

مقایسه اثر داکسی‌سایکلین ۲۰ میلی‌گرمی و دارونما در درمان پریودنتیت مزمن متعاقب جرم‌گیری و صاف کردن سطح ریشه

دکتر علی اکبر خوشخونزاد⁺ - دکتر سید حسین محسنی صالحی منفرد^{**} - دکتر حمیدرضا حسنجانی روشن^{***}
دانشیار گروه آموزشی پریودنتیکس، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران
^{**} استادیار گروه آموزشی پریودنتیکس، دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران
^{***} پریودنتیست

Title: A comparison on the effect of 20mg Doxycycline versus placebo in the treatment of chronic periodontitis following scaling and root planning (SRP)

Authors: Khoshkhoonejad AK. Associate Professor*, Mohseni Salehi Monfared SH. Assistant Professor*, Hassanjani Roshan HR. Periodontist

Address: *Dept. of Periodontics, Faculty of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences

Statement of Problem: Chronic periodontitis is one of the most prevalent periodontal diseases in the world which may be treated through surgical or non-surgical approaches.

Purpose: The aim of this study was to compare the efficacy of Doxycycline and placebo following SRP in non-surgical treatment of chronic periodontitis.

Materials and Methods: This double blind interventional study was conducted on patients attended to the periodontology department of Tehran faculty of dentistry from 2002 to 2003. After SRP, 22 cases and 23 controls were received Doxycycline and placebo, 20 mg twice a day for 3 months, respectively. Bleeding on probing (BOP), pocket depth (PD) ≤ 6 mm and ≥ 7 mm, and also clinical attachment level (CAL) ≤ 6 mm and ≥ 7 mm in cases and controls after 3 and 6 months were compared by student t-test.

Results: BOP after 3 and 6 months in Doxycycline recipients following SRP were significantly lower than in placebo recipients ($P=0.007$ and $P=0.045$ respectively). $PD \leq 6$ mm, $PD \geq 7$ mm, $CAL \leq 6$ mm and $CAL \geq 7$ mm in 3 and 6 months after SRP in cases were much lower than controls.

Conclusion: This study showed that the administration of Doxycycline for 3 months after SRP resulted in improvement of clinical indices as compared with SRP alone. Therefore, Doxycycline administration is recommended for chronic periodontitis treatment after SRP.

Key words: Chronic periodontitis; SRP; Doxycycline; Subantimicrobial dose

Journal of Dentistry. Tehran University of Medical Sciences (Vol. 17; No.1; 2004)

⁺مؤلف مسؤول: دکتر علی اکبر خوشخونزاد، تهران - خیابان انقلاب اسلامی - دانشگاه علوم پزشکی تهران - دانشکده دندانپزشکی - گروه آموزشی پریودنتیکس تلفن: ۶۱۱۲۴۲۴
دورنما: ۶۴۰۱۱۳۲

چکیده

بیان مسأله: پرپودنتیت مزمن از شایعترین بیماریهای پرپودنتال در جهان است که با استفاده از روشهای جراحی و غیرجراحی درمان می‌شود. **هدف:** مطالعه حاضر با هدف مقایسه تأثیر داکسی‌سایکلین و دارونما بعد از انجام جرمگیری و صاف کردن سطح ریشه (SRP: Scaling & Root Planning) در پرپودنتیت مزمن به روش غیر جراحی انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه مداخله‌ای دو سویه کور، بیماران مراجعه‌کننده به بخش پرپو دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران مورد بررسی قرار گرفتند. بعد از انجام SRP برای ۲۲ بیمار به طور تصادفی داکسی‌سایکلین ۲۰ میلی‌گرمی دو بار در روز به مدت ۳ ماه و برای ۲۳ بیمار با همان روش دارونما تجویز گردید. شاخصهای مورد بررسی خونریزی حین پروب کردن (BOP)، پاکت‌های کمتر یا مساوی ۶ میلی‌متر، پاکت‌های بیشتر یا مساوی ۷ میلی‌متر و چسبندگی کلینیکی در ۲ گروه کمتر از ۶ و بیشتر از ۷ میلی‌متر بود. دو گروه پس از ۳ و ۶ ماه با استفاده از آزمون t با هم مقایسه شدند.

یافته‌ها: میزان خونریزی در حین پروب کردن در گروه مورد و به دنبال SRP پس از ۳ ماه (P=۰/۰۰۷) و ۶ ماه (P=۰/۰۴۵) نسبت به گروه شاهد کاهش بیشتری داشت. کاهش عمق پاکت (PD) در هر گروه کمتر از ۶ و بیشتر از ۷ میلی‌متر نسبت به گروه مورد کاهش قابل توجهی داشت (P<۰/۰۵). در مورد چسبندگی کلینیکی (CAL) نیز مقایسه دو گروه کمتر از ۶ و بیش از ۷ میلی‌متر بعد از ۳ ماه (P=۰/۱۱) و ۶ ماه (P=۰/۰۳۵) با برتری گروه مورد همراه بود.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که تجویز داکسی‌سایکلین بعد از SRP به مدت ۳ ماه در بهبود شاخصهای کلینیکی اثرات بسیار بهتری نسبت به SRP بدون تجویز این دارو دارد. پیشنهاد می‌شود داکسی‌سایکلین برای درمان پرپودنتیت مزمن بعد از SRP تجویز شود.

کلید واژه‌ها پرپودنتیت مزمن؛ SRP؛ داکسی‌سایکلین؛ دوز ساب آنتی‌میکروبیال

مجله دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران (دوره ۱۷، شماره ۱، سال ۱۳۸۳)

مقدمه

اپی‌تلیالی و اندوتلیالی) و باکتری‌ها به طور مستقیم باعث تخریب بافت نرم پرپودنتال می‌شوند و بر تحلیل پاتولوژیک استخوان آلوئول تأثیر می‌گذارند و اغلب کلاژنازهای تولیدشده در پرپودنتیت مزمن ناشی از لکوسیت‌های PMN می‌باشند، پژوهشگران سعی کرده‌اند تا با استفاده از دارو و کنترل این آنزیم‌ها، این بیماری را به شیوه غیر جراحی درمان نمایند (۳،۴).

یکی از روشهای اخیر در درمان غیرجراحی، استفاده از داکسی‌سایکلین ۲۰ میلی‌گرمی با عنوان Periostat است که باعث مهار کلاژنازها^۱ بخصوص کلاژناز ناشی از لکوسیت‌های PMNs می‌شود (۵، ۷، ۶). این دارو علاوه بر مهار کلاژناز، از تحلیل استخوان جلوگیری می‌کند و از سویی دیگر با کاهش آماس سرکوب استئوکلاست‌ها و فعال نمودن

پرپودنتیت مزمن از شایعترین بیماریهای پرپودنتالی است که عوامل محرک موضعی و پاسخهای ایمنی و التهابی میزبان در ایجاد آن نقش اساسی دارند؛ این بیماری در نهایت منجر به از دست رفتن چسبندگی دندان می‌گردد (۱).

شیوع این بیماری حتی در کشورهای پیشرفته جهان مانند آمریکا بسیار بالا می‌باشد؛ به نحوی که تقریباً یک‌سوم افراد بالای ۳۰ سال در آن جوامع مبتلا به این بیماری می‌باشند (۱)؛ شیوع آن در کشورهای جهان سوم به علت مشکلات اقتصادی و فرهنگی به مراتب بیشتر است و در حال حاضر با درمانهای جراحی و غیرجراحی کنترل می‌گردد (۲).

از آنجا که در شرایط آماسی و عفونت، کلاژنازهای مترشحه از سلول‌های میزبان (نظیر لکوسیت‌های PMN ماکروفاژ، فیبروبلاست، سلول‌های استخوان، سلول‌های

¹ Matrix Metalloproteinase: MMPs

برای تمامی بیماران مسائل مربوط به مطالعه به‌طور کامل توضیح داده شد و از آنها رضایت‌نامه‌کتبی دریافت گردید. بیماران برای ورود به این مطالعه از نظر نوع جنس، محدودیتی نداشتند؛ سایر معیارهای ورود شامل موارد زیر بود:

- دارا بودن سنی بین ۳۰ تا ۷۵ سال
- وجود پریدونتیت مزمن (عمق پاکت بین ۹-۵ میلی‌متر و خونریزی هنگام پروب (BOP) در حداقل ۲ ناحیه دندانی در هر نیم فک)
- موافقت بیمار
- نبودن در دوران بارداری و یا شیردهی
- نداشتن شرایط پزشکی جدی و مزمن (مثل دیابت ملیتوس، بیماری کبدی و کلیوی و ...)
- نداشتن پروفیلاکسی دندانی یا درمان‌های پریدونتالی در ۳ ماه گذشته

- عدم نیاز به پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی در شروع عمل
- عدم استفاده از سایر آنتی‌بیوتیک‌ها (غیر از گروه تتراسیکلین) در حداقل ۶ هفته گذشته
- عدم استفاده از گروه تتراسیکلین در ۳ ماه قبل و عدم ازدیاد حساسیت نسبت به آن
- عدم استعمال دخانیات

برای انجام SRP از وسایل دستی و وسایل اولتراسونیک (کویترون) و برای SRP در نواحی با دسترسی اندک، از بی‌حسی موضعی با لیدوکائین استفاده شد. بعد از آن بیماران به‌طور تصادفی، به دو گروه ۲۲ و ۲۳ نفری تقسیم شدند و درمان هر گروه به صورت دو سویه‌کور با داکسی‌سایکلین ۲۰ میلی‌گرمی یا دارونما آغاز شد. این داروها ۲ بار در روز و به مدت ۳ ماه تجویز شد.

به منظور حسن اجرای مطالعه و کنترل رعایت مسائل بهداشتی و نیز مصرف دارو، بیماران هر ۱۵ روز معاینه شدند و ضمن ثبت پلاک ایندکس، داروی ۱۵ روز بعد به آنها تحویل گردید. بعد از ۳ و ۶ ماه نیز متغیرهای مورد نظر شامل عمق

فیروبلاست‌ها، به بازسازی بافت‌های پریدونتال کمک می‌نماید (۸). در سال‌های اخیر محققان بسیاری از این دارو متعاقب Scaling & Root Planning (SRP) در درمان پریدونتیت مزمن استفاده کرده‌اند که همواره نتایج مطلوبی از جمله کاهش خونریزی در حین پروب کردن، کاهش عمق پاکت و ایجاد چسبندگی جدید در طی ۳، ۶ و ۹ ماه بعد دست یافتند (۱۱،۱۰،۹،۷).

با توجه به این که مطالعه‌ای درباره اثر داکسی‌سایکلین متعاقب SRP در داخل کشور انجام نشده بود، مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثر داکسی‌سایکلین ۲۰ میلی‌گرمی (با نام تجاری Periostat) و دارونما در بیماران مبتلا به پریدونتیت مزمن متعاقب SRP انجام گردید.

روش بررسی

این مطالعه به روش کار آزمایی بالینی و دو سویه کور در بیماران مبتلا به پریدونتیت مزمن در طی سال‌های ۸۱-۸۲ در دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد. از آنجا که داروی مصرفی با دوز ۲۰ میلی‌گرم در بازار ایران موجود نبود و تولید آن نیز با محدودیت همراه بود؛ بنابراین ابتدا کپسول داکسی‌سایکلین ۲۰ میلی‌گرمی ساخته شد و در دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران از نظر کیفی آزمایش و ارزیابی گردید و وجود میزان ۲۰ میلی‌گرم ماده مؤثر در آن مورد تأیید قرار گرفت؛ سپس ۴۵ نفر از بیماران مبتلا به پریدونتیت مزمن (که دارای شرایط ورود به مطالعه بودند) از بین مراجعه‌کنندگان به بخش پریدونتیکس دانشکده بر اساس یافته‌های تشخیصی (رادیوگرافی، عوامل محرک موضعی فراوان، سن و ...) انتخاب شدند. در نهایت اطلاعات مربوط به ۲۲ بیمار با متوسط سنی $41/68 \pm 4/34$ به عنوان گروه مورد و ۲۳ بیمار با متوسط سنی $41/7 \pm 5/41$ به عنوان شاهد که به ترتیب داکسی‌سایکلین و دارونما (با شکل مشابه داروی اصلی) دریافت کرده بودند، مقایسه گردید.

یکسان بود ($P=0/077$)؛ در این موارد نیز ۳ و ۶ ماه پس از تجویز دارو گروه مورد نسبت به گروه شاهد برتری داشت ($P=0/0001$) (نمودار ۲).

میانگین پاکت در موارد با عمق $\geq 7\text{mm}$ در هر دو گروه پس از SRP یکسان بود ($P=0/215$)؛ پس از ۳ و ۶ ماه پس از تجویز دارو گروه مورد نسبت به شاهد کاهش بیشتری نشان داد ($P=0/0001$) (نمودار ۳).

از نظر CAL، گروهی که $CAL \leq 6\text{mm}$ بود، وضعیت در ۲ هفته پس از SRP در دو گروه مشابه بود ($P=0/099$)؛ اما ۳ و ۶ ماه بعد از تجویز دارو، شرایط گروه مورد بهتر از شاهد بود ($P=0/002$) و در مورد $CAL \geq 7\text{mm}$ نیز ۲ هفته بعد از SRP وضعیت در دو گروه یکسان ($P=0/921$) بود؛ اما ۳ ماه بعد از گرفتن دارو ($P=0/011$) و ۶ ماه بعد ($P=0/035$) وضعیت گروه مورد بهتر از گروه شاهد بود.

بحث و نتیجه گیری

در بررسی حاضر، انجام SRP در مدت کوتاهی باعث کاهش قابل توجهی در میزان BOP و کاهش PD و افزایش CAL در هر دو گروه شد.

درمانهای غیر جراحی به عنوان روش درمانی اساسی از ۳-۴ هزار سال قبل در نوشتجات قدیمی مصر ذکر شده است. مطالعه Cobb این شیوه درمانی (SRP) را به عنوان استاندارد طلایی مطرح کرده است (۱۲). مطالعه حاضر نیز مؤید فواید بی‌شمار این شیوه درمانی در کنترل شاخصهای کلینیکی بیماری پریودنتیت مزمن است.

در این بررسی، بعد از تجویز داکسی‌سایکلین ۲۰ میلیگرمی، کاهش قابل ملاحظه‌ای بعد از ۳ و ۶ ماه در BOP، در هر دو گروه $PD \leq 6\text{mm}$ ، $PD \geq 7\text{mm}$ ، و هر دو گروه $CAL \leq 6\text{mm}$ و $CAL \geq 7\text{mm}$ نسبت به گروه شاهد نشان داد. نتایج مطالعات Ciancio و Ashley (۷)، Ashley (۹)، Caton (۱۰) نیز مشابه نتایج مطالعه حاضر بوده است.

پاکت (PD)، خونریزی هنگام پروب (BOP) و سطح چسبندگی کلینیکی (CAL) مجدداً ارزیابی و در فرمهای خاص ثبت شدند. لازم به ذکر است که تمامی این اندازه‌گیریها توسط یک نفر انجام شد.

در مورد متغیر عمق پاکت، تعداد پاکت‌های با عمق ۳ تا ۶ میلیمتر ($PD \leq 6$) و بیش از ۷ میلیمتر ($PD \geq 7$) شمارش گردید. این عمل در مورد متغیر سطح چسبندگی کلینیکی نیز انجام شد؛ همچنین نتایج به تفکیک در گروههای $PD \geq 7$ ، $PD \leq 6$ ، $CAL \geq 7$ و $CAL \leq 6$ نیز مورد بررسی قرار گرفت تا اثر دارو در هر یک از این موارد مشخص گردد. اطلاعات به دست آمده با استفاده از آزمون t مورد تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه ۲۲ بیمار در گروه مورد و ۲۳ بیمار در گروه شاهد مورد ارزیابی و مقایسه قرار گرفتند. میانگین سنی این دو گروه یکسان بود. میانگین BOP، $PD \leq 6\text{mm}$ ، $PD \geq 7\text{mm}$ ، $CAL \leq 6\text{mm}$ و $CAL \geq 7\text{mm}$ نیز در دو گروه مورد بررسی قبل از عمل یکسان بود ($P > 0/05$).

بعد از انجام SRP و تجویز داکسی‌سایکلین در گروه مورد، میانگین BOP، $PD \leq 6\text{mm}$ ، $PD \geq 7\text{mm}$ ، $CAL \leq 6\text{mm}$ و $CAL \geq 7\text{mm}$ در مقیاسهای مختلف در طی ۳ و ۶ ماه اختلاف معنی‌داری را از نظر آماری با گروه شاهد نشان داد.

دو هفته پس از SRP میانگین BOP دو گروه یکسان بود ($P=0/455$) ولی ۳ ماه پس از تجویز دارو، BOP در گروه مورد نسبت به گروه شاهد کاهش بیشتری نشان داد ($P=0/007$)؛ همچنین پس از ۶ ماه نیز BOP در گروه مورد، کاهش بارزی داشت ($P=0/045$)؛ به عبارت دیگر دارو اثر واضحی داشته است (نمودار ۱)؛ اما میانگین PD ۲ هفته پس از SRP، در پاکت‌های با عمق $P \leq 6\text{mm}$ در هر دو گروه

در مطالعه حاضر و سایر مطالعات مشابه، هر چند تجویز ۳ ماهه داکسی‌سایکلین ۲۰ میلی‌گرمی برای دو بار در روز، بعد از ۳ و ۶ ماه، بسیاری از شاخصهای کلینیکی را در بیماران مبتلا به پریودنتیت مزمن بهبود بخشید، ولی تشویش همیشگی که برای استفاده طولانی مدت و دوز پایین مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها وجود دارد این است که آیا این شیوه درمانی باعث ایجاد باکتری‌های مقاوم نسبت به آن آنتی‌بیوتیک نمی‌گردد؟

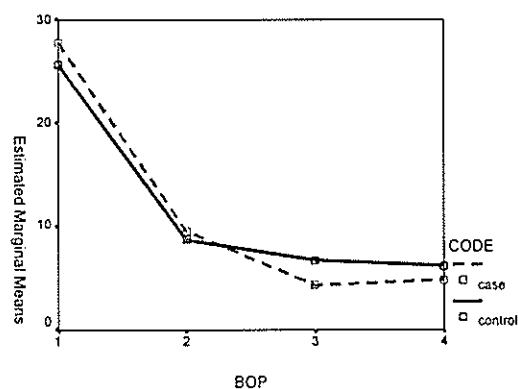
مطالعه Caton و همکاران و Thomas و همکاران نشان داد که دوز ۲۰ میلی‌گرمی داکسی‌سایکلین دوبار در روز (با نام تجارتي Periostat) باعث ایجاد باکتری‌های مقاوم نمی‌گردد (۱۱، ۱۳).

نگرانی دیگری که در مورد این شیوه درمانی مطرح می‌باشد، این است که آیا داکسی‌سایکلین ۲۰ میلی‌گرمی باعث تغییر در میکروفلورای طبیعی دهان نمی‌گردد؟

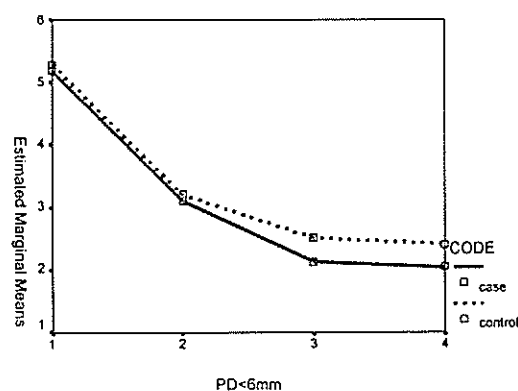
مطالعه Ciancio و Ashley (۷)، Ashely (۹)، Caton (۱۱) و Walker و همکاران (۱۴) نشان داد که تجویز این دارو هیچ‌گونه تغییری در میکروفلورای لثه‌ای ایجاد نمی‌نماید.

گرچه برخی مطالعات دیگر نشان داد که بهبود شاخصهای کلینیکی حتی ۹ ماه بعد از تجویز دارو پایدار می‌ماند (۲)؛ با توجه به این که مطالعات انجام شده در کشورهای مرفعی از نظر فرهنگی و اقتصادی، انجام شده است، آیا این شیوه درمانی در کشور ما که بیشتر بیماران مبتلا به این بیماری از نظر فرهنگی و اقتصادی با آن جامعه متفاوتند، می‌تواند تأثیرات طولانی مدت داشته باشد؟ پاسخ به این سؤال نیاز به بررسیهای بیشتری دارد.

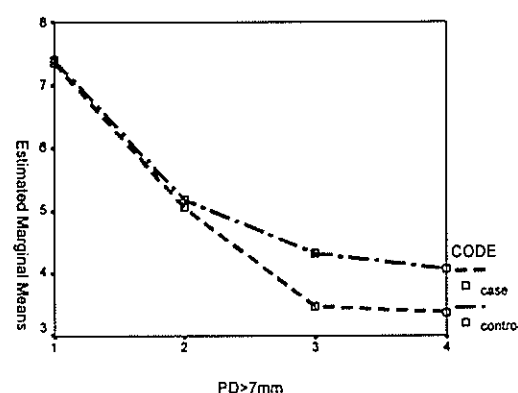
یکی از تأثیرات مهم داکسی‌سایکلین در کنترل بیماری پریودنتیت مزمن، مهار MMPs می‌باشد (۵)؛ هرچند در بیماری پریودنتیت مزمن، اغلب MMPs ترشح شده، ناشی از لکوسیت‌های PMN می‌باشد و داکسی‌سایکلین نیز باعث مهار این MMP می‌شود (۳، ۴) با این حال مطالعه Grenier و همکاران نشان داد که این دارو پتانسیل مهار پروتئینازهای



نمودار ۱- مقایسه تغییرات میزان BOP در گروه مورد و شاهد در مراحل مختلف درمان



نمودار ۲- مقایسه PD ≤ 6 mm در گروه مورد و شاهد در مراحل مختلف درمان



نمودار ۳- مقایسه تغییرات PD ≥ 7 mm در گروه مورد و شاهد در مراحل مختلف درمان

توجه به وضعیت بهداشتی بیماران به این وضعیت (بخصوص در پاکت‌های عمیق) اطمینان کرد؟
 گرچه SDD باعث بهبودی قابل توجه در شاخصهای کلینیکی بیماران مبتلا به پریودنتیت مزمن می‌گردد، ولی باید اذعان نمود که مهمترین عامل علاوه بر درمانهای کمکی، بیمار محوری در درمان، یا به عبارت دیگر ایجاد باور بهداشتی در آنان می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه با همکاری مرکز تحقیقات دندانپزشکی دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران به انجام رسیده است که بدین وسیله از مسؤولین و همکاران مرکز تشکر و قدردانی می‌گردد.
 همچنین از سرکار خانم دکتر لینا ملکومیان، آقای دکتر محمود گلشنی، کارکنان آزمایشگاه دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران و بخش پریو دانشکده دندانپزشکی که در انجام این تحقیق همکاری داشته‌اند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

باکتری‌های پاتوژن در پریودنشیوم را نیز دارا می‌باشد (۱۵).
 این مطالعه و سایر مطالعات مشابه در این مورد، بهبودی قابل توجهی را در شاخصهای کلینیکی در بیماری پریودنتیت مزمن، بخصوص در کسب CAL نشان داد؛ Ashly با استفاده از ارزیابی Subtraction Radiography نشان داد که از دست رفتن ارتفاع استخوان آلوئول متعاقب استفاده از Sub Antibacterial Dose Doxycycline (SDD) در مقایسه با پلاسبو متوقف می‌گردد (۹)؛ همچنین این دارو باعث تحریک استئوبلاست‌ها و سرکوب استئوکلاست‌ها می‌شود (۸)؛ ولی آیا چسبندگی بدست آمده یک چسبندگی جدید است؟ به عبارت دیگر آیا سمان، الیاف PDL و یا استخوان جدید تشکیل شده است؟ و یا در دراز مدت این پدیده به وقوع می‌پیوندد؟ در این صورت میزان آن چقدر است؟ و آیا می‌توان این شیوه درمانی را در تمام ضایعات استخوانی که در این بیماری به وقوع می‌پیوندد، بکار برد؟ یا این که چسبندگی به دست آمده یک Long Junctional Epithelium (LJE) است؟ هر چند گزارش شده است که یک LJE همراه با بهداشت دقیق بیمار و حذف BOP، می‌تواند همانند یک چسبندگی واقعی بافت همبند عمل کند (۱۶)؛ ولی آیا می‌توان در جامعه ما نیز با

منابع:

- 1-Nagy RJ, Novak MJ. Chronic Periodontitis. In: Newman MG, Takei HH, Carranza FA. Carranza's Clinical Periodontology. 9th ed. Philadelphia; WB Saunders; 2002: 398-402.
- 2-Caton JG, Ciancio SG, Blieden TM, Bradshaw M, Crout RJ, Hefti AF, et al. Subantimicrobial dose doxycycline as an adjunctive to scaling and root planning: Post-treatment effect. J Clin Periodontol 2001 Aug; 28 (8): 782-89.
- 3-Reynolds JJ, Meikle MC. Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. Periodontol 2000; 1997 Jun; 14: 226-38.
- 4-Ryan ME, Golub LM. Modulation of matrix metalloproteinase activities in periodontitis as a treatment stratgy. Periodontol 2000. 2000; 24: 226-38.
- 5- Golub LM, Sorsa T, Lee HM, Ciancio S, Sorbi D, Ramamurthy NS, et al. Doxycycline inhibits neutrophil (PMN)-type matrix metalloproteinases in human adult periodontitis gingiva. J Clin Periodontol 1995 Feb; 22 (2): 100-9.
- 6- Golub LM, Lee HM, Ryan ME, Giannobile WW, Payne J, Sorsa T. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms. Adv Dent Res 1998 Nov; 12 (2): 12-26.
- 7-Ciancio S, Ashley RA. Safety and efficacy of sub-antimicrobial dose doxycycline therapy in patients with adult periodontitis. Adv Dent Res 1998 Nov; 12 (2): 27-31.

- 8-Chang CY, Yamada S. Evaluation of the regenerative effect of a 25% doxycycline- loaded biodegradable membrane for guided tissue regeneration. *J Periodontol* 2000 Jul; 71 (7): 1086-93.
- 9-Ashley RA. Clinical trials of a matrix metalloproteinase inhibitor in human periodontal disease. SDD Clinical research team. *Ann N Y Acad Sci* 1999 Jun; 878: 335-46.
- 10-Caton JG. Evaluation of periostat for patient management. *Compend Contin Educ Dent* 1999 May; 20 (5): 451-6, 458-60, 462; quiz 463.
- 11-Caton JG, Ciancio SG, Blieden TM, Bradshaw M, Crout RJ, Hefri AF, et al. Treatment with subantimicrobial dose doxycycline improves the efficacy of scaling and root planning in patient with adult periodontitis. *J Periodontol* 2000 Apr; 71 (4): 521-32.
- 12-Cobb CM. Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planning. *J Clin Periodontol* 2002 May; 29 Supple 2: 6-16.
- 13-Thomas J, Walker C, Bradshaw M. Long-term use of subantimicrobial dose doxycycline dose not lead to changes in antimicrobial susceptibility. *J Periodontol* 2000 Sep; 71 (9): 1472-83.
- 14-Walker C, Thomas J, Nango S. Long term treatment with subantimicrobial dose of doxycycline exert no antibacterial effect on the subgingival microflora associated with adult periodontitis. *J Periodontol* 2000 Sept; 71 (9): 1465-71.
- 15-Grenier D, Plamondon P, Sorsa T, Lee HM, McNamara T. Inhibition of proteolytic, serpinolytic, and progelatinase-B activation activities of periodontopathogens by doxycycline and the non-antimicrobial chemically modified tetracycline derivatives. *J Periodontol* 2002 Jan; 73 (1): 79-85.
- 16- Beaumont RH, O'leary TJ, Kafrawy AH. Relative resistance of long junctional epithelial adhesions and connective tissue attachments to plaque-induced inflammation. *J Periodontol* 1984; 55:213.