

اثر کاربرد موضعی ژل مترونیدازول بر جرم‌گیری زیر لثه‌ای در بیماران پریودنتال

دکتر محمد شاه ابوئی^۱، دکتر ابوالفضل اصلانی^۲، دکتر بهناز عادلپور^۳، دکتر جابر یقینی*

چکیده

مقدمه: امروزه روش‌های پلاک کنترل شیمیایی به عنوان روش کمکی مؤثر در کنار روش‌های پلاک کنترل مکانیکی مطرح می‌باشند. هدف از انجام این تحقیق، تعیین و مقایسه عمق پاکت پریودنتال (Periodontal Probing Depth یا P.P.D) و خونریزی هنگام پروبینگ (Bleeding On Probing یا BOP) با کاربرد و بدون کاربرد ژل مترونیدازول ۲۵٪ می‌باشد.

مواد و روش‌ها: ابتدا ۲۰ بیمار پریودنتیت مزمن به شیوه آسان انتخاب شدند. در هر بیمار، یک محل با عمق پاکت ۵-۳ میلی‌متر به صورت تصادفی به عنوان دندان مورد آزمایش و دندان قرینه از کوادرانت مقابل به عنوان دندان شاهد مورد استفاده قرار گرفت. سپس هر دو دندان جرم‌گیری و در پاکت دندان مورد آزمایش ژل مترونیدازول ۲۵٪ قرار داده شد. دو شاخص BOP و PPD در روزهای ۰، ۷ و ۲۱ اندازه‌گیری و ثبت شد. در نهایت نتایج با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های t و Chi-square مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج این تحقیق نشان داد که در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل عمق پاکت کاهش بیشتری داشت و خونریزی هنگام پروب نمودن در روز ۲۱ متوقف گردید ($p \text{ value} < 0/005$).
نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان می‌دهد استفاده از ژل مترونیدازول درمان موضعی کمک مؤثری در کنار درمان‌های مکانیکی است. این امر به دلیل تأثیر ژل مترونیدازول در کاهش مؤثر میکروارگانیسم‌های بی‌هوازی و آزادسازی مطلوب آن در پاکت‌های پریودنتال می‌باشد.

کلید واژه‌ها: ژل مترونیدازول، عمق پاکت پریودنتال (P.P.D)، خونریزی هنگام پروبینگ (B.O.P).

۱: استادیار، گروه پریودنتولوژی دانشکده دندان پزشکی، مرکز تحقیقات دندان پزشکی دکتر ترابی‌نژاد، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۲: استادیار، گروه فارماکوکینتیک دانشکده داروسازی، مرکز دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۳: دندان‌پزشک

*: استادیار، گروه پریودنتولوژی دانشکده دندان پزشکی، مرکز تحقیقات دندان پزشکی دکتر ترابی‌نژاد، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

سازمان تأمین‌کننده بودجه: دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، طرح تحقیقاتی شماره ۸۲۰۹۹

این مقاله در تاریخ ۸۵/۱۱/۱۴ به دفتر مجله رسیده، در تاریخ ۸۵/۱۱/۲۸ اصلاح شده و در تاریخ ۸۵/۱۲/۱ تأیید گردیده است.

مجله دانشکده دندان پزشکی اصفهان

۱۳۸۶، ۳(۱)۳۶ تا ۴۰

مقدمه

پریودنتیت مزمن یکی از انواع بیماری‌های پریودنتال است که در اثر گسترش التهاب از لثه به بافتهای حمایت‌کننده پریودنشیما ایجاد می‌شود. شیوع پریودنتیت مزمن در جوامع مختلف متفاوت بوده و در برخی مطالعات تا ۸۱٪ هم گزارش شده است. با بالا رفتن سن، شدت و شیوع بیماری افزایش می‌یابد، به طوری که پریودنتیت را علت اصلی از دست‌دادن دندان‌ها بعد از سن ۴۰ سالگی می‌دانند [۱،۲].

پریودنتیت یک بیماری عفونی است که در نتیجه تجمع پلاک میکروبی بر روی سطح ریشه و در داخل پاکت و بافتهای پریودنتال ایجاد می‌شود و در صورت پیشرفت می‌تواند باعث تحلیل استخوان، جابه‌جایی پاتولوژیک دندان‌ها، لقی و از دست رفتن دندان‌ها شده، بیماران را با مشکلاتی در زمینه کارایی دندان، زیبایی و حتی مشکلات روحی- روانی مواجه سازد. بنابراین درمان پریودنتیت ضروری به نظر می‌رسد.

جهت تأمین سلامتی بافتهای پریودنتال، پلاک زیر لثه‌ای بایستی حذف گردد. این عمل با ادغام روش‌های مکانیکی شامل جرم‌گیری و تسطیح سطح ریشه‌ها توسط دندان‌پزشک و به کارگیری روزانه روش‌های کنترل پلاک مناسب توسط بیمار حاصل می‌شود. به علت این که با افزایش عمق پاکت کارایی روش‌های غیرجراحی و مراقبت‌های متداول خانگی در کنترل فلور پاتوژن کاهش می‌یابد، کوشش‌هایی در جهت رساندن مواد ضد میکروبی به ناحیه زیر لثه صورت گرفته است. علاوه بر این مدارک فراوان نشان می‌دهد که حذف کامل رسوبات نرم و سخت از سطوح ریشه‌ای درگیر با روش‌های جراحی و غیرجراحی مشکل است و باقی‌ماندن این رسوبات میکروبی بر روی سطح ریشه سبب تکثیر مجدد باکتری‌ها در این نواحی شده، مشکل‌ساز خواهد بود. به همین دلایل استفاده از روش‌های درمانی جانبی برای افزایش موفقیت درمان‌های مکانیکی مرسوم، اهمیت دارد [۳].

از جمله درمان‌های کمکی می‌توان به تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها و کاربرد مواد ضد میکروبی در پاکت‌های پریودنتال اشاره کرد. اگر چه مطالعات حیوانی نشان داده است که استفاده از

آنتی‌بیوتیک‌های سیستمیک باعث کاهش التهاب لثه و آهسته‌شدن روند تحلیل استخوان می‌گردد، اما استفاده طولانی مدت از آنتی‌بیوتیک‌های سیستمیک با ایجاد سوش‌های مقاوم و اثرات جانبی فراگیر همراه خواهد بود. به همین دلیل در سال‌های اخیر توجه زیادی به استفاده موضعی از آنتی‌بیوتیک‌ها در پاکت‌های پریودنتال معطوف شده است؛ چرا که با استفاده موضعی از آنها غلظت بالای از دارو در محل مورد نظر ایجاد شده، عوارض جانبی به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد [۴].

مترونیدازول از جمله آنتی‌بیوتیک‌هایی است که به صورت موضعی مورد استفاده قرار می‌گیرد. مترونیدازول به طور ویژه علیه اسپروکت‌ها که نقش مهمی در ایجاد بیماری پریودنتال دارند، عمل می‌کند، اما بر روی میکروفلورای مرتبط با وضعیت سلامت به نسبت بی‌تأثیر است. تا کنون مطالعات مختلفی در مورد کارایی کاربرد موضعی مترونیدازول به صورت ژل با غلظت‌های مختلف و یا شستشوی زیرلثه‌ای انجام گرفته است [۵-۷].

مترونیدازول در ابتدا به عنوان یک داروی ضدآمییب مطرح شد. بعدها مشخص گردید که این دارو می‌تواند از طریق مهار سنتز DNA و تخریب اسیدنوکلئیک اثرات باکتری‌سیدال هم داشته باشد. این دارو به خصوص در درمان عفونت‌های بی‌هوازی از جمله عفونت‌های پریودنتال کاربرد دارد. از مهم‌ترین عوارض این دارو می‌توان به عوارض گوارشی مانند تهوع، استفراغ و شکم درد شدید اشاره کرد. شایع‌ترین رژیم توصیه شده برای این دارو ۲۵۰ میلی‌گرم، سه بار در روز است [۸،۹].

امروزه کربومرها به طور وسیعی در فرمولاسیون قرص‌های با آزادسازی کنترل شده، ژلهای دهانی و سوسپانسیون‌های خوراکی به کار برده می‌شوند. از میان کربومرهای مختلف، کربومرهای ۹۳۴ برای تهیه فرمولاسیون‌های با ویسکوزیته بالا بسیار مناسب هستند؛ به ویژه کربومر P934 برای تهیه ژل‌های مخاطی بهترین ژل‌ساز موجود است [۹،۱۰].

این مطالعه می‌کوشد تا تغییرات در دو شاخص عمق پاکت پریودنتال (Periodontal Probing Depth یا P.P.D) و خونریزی هنگام پروبینگ (Bleeding On Probing یا BOP)

را پس از انجام جرم‌گیری در بیماران با پیودنتیت مزمن با یا بدون کاربرد ژل مترونیدازول مورد بررسی قرار دهد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه بر روی بیماران دارای پیودنتیت مزمن که به بخش پیودنتولوژی دانشکده دندان‌پزشکی اصفهان مراجعه نموده بودند، انجام گرفت. ۲۰ بیمار دچار پیودنتیت مزمن به شیوه آسان انتخاب شدند. این بیماران لاقول دو دندان قرینه با پاکت ۳-۵ میلی‌متر و علائمی از تحلیل رادیوگرافیک استخوان در سطوح پروگزیمال داشتند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بود از عدم ابتلا به بیماری‌های سیستمیک مانند دیابت، تب روماتیسمی، دیسکرازی خونی و دیگر بیماری‌های سیستمیک که نیاز به آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی دارند؛ عدم حاملگی؛ عدم شیردهی و استفاده از داروهای ضدبارداری؛ عدم استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها و داروهای ضد التهابی طی یک ماه گذشته؛ عدم استعمال دخانیات؛ و عدم دریافت درمان‌های پیودنتال طی ۳ ماه گذشته.

در هر بیمار، یک دندان به عنوان دندان مورد آزمایش جهت تزریق ژل مترونیدازول و دندان قرینه به عنوان دندان شاهد در نظر گرفته شد. شاخص‌های PPD و BOP در همان ابتدای جلسه اول، قبل از هرگونه درمان اندازه‌گیری شد. برای اندازه‌گیری PPD، پروب‌های حساس به فشار از نوع ویلیامز در امتداد محور طولی دندان در سطح پروگزیمال وارد و عمق پروبینگ بر حسب میلی‌متر در نیرویی حدود ۰/۲۵ نیوتن ثبت گردید و در نهایت میانگین عمق پاکت‌ها محاسبه شد. برای اندازه‌گیری BOP هم، پروب‌های حساس به فشار از نوع ویلیامز در سطح پروگزیمالی وارد و وجود یا عدم وجود خونریزی در نیرویی حدود ۰/۲۵ نیوتن ثبت و فراوانی نواحی خونریزی دهنده محاسبه شد. در هر دندان اندازه‌گیری BOP و PPD در چهار ناحیه مزیوباکال، میدباکال، دیستوباکال و میدلینگوال یا میدپالاتال انجام شد. سپس هم برای دندان شاهد و هم برای دندان مورد، جرم‌گیری و تسطیح ریشه انجام شد و در پاکت دندان مورد، ژل مترونیدازول ۲۵٪ با استفاده از سرنگ ۵ سی‌سی و سوزن گیج ۱۹ تا عمق پاکت تزریق گردید و به بیمار گفته شد که از خوردن و آشامیدن تا ۳ ساعت پرهیز کند.

لازم به ذکر است که برای این مطالعه از ژل مترونیدازول ساخته شده در دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان استفاده شد. به این صورت که با استفاده از عامل ژل ساز کریومر P934 و قرص مترونیدازول ساخت کارخانه تهران شیمی، ژل مترونیدازول ۲۵٪ تهیه گردید [۸].

در نهایت ضمن تأکید به دستورات بهداشتی که پیشتر به بیمار آموزش داده شده بود، از بیمار خواسته شد که ۷ و ۲۱ روز بعد هم مراجعه نماید. در روزهای ۷ و ۲۱ نیز دو شاخص PPD و BOP دوباره اندازه‌گیری شد و بدین ترتیب متوسط عمق پروبینگ و شیوع خونریزی از لثه در نمونه مورد آزمایش در روزهای مختلف محاسبه گردید؛ نتایج آزمون با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS و آزمون‌های t و Chi-square مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

نتایج این آزمون نشان می‌دهد که متوسط عمق نفوذ پروب در دندان‌های گروه کنترل در روزهای ۰، ۷ و ۲۱ به ترتیب ۴/۱، ۳/۱۲۵ و ۲/۷۷۵ و در دندان‌های گروه آزمایش به ترتیب ۳/۹۷۵، ۲/۳۵ و ۱/۱۵ میلی‌متر بود. نتایج آزمون t نشان داد که تفاوت در عمق نفوذ پروب بین روزهای ۰ و ۲۱ هم در گروه شاهد (p value = ۰/۰۰۲۳) و هم در گروه مورد (p value = ۰/۰۰۱۱) معنی‌دار است (جدول ۱). از طرفی نتایج آنالیز آماری مشخص نمود که میزان کاهش عمق نفوذ پروب در دو گروه شاهد و مورد تفاوت معنی‌داری دارند (p value = ۰/۰۰۴۲).

جدول ۱: میانگین عمق پاکت در روزهای مختلف

میانگین عمق پاکت بر حسب میلی‌متر		روز
گروه شاهد	گروه مورد	
۴/۱	۳/۹۷۵	روز ۰
۳/۱۲۵	۲/۳۵	روز ۷
۲/۷۷۵	۱/۱۵	روز ۲۱

در مورد BOP هم نتایج آزمون مشخص کرد که درصد شیوع خونریزی از لثه در دندان‌های گروه شاهد در روزهای ۰، ۷ و ۲۱ به ترتیب ۱۰۰، ۸۳ و ۶۴ و در دندان‌های گروه آزمایش به ترتیب ۱۰۰، ۷۵ و ۰ بود. نتایج آزمون Chi-square نشان داد

کاهش می‌دهد، اما این کاهش در کاربرد ژل مترونیدازول بعد از جرم‌گیری به صورت معنی‌داری بیشتر است. این نتایج با نتایج مطالعات Jansson و Servidio، Collins، Stelzel، Flores و هم‌هانگ است [۱۴-۱۱].

در این مطالعه فراوانی نواحی خونریزی دهنده در دندان‌های گروه شاهد از ۱۰۰٪ در ابتدای مطالعه به ۶۴٪ کاهش یافت؛ یعنی کاهش ۳۶٪ که بر اساس آزمون Chi-square معنی‌دار بود. همچنین شیوع نواحی خونریزی دهنده در دندان‌های گروه مورد از ۱۰۰٪ در ابتدای مطالعه به ۰٪ در انتهای مطالعه کاهش یافت؛ یعنی کاهش ۱۰۰٪ که آن هم بر اساس آزمون Chi-square معنی‌دار می‌باشد. از طرفی آزمون تفاوت معنی‌داری در شیوع خونریزی از لثه در روزهای ۰ و ۲۱ در گروه شاهد و مورد نشان داد.

از این یافته‌ها این‌گونه نتیجه‌گیری می‌شود که انجام جرم‌گیری به تنهایی یا همراه با استفاده از ژل مترونیدازول شیوع خونریزی از لثه را به صورت معنی‌داری کاهش می‌دهد، ولی در صورت کاربرد ژل این کاهش به طور معنی‌داری بیشتر است. این نتایج هم با نتایج مطالعات دیگری که در این زمینه انجام گرفته است، همخوانی دارد [۱۴-۱۱].

در مطالعه Flores و Stelzel سی بیمار با ۲۵۹ دندان که ۵ میلی‌متر $PPD \leq$ داشتند، وارد مطالعه گردیدند. از این تعداد ۱۵۵ دندان با ژل مترونیدازول و ۱۳۴ دندان تنها با جرم‌گیری درمان شدند. در پایان این مطالعه در گروه درمان شده با ژل مترونیدازول، PPD کاهش معنی‌داری نسبت به گروه درمان شده به روش جرم‌گیری نشان داد که با نتایج مطالعه ما همخوانی داشت، اما میانگین BOP در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت [۱۲].

در مطالعه Klinge و همکاران نیز ۶۱ بیمار مبتلا به پرپودنتیت با پاکت‌های با عمق بیش از ۵ میلی‌متر مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج این مطالعه نشان‌دهنده کاهش معنی‌دار در Plaque Index، Gingival Index، Bleeding on Probing و Periodontal Probing Depth در گروه تحت درمان با ژل مترونیدازول بود [۶].

البته باید توجه داشت که به باور افرادی مانند Goodson با توجه به سرعت جریان مایع لثه‌ای که ۲۰ میکرولیتر در دقیقه است، نیمه عمر موادی که در داخل سالکوس لثه قرار می‌گیرند،

که تفاوت در شیوع نواحی خونریزی دهنده بین روزهای ۰ و ۲۱ هم در گروه شاهد ($P=0/0032$) و هم در گروه مورد ($P=0/0014$) معنی‌دار است (جدول ۲). علاوه بر این نتایج آزمون آماری نشان داد که کاهش شیوع خونریزی از لثه در دو گروه شاهد و مورد دارای تفاوت معنی‌داری است ($P=0/0033$).

جدول ۲: فراوانی خونریزی از لثه در روزهای مختلف

روز	شاخص مورد بررسی	
	فراوانی خونریزی از لثه در گروه مورد	فراوانی خونریزی از لثه در گروه شاهد
روز ۰	۱۰۰٪	۱۰۰٪
روز ۷	۷۵٪	۸۳٪
روز ۲۱	۰٪	۶۴٪

در ضمن قابل ذکر است که تفاوت PPD بین روزهای ۰ و ۷ ($P=0/065$) و بین روزهای ۷ و ۲۱ ($P=0/059$) معنی‌دار نیست. همچنین تفاوت BOP بین روزهای ۰ و ۷ ($P=0/0031$) معنی‌دار بود ولی بین روزهای ۷ و ۲۱ ($P=0/121$) معنی‌دار نبود.

بحث

در این مطالعه تأثیر کاربرد موضعی ژل مترونیدازول در بهبود شاخص‌های PPD و BOP در بیماران دچار پرپودنتیت مزمن که لااقل ۲ دندان قرینه با عمق پاکت ۳-۵ میلی‌متر داشتند، بررسی گردید. میانگین عمق پاکت در دندان‌های گروه شاهد قبل از درمان ۴/۱ میلی‌متر و بعد از درمان ۲/۷۷۵ میلی‌متر به دست آمد که کاهشی معادل ۱/۳۲۵ میلی‌متر را نشان می‌دهد و بر اساس آزمون t، اختلاف معنی‌دار است ($P=0/005$). همچنین میانگین عمق پاکت در دندان‌های گروه مورد قبل از درمان ۳/۹۷۵ میلی‌متر و بعد از درمان ۱/۱۵ میلی‌متر به دست آمد؛ یعنی کاهشی معادل ۲/۸۳۵ میلی‌متر که آزمون t زوج این اختلاف را معنی‌دار نشان داد. از طرفی آزمون t تفاوت عمق نفوذ پروب در روزهای ۰ و ۲۱ در گروه شاهد و مورد را معنی‌داری نشان داد ($P=0/005$).

از این نتایج این‌گونه استنباط می‌شود که هم جرم‌گیری و تسطیح ریشه به تنهایی و هم جرم‌گیری همراه با کاربرد ژل مترونیدازول میزان عمق نفوذ پروب را به صورت معنی‌داری

کنتراندیکاسیون دارد، پلاک کنترل شیمیایی به عنوان راه حل و مکملی برای درمان‌های مکانیکی مطرح می‌گردد.

نتیجه گیری

نتایج این تحقیق نشان داد که کاربرد موضعی ژل مترونیدازول بهبودی قابل توجهی در وضعیت پریودنتال ایجاد می‌کند. توقف خونریزی از لثه و کم شدن عمق پاکت، دو فاکتور مهم در توقف مسیر بیماری به شمار می‌روند که در برخی موارد باعث می‌شوند نیاز به جراحی مرتفع می‌شود یا محدوده جراحی کاهش پیدا کند. بنابراین استفاده از ژل مترونیدازول در کنار درمان‌های مکانیکی گاهی می‌تواند باعث تغییر طرح درمان و انجام روش‌های درمانی ساده‌تر و غیرتهاجمی‌تر شود.

کمتر از ۱ دقیقه خواهد بود و این مواد نمی‌توانند برای مدت زمان زیادی تأثیر خود را اعمال کنند [۱۵].

با توجه به این که پلاک دندانی زیرلثه‌ای را به عنوان فاکتور اصلی در ایجاد بیماری پریودنتال می‌شناسند، درمان اصلی بیماری‌های پریودنتال شامل جرم‌گیری زیرلثه‌ای همراه با تسطیح ریشه است که در این عمل رسوبات تحت لثه‌ای و پلاک دندانی از هم گسیخته شده، محیط بیولوژیکی قابل قبولی ایجاد می‌شود که در آن سلامت بافت‌های پریودنتال حفظ می‌گردد. از آن جا که درمان‌های مکانیکی غیرجراحی به تنهایی برای حذف کامل پلاک و رسوبات میکروبی و به خصوص اندوتوکسینی که در داخل توبول‌های عاجی نفوذ کرده کافی نیست و انجام درمان‌های جراحی هم در برخی از بیماران به دلایل سیستمیک یا به دلایل زیبایی

References

1. Carranza J, Perry B. Clinical periodontology for the dental hygienist. Philadelphia: W.B. Saunders; 1986.p.70-1.
2. Schluger S, Yuodelis R, Page R, Johnson R. Periodontal Disease. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990.p.259-60.
3. Jeffcoat MK, Bray KS, Ciancio SG, Dentino AR, Fine DH, Gordon JM, et al. Adjunctive use of a subgingival controlled-release chlorhexidine chip reduces probing depth and improves attachment level compared with scaling and root planing alone. J Periodontol 1998; 69(9):989-97.
4. Killoy WJ, Polson AM. Controlled local delivery of antimicrobials in the treatment of periodontitis. Dent Clin North Am 1998; 42(2):263-83.
5. 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(1):24-9.
6. Klinge B, Attstrom 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(9 Pt 2):708-14.
7. Linden GJ, Newman HN. The effects of subgingival irrigation with low dosage metronidazole on periodontal inflammation. J Clin Periodontol 1991; 18(3):177-81.
8. Martindale S. The complete Drug Reference. 2nd ed. London: Pharmaceutical press; 2002.p.594-5.
9. Shargel L, Multicls AH, Souney PF, Swanson LN. Comprehensive pharmacy review. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.p.46-66.
10. Loyd V, Allen JR. The art science and technology of pharamaceutical companounding. 2nd ed. Washington DC: American pharmaceutical association; 2002.p.308-11.
11. Aeinehchi M, Eslami B, Ghanbariha M, Saffar AS. Mineral trioxide aggregate (MTA) and calcium hydroxide as pulp-capping agents in human teeth: a preliminary report. Int Endod J 2003; 36(3):225-31.
12. Stelzel M, Flores-de-Jacoby L. Topical metronidazole application as an adjunct to scaling and root planing. J Clin Periodontol 2000; 27(6):447-52.
13. Needleman IG, Collins AM, Moles DR. Periodontal flap surgery with 25% metronidazole gel. Clinical outcomes. J Clin Periodontol 2000; 27(3):187-92.
14. Montebugnoli L, Servidio D, Prati C. Effectiveness of metronidazole gel on cyclosporine-induced gingival overgrowth in heart transplant patients. Clin Oral Investig 2002; 6(1):24-7.
15. Goodson JM, Offenbacher S, Farr DH, Hogan PE. Periodontal disease treatment by local drug delivery. J Periodontol 1985; 56(5):265-72.