
Evaluación clínica comparativa del tratamiento de la Periodontitis moderada o severa con y sin aplicación local de Tetraciclina (HCL)*

CLAUDIA MARIA ECHEVERRI**, ADRIANA ESCANDON BAQUERO***, FABIO BECERRA SANTOS****

Echeverri E. Claudia M. y otros "Evaluación clínica comparativa del tratamiento de la Periodontitis Moderada o severa con o sin aplicación local de Tetraciclina (HCL)", Rev. Fac. Odont. Univ. Ant. 7 (2): 52-58, 1996.

Echeverri E. Claudia M. et al. "Comparative Clinical Evaluation of treatment of the Moderate or severe periodontitis with and without topical application of Tetracycline (HCL), Rev. Fac. Odont. Univ. Ant. 7 (2): 52-58, 1996.

RESUMEN

Este reporte compara una técnica inductiva para el tratamiento quirúrgico de la Periodontitis Moderada o Severa con una técnica similar realizada en el lado contralateral, pero en la cual se pincela localmente Tetraciclina HCL (Clorhidrato de Tetraciclina), sobre las raíces instrumentadas.

Se trabajó con un grupo de 10 pacientes, entre 28 y 50 años, (edad promedio 34 años), se tomaron medidas biométricas: Índice de placa, Índice gingival, porcentaje de hemorragia y nivel clínico de unión. Se les realizaron curetajes a colgajo con y sin aplicación tópica de Tetraciclina HCL (por sextantes al azar). Estos datos fueron registrados inicialmente y a los 12 meses respectivamente.

Estadísticamente los datos fueron analizados con base en la prueba de la mediana combinada, utilizando como estadígrafo El Chi-cuadrado.

Los resultados muestran que entre los cero y doce meses hubo diferencias significativas entre grupo control y experimental para los índices de placa, gingival y el porcentaje de hemorragia sin poder determinar la tendencia hacia un grupo favorecido, por presentar probabilidades asociadas con igual magnitud en ambos grupos.

En los niveles clínicos de unión de la región mesial, los resultados mostraron diferencia significativa entre ambos grupos objeto de estudio, siendo esta más significativa en el grupo experimental por tener una probabilidad asociada más baja. En la región distal las diferencias dentro del grupo control no resultaron significativas, sin embargo, dentro del grupo experimental sí lo fueron. Los cambios en los niveles clínicos de unión en la región media no resultaron significativos dentro de cada grupo estudiado.

Los resultados analizados sugieren una tendencia a obtener una ganancia en el nivel clínico de unión con el tiempo, en el grupo control y en el experimental, con una diferencia ligeramente favorable al grupo experimental, aunque estadísticamente no significativa.

ABSTRACT

This report compares an inductive technique for the surgical treatment of moderate or severe periodontitis with a similar technique, performed on the opposite side, where a topical application of Tetracycline (HCL) is used, over instrumented roots.

* Este artículo es el resultado de una investigación realizada como requisito parcial para optar el título de Especialista en Odontología Integral del Adulto de las dos primeras autoras. Financiado por el Centro de Investigaciones Odontológicas.

** Odontóloga, Especialista en Odontología Integral del Adulto, Profesora de cátedra Facultad de Odontología, Universidad de Antioquia.

*** Odontóloga, Especialista en Odontología Integral del Adulto, Profesora de cátedra Facultad de Odontología, Universidad de Antioquia.

**** Odontólogo Periodoncista, Profesor Titular, Facultad de Odontología, Universidad de Antioquia.

This research were on ten patients between 28 and 50 years of age, (mean age: 34 years) and the following biometric measures were taken: plaque index, gingival index, percentage of bleeding and clinical attachment level. Flap curettage with or without topical application of tetracycline (HCL) were done on random sextants. This were registrated on baseline and 12 months.

Statically data were analized based in the proof of combined median using as an statistics the square chi.

The results showed that between 0 and 12 months there were significant differencies between test (T.G.) and control (C.G.) groups, for plaque index (P.I.) gingival index (G.I.) and percentage of bleeding (%B), without a tendencie to any group, because the probabilities are equal to both.

On clinical attachment level (C.A.L.) in the mesial region the results showed significant difference between both groups but that difference is favorable to the T.G. since the associated probability is smaller. Distal region showed difference statically significant to the T.G. but not to the C.G. Changes on C.A.L. in the medium region were no stadistically significant to any group.

Analized data suggest a tendencie to obtain a gain in C.A.L. thorough time on the T.G. and C.G. with a light favorable difference to the T.G., although not statistically significant.

Palabras claves: Cirugía a colgajo, Clorhidrato de Tetraciclina, Aplicación tópica, Nivel clínico de unión

Key words: Flap surgery, Tetracycline hydrochloride, Topical application, Clinical attachment level

INTRODUCCION

Es ampliamente aceptado por la comunidad científica que la enfermedad periodontal no puede ocurrir sin bacterias y que las diferentes especies de bacterias están asociadas a la salud, a la gingivitis y a varias formas de periodontitis. Además, la eliminación de aquellas bacterias implicadas en la etiología de la enfermedad periodontal, resulta en la resolución de la inflamación y en el mejoramiento del estado periodontal (1).

La enfermedad periodontal es una infección que puede ser prevenida mediante el uso de agentes antimicrobianos (2). La clínica y los investigadores en periodoncia han sugerido que la enfermedad periodontal puede responder a la terapia antibiótica, y varios antibióticos usados en forma tópica o sistémica han sido propuestos para su prevención y tratamiento. La racionalización para el uso de los antibióticos en el manejo de la enfermedad periodontal se basa en el concepto de que la causa primaria de la enfermedad es de origen bacteriano (2).

La terapia no quirúrgica mejora las condiciones de los pacientes afectados por gingivitis y periodontitis y se puede realizar en combinación con una terapia antibiótica sistémica para restablecer la salud periodontal. La terapia quirúrgica puede realizarse también con dicha combinación intentando cumplir funciones para obtener una nueva inserción (1, 2, 3,4).

Actualmente, la periodoncia se interesa por el uso de agentes antibacterianos para el tratamiento de la enfermedad periodontal no sólo con fines clínicos

sino también microbiológicos. Con tal objetivo los antibióticos más utilizados en conjunción con la terapia periodontal son las tetraciclinas y el metrohidazol. Estos se pueden concentrar en el fluido crevicular después de administrarse sistémicamente o también después de su aplicación tópica, facilitando la inserción de nuevas fibras de tejido conectivo, perdidas por la acción de la enfermedad (5,6).

El clorhidrato de tetraciclina posee características antimicrobianas y de desmineralización que permiten crear un acondicionamiento de la superficie dental radicular que detoxifica esta superficie permitiendo la adherencia de fibroblastos y la inserción de nuevas fibras (5, 6,7).

Independiente de su actividad antibacteriana las tetraciclinas también presentan propiedades farmacológicas con gran significancia en el manejo de enfermedades periodontales, éstas incluyen inhibición de colagenasa, inhibición de resorción ósea, características antiinflamatorias y su habilidad para promover la adhesión de fibroblastos y tejido conectivo a las superficies radiculares. Además, tiene la capacidad de liberarse lentamente de la superficie radicular y a este fenómeno se le conoce como sustantividad. Las tetraciclinas tienen propiedades no antimicrobianas que son reguladas por la respuesta del huésped. Las moléculas de tetraciclina químicamente modificadas (TQMs) inhiben la actividad extracelular de las colagenasas de los neutrófilos y los osteoblastos. La actividad de las metaloproteínas de matriz es crucial en la destrucción del colágeno, puesto que las tetraciclinas

inhiben la función del osteoclasto, reducen la actividad de la colagenasa gingival y la destrucción periodontal en ratas diabéticas infectadas con *porfiriomona gingivalis*. Las TQMs no se asocian con la aparición de microorganismos resistentes (8,12).

Las tetraciclinas y las TQMs tienen gran potencial terapéutico por su capacidad de inhibir tanto la actividad de las metaloproteinasas de matriz como también la función del osteoclasto previniendo de esta manera la degradación del tejido conectivo óseo en enfermedades periodontales y artríticas (8,9).

Las tetraciclinas semisintéticas, doxiciclina y minociclina son más potentes que el clorhidrato de tetraciclina (9). Se ha postulado que la gran efectividad de la doxiciclina es debida a una unión fuerte de cationes de Zinc al sitio activo de la enzima.-

En el metabolismo óseo la colagenasa es sintetizada y secretada por osteoblastos en respuesta a hormonas calcitrópicas (ejemplo hormona paratiroidea), factores de crecimiento y citoquinas (ejemplo interleukina 1) (10).

La gelatinasa o colagenasa secretada por el osteoblasto puede degradar la barrera de colágeno no mineralizado o tejido osteoide creando una vía para que los osteoclastos alcancen la capa no mineralizada de hueso uniéndose vía integrina e iniciando la resorción (11).

Las TQMs pueden ser más potentes que las moléculas de tetraciclina para inhibir la resorción ósea pero se requieren más investigaciones que aclaren los mecanismos para la acción de la tetraciclina sobre el hueso (8,9).

Existen pocas investigaciones en humanos que evalúen la efectividad de la tetraciclina para mejorar parámetros clínicos tales como los niveles clínicos de unión, índices de placa y gingival y porcentaje de hemorragia, aplicando tópicamente la droga sobre las superficies instrumentadas en cirugía a colgajo (12,16,17).

El propósito de esta investigación es comparar el tratamiento quirúrgico (cirugía a colgajo) de la periodontitis moderada o severa con una técnica similar realizada en el lado contralateral pero en la cual se se pincela localmente clorhidrato de tetraciclina.

MATERIALES Y METODOS

Se seleccionaron diez pacientes entre los 28 y 50 años, cuya edad promedio fue de 34 años, 6 hombres y 4 mujeres, con periodontitis generalizada moderada o severa y con pérdida ósea visible radiográficamente. Se trabajó dividiendo la boca por sextantes y al azar, así se compararon los sextantes 1 y 3, 2 y 5, 4 y 6, utilizando 3 de ellos como controles y los 3 restantes como experimentales.

DISEÑO EXPERIMENTAL

- ↓
- Consentimiento de los pacientes
- ↓
- Historia clínica
- ↓
- Serie radiográfica periapical
- ↓
- Fase higiénica, ambientación dental y periodontal
- ↓
- Instrucciones de higiene oral, estandarizando la técnica de cepillado y uso de seda.
- ↓
- Realización de férulas acrílicas para las mediciones estandarizadas de los niveles clínicos de unión.
- ↓
- Fotografías prequirúrgicas
- ↓
- Calibración de examinadores clínicos
- ↓
- Medidas biométricas iniciales (índice de placa, gingival, porcentaje de hemorragia y niveles de unión con uso de férula acrílica).
- ↓
- Selección mediante azar simple lado control y lado experimental
- ↓
- Procedimiento quirúrgico secuencial de lado control y lado experimental
- ↓
- Controles postquirúrgicos a los 8 días y controles cada mes
- ↓
- Parámetros biométricos a los 3, 6 y 12 meses (índice de placa, índice gingival, porcentaje de hemorragia y niveles clínicos de unión).
- ↓
- Inclusión de los pacientes en un programa de mantenimiento

PROCEDIMIENTO QUIRURGICO

Cada sextante se sometió al mismo procedimiento quirúrgico. A los sextantes del lado control se les realizó únicamente el curetaje a colgajo, a los del lado experimental, además se les colocó tetraciclina HCL aplicada tópicamente (pincel) sobre las raíces, luego del debridamiento y previo a la sutura. La aplicación o no de tetraciclina fue determinada al azar (Fotografías 1 a 6) (12,16,21,25).

El Clorhidrato de Tetraciclina usado en forma tópica sobre las raíces instrumentadas de los pacientes experimentales, se aplica en concentraciones del 50%, para lo cual se diluye una cápsula de 500 mgs

FOTO
No. 1



FOTO
No. 2



FOTO
No. 3



FOTO
No. 4



FOTO
No. 5



FOTO
No. 6



en 1 mililitro de agua destilada. Esta concentración permite una mezcla fácil de manipular y de una consistencia adecuada para ser pincelada y mantenida durante 5 minutos sobre la superficie dentaria y el hueso expuesto quirúrgicamente (16,26).

Estadísticamente, los datos se analizaron con base en la prueba de la Mediana combinada, utilizando como estadígrafo El Chi-cuadrado.

RESULTADOS Y ANALISIS

Las tablas 1 y 2 presentan los valores de los índices a cero y doce meses en ambos grupos objeto de estudio y sus valores críticos para la significancia respectivamente.

Con respecto al índice de placa (IP) es notoria la reducción entre los dos momentos de valoración para ambos grupos, siendo esta reducción significativa de acuerdo con la X calculada y su probabilidad asociada, sin embargo, no es posible identificar la

tendencia o predominio de la reducción dado que para ambos grupos la probabilidad tiene la misma magnitud.

El índice gingival (IG), muestra resultados similares al IP tanto en el comportamiento de los parámetros como en la significancia estadística entre los dos momentos de valoración, no pudiéndose visualizar una tendencia entre ambos grupos objeto de estudio.

El porcentaje de hemorragia (%H) presenta un comportamiento similar de reducción en el valor de los parámetros tanto para los dos momentos de valoración como en los dos grupos objeto de estudio, reducción que es significativa dentro de cada grupo de estudio y entre ambos grupos de acuerdo con las probabilidades asociadas a los valores críticos de la X, no pudiéndose identificar una tendencia hacia uno de los grupos de estudio.

Así mismo, el nivel clínico de unión (N.C.U.) mesial muestra reducciones dentro de los dos momentos de valoración y entre ambos grupos, y es significativa la diferencia de reducción tanto dentro de los momen-

tos de valoración como entre los grupos, pero es más notoria esta significación en el grupo experimental con respecto al grupo control por tener asociada una probabilidad de ocurrencia más pequeña.

El N.C.U. distal, presenta un comportamiento diferente a los otros índices analizados ya que, si bien es cierto, tanto en el grupo control como en el experimental, se presenta una disminución del N.C.U. distal dentro de los dos momentos de valoración, esta reducción no es significativa dentro del grupo control, y sí lo es para el grupo experimental.

Finalmente, el N.C.U. medio, no muestra una tendencia generalizada en sus valores promedio dentro de ambos grupos en el mismo momento de valoración y de acuerdo con la probabilidad asociada a la X, las diferencias observadas no alcanzan a ser significativas.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Está reconocido que el detartraje y el alisado radicular constituyen la base de la terapia periodontal. La investigación clínica señala que la terapia manual deja un número significativo de bacterias periodontopáticas en los sitios tratados, esto debido a que algunas de ellas se localizan en sitios inaccesibles para los instrumentos periodontales (25).

Van Steenberghe y Col, (13,14) realizaron un estudio en 103 adultos con periodontitis moderada o severa, en el cual se comparó el uso de un ungüento de minociclina aplicado después de detartraje y alisado radicular con la aplicación de un vehículo después del mismo. Los resultados muestran que la minociclina es bien tolerada, y que su administración subgingival combinada con el detartraje y alisado radicular produce una ganancia en el nivel clínico de unión

TABLA 1

Puntuaciones promedio grupos control y experimental y promedio conjunto a cero y doce meses en 10 casos y 10 controles. Medellín, 1994.

PARAMETROS	CERO MESES			DOCE MESES		
	G.C.	G.E.	Conjunto	G.C.	G.E.	Conjunto
Indice de Placa	1.39	1.51	1.45	0.32	0.1	0.21
Indice Gingival	1.36	1.44	1.4	0.1	0.06	0.08
Hemorragia	68.84	69.94	69.39	14.16	5.81	9.22
N.C.U. Mesial	8.48	8.89	8.68	7.46	7.56	7.51
N.C.U. Medio	8.32	8.47	8.39	7.79	7.62	7.70
N.C.U. Distal	8.80	9.22	9.01	7.62	7.55	7.59

N.C.U.: Nivel clínico de unión

TABLA 2.

SIGNIFICANCIA ESTADISTICA

Valores críticos de Chi-cuadrado y significancia estadística según mediana combinada en valoración de Índices en 10 casos y 10 controles. Medellín, 1994.

	MESES	G.C.			G.E.		
		CHI-CALCULADO	PROBABILIDAD	DECISION	CHI-CALCULADO	PROBABILIDAD	DECISION
I.P.	0-12	31.26	P < 0.0001	Significativa	39.2	P < 0.0001	Significativa
I.G.	0-12	48.08	P < 0.001	Significativa	51.2	P < 0.001	Significativa
% H	0-12	32.24	P < 0.01	Significativa	68.49	P < 0.01	Significativa
M	0-12	4.38	0.02 < P < 0.05	Significativa	7.27	0.001 < P < 0.01	Significativa
N.C.U. MD	0-12	0.83	0.30 < P < 0.50	No Significativa	2.45	0.10 < P < 0.20	No Significativa
D	0-12	3.21	0.05 < P < 0.10	No Significativa	14.46	P < 0.01	Significativa

I.P.: Índice de placa, I.G.: Índice gingival, %H: Porcentaje de hemorragia
N.C.U.: Nivel clínico de unión, M: Mesial, MD: Medio, D: Distal.

mayor que en los sitios tratados con un placebo (1.3 versus 0.9 mm.), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Los pacientes tratados con minociclina presentan una reducción en la profundidad de la bolsa de 3.1 mm. a las doce semanas, comparadas con 2.1 mm. del grupo control (placebo).

En este estudio, los sitios con sondaje inicial mayor o igual a 7 mm. y un porcentaje de hemorragia mayor de 2, presentaron una reducción de 2.1 mm. a las doce semanas con el detartraje y alisado radicular solo. La reducción en los sitios tratados con minociclina, fue de 3.1 mm a las doce semanas.

Rosania y Knorman en 1981, reportan que una aplicación subgingival de tetraciclina en unguento combinado con el alisado radicular no es mejor que el alisado radicular solo (15).

En 1988, Puchalsky y colaboradores señalan que con una irrigación de 100 mg/ml de tetraciclina después del alisado radicular se presenta mayor ganancia en los niveles clínicos de unión que en los sitios donde se hizo la irrigación con solución salina (16).

Goodson en 1985, utilizó tetraciclina al 25% en fibras monolíticas, no encontró diferencias estadísticamente significativas entre la tetraciclina Vs. el detartraje solo (34,35).

Existen pocos estudios que reporten resultados a largo plazo donde se comparen los cambios en los niveles clínicos de unión utilizando distintas modalidades terapéuticas (17,18,20,21,25).

Los siguientes dos estudios comparan los resultados obtenidos con cirugía a colgajo luego de una evaluación por más de un año.

Michigan I donde se reporta 0.43 y 0.34 mm de ganancia interproximal en los niveles clínicos de unión en mesial y distal respectivamente y 0.22 mm de pérdida bucal, luego de evaluar un buen número de pacientes por cinco años (19).

En Gothenburg II con cirugía a colgajo se reporta una ganancia progresiva interproximal de 3.5 mm en 2 años, y en 3 años pérdida de 2.1 m. (19).

Los resultados de la presente investigación usando tópicamente clorhidrato de tetraciclina, muestran diferencias entre 0 y 12 meses estadísticamente significativas para los índices de placa, índice gingival y porcentaje de hemorragia de 0.34, 0.12, 9.91 respectivamente, favorables al grupo experimental. Esto demuestra que la preparación inicial y las cirugías facilitan el control adecuado del factor etiológico, así como también que la motivación de los pacientes fue muy adecuada (22,25).

Para los niveles clínicos de unión, las diferencias estadísticamente significativas fueron en el aspecto mesial (ambos grupos) diferencia de 0.31 favorable a GE, aspecto distal (GE únicamente), diferencia de

0.49 favorable a GE y en el aspecto medio no hubo significancia estadística pero la diferencia fue de 0.32 favorable al experimental. La mejoría clínica fue mayor en el grupo experimental lo que se demuestra con la gran mejoría en el índice gingival para este grupo (0.12%) (26,27).

El hecho de haber obtenido diferencias significativas distintas con relación al estudio de Van Steenberghe se puede relacionar con la diferencia en las terapias quirúrgicas y no quirúrgicas respectivamente. Ambos protocolos involucran en su diseño medidas de higiene oral al inicio de las observaciones, esto reduce la oportunidad de tener diferencias significativas durante varias semanas (20,28).

Al reducir el factor etiológico de la enfermedad es lógico suponer que después de que los pacientes recibieron instrucciones de higiene oral, el índice de placa, índice gingival y porcentaje de hemorragia disminuyeron (29,30,31,36).

Un paciente se retiró del estudio por traslado de ciudad y a otro fue necesario formularle Keflex Tab x 250 mg, porque presentó un absceso periodontal, al mismo se le confeccionó una férula metálica grabada debido a que presentaba exceso de movilidad y a las necesidades de comodidad del mismo. Estos datos no se tuvieron en cuenta en el análisis estadístico.

El desarrollo de aparatos de irrigación con tetraciclina líquida pueden llegar a ser de gran valor en el tratamiento de la enfermedad periodontal (32). También se han visto mejorías en los parámetros clínicos con la utilización de tiras de acrílico impregnadas de tetraciclina e insertadas subgingivalmente (33).

Los estudios realizados hasta ahora presentan a la tetraciclina como una droga económica altamente efectiva y de alta predecibilidad clínica y microbiológica para el tratamiento de periodontitis moderada a severa y que no presenta efectos colaterales indeseables (34,35).

En este estudio, no se analizaron los compromisos de bi y trifurcación ya que estos podrían inducir sesgos en el mismo, se sugiere una investigación que analice estos parámetros, de una manera objetiva y comparable para saber cómo se comporta la droga en estas condiciones particulares, inclusive se pueden comparar defectos similares contralaterales.

Dentro de las limitaciones propias de este estudio, podemos concluir: que la Tetraciclina utilizada conjuntamente con el tratamiento quirúrgico de la periodontitis moderada o avanzada del adulto, permite obtener una mejoría en los niveles clínicos de unión significativa estadísticamente en los sectores mesial y distal con tendencia a mejorar con el tiempo. El aspecto clínico (HCL) es mejor que en quienes no se usó, pero estas diferencias no son estadísticamente significativas.

AGRADECIMIENTOS

A la señorita María Eugenia Restrepo R., por la colaboración en la digitación de este trabajo y al señor Omar Arias por su participación en el análisis estadístico.

CORRESPONDENCIA

Doctor Fabio Becerra Santos
Centro de Investigaciones
Facultad de Odontología
Universidad de Antioquia

BIBLIOGRAFIA

- 1 Al-Joburi, W. et al. "Effects of adjunctive treatment of Periodontics with Tetracycline and Spiramycin". *J. Periodontol.* 60 (10): 533-538, 1989.
- 2 Genco, R.J. "Antibiotics in the treatment of human periodontal diseases". *Periodontol.* 52: 545-558, 1981.
- 3 Frantz, B. and Polson. "Tissue interactions with dentin specimens after demineralization using Tetracycline". *J. Periodontol.* 59(11): 714-721, 1988.
- 4 Minabe, M. et al. "Application of a local drug delivery system to periodontal therapy. I. Development of collagen preparations with immobilized Tetracycline". *J. Periodontol.* 60(2): 113-117, 1989.
- 5 Terranova, V. et al. "A biochemical approach to periodontal regeneration: Tetracycline treatment of dentin promotes fibroblast adhesion and growth". *J. Periodont. Res.* 21(4): 330-337, 1986.
- 6 Terranova Victor M. y otros. El aparato de inserción periodontal. Estructura, funciones y química. En: Genco, R.J. y otros, *Periodoncia*, Interamericana. McGraw-Hill, 1993, capítulo 2, 33-35.
- 7 Golub, L.M. et al. "Tetracyclines inhibit tissue collagenase activity. A new mechanism in the treatment of periodontal disease". *J. Period. Res.* 19(7): 651-655, 1984.
- 8 Vernillo T. Anthony et al. "The nonantimicrobial properties of Tetracycline for the treatment of periodontal disease". *Current Opinion in Periodontology.* 111-118, 1994.
- 9 Golub L.M. et al. "Host modulation with Tetracycline and their chemically-Modified Analogues". *Curr. Opin. Dent.* 2: 80-90, 1992.
- 10 Partridge N.C., et al. "Hormonal regulation of the production of collagenase and a collagenase inhibitor activity by rat osteogenic sarcoma cells". *Endocrinology*, 120: 1956-1962, 1987.
- 11 Chambers T.V., et al "Mammalian collagenase predisposes bone surfaces to osteoclastic resorption", *Cell Tissue Res.* 241: 671-675, 1985.
- 12 Seymour R.A. et al. "Tetracyclines in the management of periodontal disease". *J. Clin. Periodontol.* 22: 22-35, 1995.
- 13 Ciancio, S.G., Mather M. et al. "An evaluation of Minocycline in patients with periodontal disease". *J. Periodontol.* 51: 531-534, 1980.
- 14 Van Steenberghe et al. "Subgingival Minocycline Hydrochloride ointment in moderate to severe chronic adult periodontitis". *J. Periodontol.* 64 (7): 637-644, 1993.
- 15 Rosania, D.A. and Kornman, K.S. "The subgingival microflora following root planning with or without local Tetracycline application". *J. Dent. Res.* 60: 604, Abstr. 1179, 1981.
- 16 Puchalsky, C.S., Greenway, D., Grosst, S. Lyon-Bottondied, E., et al. "Topical application of tetracycline HCL in human periodontitis". *J. Dent. Research.* 67: 308, Abstr. 766, 1988.
- 17 Slots, J. Ram, T.E. "Antibiotics in periodontal therapy advantages and disadvantages". *J. Clin. Periodontol.* 17: 479-493, 1990.
- 18 Goodson, J.M. Hogan, P.E. et al. "Clinical response following periodontal treatment by local drug delivery". *J. Periodontol.* 56(Suppl), 81-87, 1985.
- 19 World Workshop in Clinical Periodontics. Proceedings of the World Workshop in Clinical Periodontics, Chicago, The American Academy of Periodontology, 1989.
- 20 Jenkins W.M.M., et al. "Systemic metronidazole in the treatment of periodontitis". *J. Clin. Periodontol.* 16: 433-450, 1989.
- 21 Lindhe, J. et al. "Design of clinical trials of traditional therapies of Periodontitis". *J. Clin. Periodontol.* 13: 488-497, 1986.
- 22 Slots, J. et al. "Suppression of the periodontopathic microflora in localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline". *J. Clin. Periodontol.* 10: 465-486, 1983.
- 23 Listgarten, M.A. "Pathogenesis of Periodontitis". *J. of Clinic. Periodontol.* 13: 418-425, 1986.
- 24 Listgarten, M.A. Lindhe, J. et al. "Effect of tetracycline and or scaling on human periodontal disease. Clinical microbiological and histopathological observations". *J. Clin. Period.* 5: 246-271, 1978.
- 25 Slots, J. Mashima, P. et al. "Periodontal therapy in humans". *J. Periodontol.* 50: 494-506, 1979.
- 26 Scoop, I.W. Froum, S.J., et al. "Tetracycline: A clinical study determine its effectiveness as long-term adjunct". *J. of Periodontology.* 51: 328-330, 1980.
- 27 Knorman, K.S. Newman, M.G., Flemming T., et al. "Treatment of refractory periodontitis with metronidazole plus amoxicillin or Augmentin". *J. Dent. Research.* 68: 917, Abstr. 403, 1989.
- 28 Rams, T.E., Keyes. "A rationale for the management of periodontal disease: effects of tetracycline on subgingival bacteria". *J.A.D.A.* 107: 37-41, 1983.
- 29 Bragd, Wikstrom and Slots, J. "Clinical and microbiological study of refractory adult periodontitis", *J. Dent. Research* 64, 234. Abstr. 538, 1985.
- 30 Haffage, A.D., et al. "Effect of Modified Widman Flap Surgery and Systemic Tetracycline on the Subgingival Microbiota of Periodontal lesions". *J. Clin. Periodontol.* 15: 255-262, 1988.
- 31 Egelberg, J. "Regeneration and repair of periodontal tissue". *Periodont. Res.* 22(4): 233-242, 1987.
- 32 Mc. Alpine, et al. "Antimicrobial irrigation of deep pockets to supplement oral hygiene instruction and tooth debridement. I. Biweekly irrigation". *J. Clin. Periodontol.* 12: 568-576, 1985.
- 33 Addy M., et al. "The development and clinical use of acrylic strips containing antimicrobial agents in the management of chronic periodontitis". *Int. Dental Journal.* 35: 124-132, 1985.
- 34 Goodson, J.M. et al. "Periodontal disease treatment by local drug delivery". *J. Periodontol.* 56: 265-272, 1986.
- 35 Cugini M.A. and Goodson, J.M. "Multicenter evaluation of Tetracycline fiber therapy. II. Clinical responses". *J. of Dental Research* 68: 191. Abstr. 123, 1989.
- 36 Lindhe J. et al. "Effect of long term therapy on human periodontal disease". *J. Clin. Periodontol.* 10: 590-601, 1987.