماینوسیکلین را برای حذف اندوتوکسین بررسی کرده است (۶). در این دو تحقیق تأثیر دارو در کاهش میکروبی و آماده‌سازی سطح ریشه مورد بررسی قرار گرفته است. آماده‌سازی سطح ریشه توسط گروه تتراسیکلین‌ها بسیار مؤثر و خوب می‌باشد. به طوری که لایه اسمیر حذف شده و احتمال الیاف کلاژن تا حدی باز می‌گردد، پس احتمال بازسازی نسجی را بالا می‌برد. به هر حال نتایج متناقض فراوانی تاکنون، در این رابطه بیان گردید که به احتمال زیاد ناشی از درمان زیادی یا بالعکس درمان ناکافی می‌باشد، لذا نکته بسیار اساسی در این رابطه، پیدا کردن غلظت و زمان مناسب، برای آماده‌سازی سطح ریشه توسط داروی تتراسیکلین و یا اسیدسیتریک می‌باشد که نیاز به تحقیقات مفصل بعدی دارد.

- حالت سومی که از تتراسیکلین‌های موضعی وجود دارد شکل ژلی آن است. Radvar در تحقیقی، تأثیر سه آنتی‌بیوتیک موضعی، ژل مینوسیکلین، فیبر تتراسیکلین ۲۵٪ و ژل مترونیدازول را بررسی کرد (۷). شاخصهای سطح چسبندگی و عمق پاکت در این سه گروه بهتر از حالت شاهد است که فقط جرم‌گیری برای آن انجام شده بود. ولی شاخص خونریزی لثه‌ای تفاوتی نداشت. در واقع در این تحقیق به علت ماندگاری خوب داروها، از تجویز موضعی داروها حمایت می‌کند. نتایج تحقیق حاضر هم این مسئله را تأیید می‌نماید.

- حالت دیگری برای تجویز موضعی تتراسیکلین وجود دارد و آن مصرف توأم با عوامل

رشدی فیبرین، فیبرونکتین است. Trombelli طی تحقیقی این تجویز توأم را بدون تأثیر دانست (۱۰) از لحاظ علمی و نظری، هر دو باید بتوانند در جریان التیام تأثیر مثبت بگذارند ولی به علل ناشناخته‌ای سیستم فیبرین و فیبرونکتین، تاکنون نتوانسته خواسته‌ها را برآورده کند. شاید تداخل دارویی بین آنها پیش می‌آید که تأثیراتشان را خنثی می‌سازد ولی تاکنون دلیل روشنی بیان نشده است.

- تأثیر آنتی‌بیوتیک‌های موضعی بر پرودنتیت‌های سریع پیش‌رونده نیز مورد بررسی قرار گرفته است. Trygre متعاقب جرم‌گیری از دو آنتی‌بیوتیک موضعی مترونیدازول ۲۵٪ و تتراسیکلین استفاده کرد (۱۲)، ولی تجویز آنها را نسبت به گروه شاهد که فقط جرم‌گیری شده بود، بدون تأثیر بیان کرد. علت عدم تأثیر داروهای فوق را احتمالاً باید به عدم دسترسی آنها به باکتری‌هایی که در عمق بافت نفوذ کرده‌اند نسبت داد و به علاوه اینکه در پرودنتیت‌های سریعاً پیش‌رونده عوامل دیگری نظیر اختلال سمان (سمانتوپاتیا) و مسائل اختلال ایمنی نیز دخالت دارند.

- Delazari (۱۴) و همکاران تأثیر تجویز موضعی تتراسیکلین را بر شکل‌گیری شبکه فیبرینی بررسی کردند. تشکیل فیبرین، مرحله مهمی برای بازسازی نسجی است. آنها اعلام کردند که این دارو لایه اسمیر را برمی‌دارد ولی شبکه فیبرینی تشکیل نمی‌شود. در اینجا باید بیان کرد با اینکه تتراسیکلین دارای مزایای فراوانی است و تحقیقات بسیاری دال بر تأثیر مثبت آن دارد ولی نتایج متناقضی که گزارش می‌شود، شاید به دلیل همین ممانعت یعنی تشکیل لخته فیبرینی و دارو درمانی مناسب است که منجر به درمان کم یا زیاد آن شده و نتیجتاً التیام به شکل نامطلوب صورت می‌پذیرد، پس پیشنهاد می‌گردد، در تحقیقات بعدی این مسئله بسیار مورد توجه قرار گیرد.

### نتیجه‌گیری

نتایج نشان داد که ژل تتراسیکلین هیدروکلراید ۲٪، ساخت دانشکده داروسازی کرمان، به عنوان کمک درمانی می‌تواند نتایج درمان جراحی پرودنتال را بهبود بخشد ولی به هر حال با یک مطالعه نمی‌توان قضاوت کرد و مطالعات بیشتری توصیه می‌گردد.

\* \* \*



## REFERENCES

1. Carranza FA, Newman MG. Clinical Periodontology. Saunders: Philadelphia; [S.T], 73, 128, 341, 516, 536.
2. Listgarten M, Lindhe J, Hellden I. Effect of tetracycline and or scaling on human periodontal disease. J Clin Periodontol 1978; 5:246.
3. Goodson JM, et.al. Periodontal disease treatment by local drug delivery. J Periodontal 1985; 56:265.
4. Silverstin L, Bissads N, Manoucherpour M. Clinical and microbiologic effects of local tetracycline irrigation on periodontitis. J Periodontal 1992; 63: 849-53.
5. Morrison SL, Cobb CM, Kazakos GM. Root surface characteristic associated with subgingival placement of monolithic tetracycline - impregnated fiber. J Periodontal 1999; 63: 137.
6. Minabe M, Takevchi K, Kumada H. The effect of root conditioning with minocycline H cl, in removing endotoxin from the roots of periodontally involved teeth. J Periodontal 1994; 65: 387.
7. Radvar M, Pourtaghi N. Comparison of 3 periodontal local antibiotic therapies in persistent periodontal pocket. J Periodontal 1996; 67: 860.
8. Polson AM, et.al. periodontal pocket treatment in beagle dogs, using subgingival docycline from a biodegradable system. J Periodontal 1996; 67: 1176-84.
9. Shapira L, Houry Y, Barak V, Halabi A. Human monocyte response to cementum extracts from periodontally diseased teeth. Effect of conditioning with tetracycline. J Periodontal 1996; 67:689-7.
10. Trombelli L, Scabbia A, Scapolic. Clinical effect of tetracycline demineralization and fibrin-fibronectin sealing system application on healing response following flap debridement surgery. J Periodontal 1996; 67:688-93.

11. Madison J G, Hokeh SD. The effect of different tetracyclines on the dentin root surface of instrumented periodontally involved human teeth. *J Periodontal* 1997; 68: 739-45.
12. Trygve Lie, Georg Brune, Olave E. Boe. Effects of topical metronidazole and tetracycline in treatment of adult periodontitis. *J Periodontal* 1998; 69:819-27.
13. Nicholas A, Zimmerman Gy, Wikesyo Ume. Clinical and antimicrobial effect of Single episode of subgingival irrigation with tetracycline Hcl or chlorhexidine in deep periodontal pockets. *J Clin periodontal* 1998; 25:794-800.
14. Delazari FMC, Gerlach Joly. Scaning electron microscopy study of the effect of tetracycline Hcl. on smear layer remokal and fibrin network formation. *Br Dent J* 1999; 10 (2): 81-7.
15. Taechaprasertvittaya C, et al. Intrapocket irrigation with tetracycline hcl solution. Part 1: clinical effects. *J Dent Ass Thai* 1999; 49: 351-60.
16. Taechaprasertvittaya C, Chotichanapibal B. Intrapocket irrigation with tetracycline Hcl solution. Part II: Microbiological effects. *J Dent Assoc Thai* 1999; 361-80.

\* \* \*