

دراسة جرثومية عشوائية ثنائية التعمية للأزيترومايسين الجهازية كمعالجة داعمة للتقليل وتسوية الجذور لالتهاب الأنسجة حول السنينة الاجتياحي

إشراف الأستاذة الدكتورة

رزان خطاب*

إعداد طالبة الماجستير

رشا حورية*

الملخص

خلفية البحث وهدفه: هدفت هذه الدراسة الجرثومية باستخدام تقنية PCR لتقييم تأثير الأزيترومايسين الجهازية كمعالجة داعمة للتقليل وتسوية الجذور في معالجة التهاب الأنسجة حول السنينة الاجتياحي في متابعة مدة ثلاثة أشهر على الزمرة الجرثومية المرضية حول السنينة مقارنة بمجموعة شاهدة.

مواد البحث وطرائقه: فحص وعولج 26 مريضاً، راوحت أعمارهم بين 14-28 سنة (بمتوسط =21 سنة) لديهم التهاب أنسجة حول سني اجتياحي في كلية طب الأسنان في جامعة دمشق وكانت الدراسة ثنائية التعمية. تلقوا جميعهم تقليحاً وتسوية جذور لكامل الفكين في جلسة علاجية واحدة، وقسموا عشوائياً إلى مجموعتين، عولجت مجموعة التجربة بالأزيترومايسين (13 مريضاً) الجهازية 500 ملغ حبة يومياً مدة ثلاثة أيام فيما تلقت المجموعة الشاهدة (13 مريضاً) دواء الغفل (شركة الفارس، دمشق-سورية). أخذت (260 عينة جرثومية) من اللويحة تحت اللثوية من أعماق خمسة جيوب لكل فرد بواسطة أقماص ورقية قبل ثلاث أشهر من المعالجة وبعدها. جرى التحليل الجرثومي باستخدام اختبار micro-IDent@plus (مخابر Hain - Life Science - ألمانيا) بتقنية PCR للتحري عن 11 نوعاً من الجراثيم حول السنينة. استخدم اختبار Mann-Whitney لدراسة دلالة الفروق بين مجموعتين اثنتين واختبار Wilcoxon للرتب ذات الإشارة الجبرية لمقارنة المتوسطات ($P < 0.05$).

النتائج: بلغت درجة الحمل الجرثومي قبل المعالجة في مجموعة الأزيترومايسين بين (12.5 و 17.08) وفي عينة البلاسيبو بين (9.92 و 14.5)، وانخفض بعد 3 أشهر بشكل دال إحصائياً لجراثيم (Aa, Tf, Td, Pg, Fn, Cr ($p < 0.05$)) بالنسبة (P=0.04) و En (P=0.02) في المجموعة الشاهدة.

الاستنتاج: إن استخدام الأزيترومايسين الداعم للتقليل وتسوية الجذور عند مرضى التهاب الأنسجة حول السنينة الاجتياحي يقلل بشكل واضح من الحمل الجرثومي للجراثيم الممرضة حول السنينة.

* قسم أمراض النسيج حول السنينة - كلية طب الأسنان - جامعة دمشق.

** أستاذة - قسم أمراض النسيج حول السنينة - كلية طب الأسنان - جامعة دمشق.

Microbiological Study of Azithromycine Administration as Adjunctive Therapy of Aggressive Periodontitis. Randomized, Double-Blind Controlled Clinical Trail

Rasha Horia*

Razan Kahattab**

Abstract

Background & Objective: This study is carried out by using PCR technique to assess the efficacy of systemic azithromycin as a supplement to scaling and root planning (SRP) in the treatment of aggressive periodontitis (AgP) in three months follow up on the periodontal pathogens compared with a control group.

Materials&Methods: 26 patients, 14–28 years old (mean 21y) were examined with aggressive periodontitis in the Department of Periodontology in Damascus university, the study was double-blind. All subjects received scaling and root planning in one session, and randomized into 2 groups, the test group(13 patients) was treated with supplementary azithromycin 500 mg tablets once daily for 3 days, the control(13 patients) group was administered placebo tablets (Al Fares company-Syria). And subgingival plaque was collected from the deepest 5 pockets using paper strips (N=260) before treatment and 3 months postoperatively. The plaque samples were used to assess presence of 11 periodontal bacteria using the micro-IDent@plus Test (Hain Lifescience, Nehren, Germany). Mann-Whitney and Wilcoxon were used to compare group means.

Results: The periodontal pathogens in the test group before treatment was between (12.5 ,17.08), and in the placebo group was (14.5 ,9.92), and had a significant decrease after 3 months ($p<0.05$) in the number of sites with detectable Aa, Pg, Tf, Fn, Td, and Cr. An increase in detectable bacteria was for all bacteria and significantly in (P=0.04) Pm, (P=0.02) En in the control group.

Conclusion: The use of azithromycin as a supplement to scaling and root planning in treatment of aggressive periodontitis significantly reduces the number of sites with detectable periodontal pathogens.

* Dept. of Period ontology, Faculty of Dentistry, Damascus University.

** Pro. Dept. of Period ontology, Faculty Of Dentistry, Damascus University.

مقدمة:

وجراثيم, Actinobacillus actinomycetemcomitans (Aa) نلت الدراسات على أن سيطرة الجراثيم سلبية الغرام تكون بشكل رئيسي من عصيات الفطر الشعاعي Aa وأشباه الجراثيم اللثوية Pg^{10,9}. والتي أجمعت الدراسات أنها تؤدي دوراً رئيسياً في معظم التهابات الأنسجة حول السنوية وبشكل خاص التهاب الأنسجة حول السنوية الاجتياحي أمّا جراثيم الزمرة البرتقالية Peptostreptococcus micros (Pm), Fusobacterium nucleatum (Fn), Campylobacter rectus (Cr), Eubacterium nodatum (En), Eikenella corrodens (Ec), Capnocytophaga (Cs) فهي التي يؤدي دوراً ثانوياً في أمراض الأنسجة حول السنوية المختلفة⁸. ووجدت الدراسات أن معالجة التهاب الأنسجة حول السنوية الاجتياحي بالتقليل وتسوية الجذور وحده غير كافٍ ولا بد من إدخال معالجات داعمة دوائية². وقد درست فعالية الصادات الجهازية كمعالجة داعمة مساعدة للمعالجة غير الجراحية بما فيها استخدام التتراسكلين، الأموكسي سيللين، الميترونيدازول، وأحياناً مشاركات بين هذه الأدوية¹¹ أدت المعالجة الميكانيكية المدعومة بالميترونيدازول+ الأموكسيسيللين إلى تراجع في أعداد الجراثيم ما عدا Pg، عند مرضى التهاب الأنسجة حول السنوية الاجتياحي، وذلك بعد 3 أشهر ولكنها كانت نتائج قصيرة الأمد حيث عادت الجراثيم لاستعمار المنطقة تحت اللثوية، وذلك بعد 6 أشهر وخاصة Td¹². وعلى الرغم من التحسنات السريرية إلا أن المعالجة كانت محدودة الفعالية جرثومياً، فلم تتراجع Td فيما نكست Pg بعد 12 شهراً¹³.

وحديثاً دخل الأزيترومايسين كمعالجة داعمة في التهابات الأنسجة حول السنوية وهو من مجموعة الأزيتروليديات التابعة لعائلة الماكروليديات وهو كايح لنمو الجراثيم bacteriostatic، يعمل عن طريق تثبيط البروتين في الخلية الجرثومية^{15,14}. وأقرت دراسات أخرى بفعالية استخدام الأزيترومايسين لعلاج التهاب الأنسجة حول

يعرّف التهاب الأنسجة حول السنوية الاجتياحي بأنه مرض متقدم سريع¹ يصيب الأفراد الأصحاء ذوي الأعمار الصغيرة (14-29 عاماً)²، يتصف هذا المرض بصفات وجراثيم معينة وصفات مناعية مميزة³، ويرتبط بسوء وظائف العدلات (ضعف الانجذاب الكيميائي وضعف البلعمة)، وله نمط وراثي عائلي¹. ولا ترتبط الأنماط الشديدة من التهاب الأنسجة حول السنوية الاجتياحي مع مقدار اللويحة السنوية الموجودة⁴. يظهر هذا المرض بنسب منخفضة في البلدان المتقدمة ولكنه أكثر شيوعاً في البلدان النامية، ويختلف توزيعه بين الأعراق وقد وصفت الأكاديمية الأمريكية لأمراض الأنسجة حول السنوية³ (AAP) 1999 هذا المرض بشكلين:

التهاب أنسجة حول سنوية جائح موضع (LAGP) Localized Aggressive Periodontitis، والتهاب أنسجة حول سنوية جائح معمم (GAgP) Generalized Aggressive Periodontitis ويتميز بتخريب عظمي وفقدان ارتباط سريع وبكمية توضعات جرثومية لا تتناسب مع شدة التخرب النسيجي، كما أنه ذو صفة تجمع عائلي وغالباً ما يترافق مع إبتانات جراثيم Aa. يرتبط حدوث المرض حول السنوي⁵ بالعديد من عوامل الخطورة من الجراثيم الممرضة حول السنوية، والعمر، والجنس، والاستعداد الوراثي، والعوامل البيئية⁶ والمستوى الثقافي، والصحة الفموية الذاتية، والرعاية الصحية والتدخين⁴.

بيّنت الدراسات الجرثومية وجود عدد من الجراثيم المسؤولة عن التخرب الشديد للأنسجة حول السنوية ومرافقة لفقد الارتباط^{6,7,8}، تسهم مجموعة معينة من الجراثيم في إحداث المرض حول السنوي الزمرة الحمراء Porphyromonas gingivalis (Pg), Tannerella forsythia (Tf), Treponema denticola (Td), Prevotella intermedia (Pi)

هدف البحث:

دراسة جرثومية ثنائية التعمية باستخدام تقنية PCR لمقارنة الحمل الجرثومي قبل المعالجة بثلاثة أشهر وبعدها من التقليل وتسوية الجذور المدعوم وغير المدعوم بالأزيتروميسين الجهازية 500 ملغ مرة واحدة يومياً مدة 3 أيام عند مرضى التهاب الأنسجة حول السنينة الجائح.

مواد البحث وطرقه:

عينة البحث: جرى اختيار المرضى من مراجعي عيادة أمراض الأنسجة حول السنينة في كلية طب الأسنان في جامعة دمشق، أخذت البيانات العامة والقصة المرضية لكل فرد من أفراد الدراسة عن طريق بطاقة استجواب خاصة معدة من قبل الباحث (بعد أخذ متوسط 3 قياسات). كان مرضى العينة جميعهم غير مدخنين وغير مصابين بأي من الأمراض الجهازية العامة أو التي تتطلب علاجاً دوائياً (الأمراض القلبية والوعائية، والأمراض الدموية، وداء السكري، والنساء الحوامل) أو الذين يتناولون أدوية عامة (مميعات، الأدوية المسببة للضخامة اللثوية). والمرضى الذين تلقوا معالجة بالمضادات الحيوية خلال ستة أشهر السابقة للدراسة. وشخص المرض حول السنينة الاجتياحي المعمم بحسب تصنيف الأكاديمية الأمريكية عام 1999³ فضلاً عن التشخيص الشعاعي البانورامي لتأكيد الإصابة بالجيوب العظمية حول السنينة¹⁶. أخذت المشعرات الجرثومية وأخذت موافقة المرضى والمجلس العلمي لجامعة دمشق على إجراء البحث.

المعالجة حول السنينة:

أنجزت المعالجة حول السنينة لكامل الفم بجلسة واحدة وتضمنت تقليلاً وتسوية جذور scaling and root plaining لكامل الفكين باستخدام الأدوات فوق الصوتية، ومن ثمّ المجارف اليدوية مجارف Gracy الخاصة وأداة تقليل U15 لشركة HU-Friedy وجرى تعليم المرضى السيطرة على

السنينة الاجتياحي، وهو يستخدم لعلاج التهاب الأنسجة حول السنينة الناكس والاجتياحي المعمم والموضع والمزمن^{15,16,17,18} حيث أدخل تحسينات سريرية وجرثومية¹⁵، فقد حسن الأزيتروميسين من قدرة التقليل وتسوية الجذور وفعالته في إنقاص عمق السبر والكسب في الارتباط كما أن تأثيراته أطول من غيره من المضادات الحيوية، حيث يعطى 500 ملغ مرة واحدة يومياً مدة ثلاثة أيام، وبحسب بعض الدراسات تبقى مستوياته بشكل ملحوظ في الأنسجة مدة 7-10 يوماً¹⁹. يتميّز استعمال الأزيتروميسين بصفات ومميزات تجعله عامل جذب لاستخدامه كعلاج داعم للتقليل وتسوية الجذور في علاج التهاب الأنسجة حول السنينة الاجتياحي بأن Aa, Pg الجراثيم المتورطة في إحداث المرض حول السنينة الاجتياحي هي الأكثر حساسية له في الزجاج. وتراكيزه القليلة في المصل واللثة هي فعالة وقادرة على هذه الجراثيم التي تدوم من 7-14 يوماً^{15,20}. وكانت تراكيز الأزيتروميسين في العينات المأخوذة من الأنسجة حول السنينة المصابة أعلى بشكل ملحوظ من اللثة الطبيعية، ويفترض أنه يخترق صناعات الليف والبالعات الكبيرة بتركيز تفوق تركيزه خارج الخلوي ب 100\200 مرة^{15,20,21,22}. ينقل الأزيتروميسين بشكل فعال إلى موقع الالتهاب بواسطة البالعات الكبيرة ثم يحرر مباشرة عندما تتمزق البالعات في أثناء عملية البلعمة^{14,15,20,21}. اقترحت بعض الدراسات أن يعطى هذا المضاد الحيوي على شكل 250 ملغ مرة واحدة يومياً مدة 5 أيام مسبقة بجرعة تحميل 500 ملغ مرتين في اليوم الأول²³. لكن الدراسات الحديثة بينت أنه باستخدام الأزيتروميسين الجهازية بجرعة 500 ملغ مرة واحدة يومياً مدة ثلاثة أيام كعلاج داعم مع التقليل وتسوية الجذور في التهاب الأنسجة حول السنينة الاجتياحي عند المرضى الشباب يؤدي إلى تقليل عمق السبر والنزف عند السبر خاصة في الجيوب العميقة.^{15,16,18}

Fusobacterium nucleatum (Fn), *Campylobacter rectus* (Cr), *Eubacterium nodatum* (En), *Eikenella corrodens* (Ec), *Capnocytophaga* (Cs)

طريقة أخذ العينة الجرثومية: أخذت خمس عينات لكل فرد عن طريق وضع الأقماغ الورقية المرفقة بالكيوت المرسل في أعرق جيوب حول سنية في كل ربع فك، قبل إجراء المعالجة الميكانيكية وبعد 3 أشهر من المعالجة حول السنية لكلتا المجموعتين، وذلك بعد إزالة اللويحة فوق اللثوية بالأدوات اليدوية وبواسطة الشاش أو القطن المعقم. وأرسلت العينات الجرثومية إلى المختبر. استقبلت النتائج عبر البريد الإلكتروني بإعطاء اسم مستخدم وكلمة مرور خاصة بالباحث بشكل ملف pdf لكل مريض.

الدراسة الإحصائية:

جرت الدراسة الإحصائية باستخدام اختبار Mann-Whitney لدراسة دلالة الفروق بين مجموعتين اثنتين واختبار Wilcoxon للرتب ذات الإشارة الجبرية لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجات متغير فنوي متدرج بين مدتين اثنتين أو طريقتين اثنتين. وأعطيت قيمة متزايدة تصاعدياً لكل درجة من درجات الحمل الجرثومي سريرياً وفقاً لمستوى الحمل الجرثومي لكل نوع من أنواع الجراثيم المدروسة في عينة البحث كما في الجدول (1):

جدول (1) يبين الدرجات المعتمدة لوجود كل نوع من أنواع الجراثيم المدروسة سريرياً

والقيمة الموافقة المعطاة لكل درجة في عينة البحث.

القيمة المعطاة	درجة الحمل الجرثومي سريرياً	مستوى الحمل الجرثومي للجراثيم من باقي الأنواع	مستوى الحمل الجرثومي للجراثيم من النوع Aa
1	تحت مستوى الكشف	أقل من 104	أقل من 103
2	موجود بكمية قليلة	104	103
3	زيادة في الحمل الجرثومي	أقل من 105	أقل من 104
4	حمل جرثومي عالٍ	أقل من 106	أقل من 105
5	حمل جرثومي عالٍ جداً	أكثر من 106	أكثر من 105

- إحصاءات الرتب:

يُلاحظ من الجدول 2 أنه بدراسة قيم متوسطات الرتب لكلتا مجموعتي الدراسة للجراثيم المفحوصة وبدراسة قيم متوسطات الرتب أن درجة الحمل الجرثومي قبل المعالجة

اللويحة الجرثومية ومراقبة التزامهم بالتعليمات خلال مدة المعالجة، قسم المرضى إلى مجموعتين وجرى توزيعهم عشوائياً Randomized Controlled Trial (RCT) بطريقة 1:1: أعطى المرضى الدواء المختار والغفل Placebo بطريقة عشوائية مُعمّاة (شركة الفارس) عن الباحث إلى حين فرز النتائج تلقت المجموعة التجريبية 13 مريضاً (7 إناث - 6 ذكور) المعالجة دوائية بالأزيترومايسين (أزيتروليد - شركة الفارس دمشق - سورية) مدة 3 أيام مرة واحدة يومياً بجرعة 500 ملغ. وتلقت المجموعة الشاهدة 13 مريضاً (9 إناث - 4 ذكور) دواءً مزيفاً (شركة الفارس - دمشق - سورية)

الفحص الجرثومي تقنية PCR-DNA :

جرى الفحص الجرثومي بطريقة تفاعل البوليميراز السلسلي (Polymerase Chain Reaction) بتقنية PCR-DNA لتحديد السلالات الجرثومية حول السنية لشركة Hain Life science الألمانية باستخدام اختبار micro-IDent@plus Test Kit للتحري عن وجود إحدى عشرة زمرة جرثومية *Actinobacillusactinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Tannerella forsythia* (Tf), *Treponema denticola* (Td), *Prevotella intermediate* (Pi), *Peptostreptococcus micros* (Pm),

نتائج الدراسة الجرثومية:

دراسة درجة الحمل الجرثومي:

دراسة تأثير المجموعة المدروسة في درجة الحمل الجرثومي وفقاً للمدة الزمنية المدروسة:

في مجموعة الأزيترومايسين كانت بين (12.5 و 17.08) المجموعة الشاهدة (12 و 16.96) ما عدا Cs التي كانت وفي عينة البلاسيبو (14.5 و 9.92). تراجعت درجة الحمل الجرثومي بعد ثلاثة أشهر لكل الجراثيم في مجموعة الأزيترومايسين وراحت بين (15 و 10.04) وفي

جدول رقم (2) يبين متوسط الرتب لدرجة الحمل الجرثومي في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والمدة الزمنية المدروسة ونوع الجراثيم المدروسة.

المتغير المدروس	المدة الزمنية المدروسة	نوع الجراثيم المدروسة	عدد المرضى		متوسط الرتب
			مجموعة المعالجة بالأزيترومايسين	المجموعة الشاهدة	
درجة الحمل الجرثومي	قبل المعالجة	Aa	13	13	11.88
		Pg	13	13	14.04
		Tf	13	13	13.31
		Td	13	13	11.50
		Pi	13	13	14.08
		Pm	13	13	13.38
		Fn	13	13	14.50
		Cr	13	13	11.88
		En	13	13	9.92
	بعد ثلاثة أشهر	Ec	13	13	12.00
		Cs	13	13	12.81
		Aa	13	13	15.96
		Pg	13	13	16.65
		Tf	13	13	16.54
		Td	13	13	16.96
		Pi	13	13	14.15
		Pm	13	13	16.04
		Fn	13	13	14.35
Cr	13	13	16.62		
En	13	13	15.81		
Ec	13	13	15.23		
Cs	13	13	12.00		

- نتائج اختبار Mann-Whitney U: إلى كل من الجراثيم الآتية: (0.01=P)Pg، (0.02=P)Cr، أي إنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات درجة الحمل الجرثومي لكل نوع من أنواع الجراثيم المذكورة، بين مجموعة المعالجة بالأزيترومايسين والمجموعة الشاهدة (مجموعة البلاسيبو) في عينة البحث، وبدراسة قيم متوسطات الرتب الجدول 2 نجد أن درجة الحمل الجرثومي بعد ثلاثة أشهر لكل من أنواع الجراثيم (Pg، Tf، Td، Cr) في مجموعة المعالجة بالأزيترومايسين كانت أقل منها في المجموعة الشاهدة في عينة البحث. أما بالنسبة إلى باقي الجراثيم (Aa، Pi، Pm، Fn، En، Ec، Cs) فيلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة 0.05 أو

تساويها، كما في الجرثومة من النوع En، أي إنه عند تكرارات درجة الحمل الجرثومي بين مجموعة المعالجة مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في بالأزيترومايسين والمجموعة الشاهدة (مجموعة البلاسيبو). جدول رقم (3) يبين نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة الحمل الجرثومي لكل نوع من أنواع الجراثيم المدروسة بين مجموعة المعالجة بالأزيترومايسين والمجموعة الشاهدة (مجموعة البلاسيبو) في عينة البحث، وذلك وفقاً للمدة الزمنية المدروسة.

المتغير المنروس	المدة الزمنية المدروسة	نوع الجراثيم المدروسة	قيمة U لـ Mann-Whitney	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
درجة الحمل الجرثومي	قبل المعالجة	Aa	63.5	0.255	لا توجد فروق دالة
		Pg	77.5	0.702	لا توجد فروق دالة
		Tf	82.0	0.884	لا توجد فروق دالة
		Td	58.5	0.159	لا توجد فروق دالة
		Pi	77.0	0.622	لا توجد فروق دالة
		Pm	83.0	0.935	لا توجد فروق دالة
		Fn	71.5	0.440	لا توجد فروق دالة
		Cr	63.5	0.251	لا توجد فروق دالة
		En	38.0	0.004	توجد فروق دالة
	بعد ثلاثة أشهر	Ec	65.0	0.279	لا توجد فروق دالة
		Cs	75.5	0.621	لا توجد فروق دالة
		Aa	52.5	0.060	لا توجد فروق دالة
		Pg	43.5	0.015	توجد فروق دالة
		Tf	45.0	0.026	توجد فروق دالة
		Td	39.5	0.013	توجد فروق دالة
		Pi	76.0	0.576	لا توجد فروق دالة
		Pm	51.5	0.077	لا توجد فروق دالة
		Fn	73.5	0.516	لا توجد فروق دالة
		Cr	44.0	0.023	توجد فروق دالة
En	54.5	0.059	لا توجد فروق دالة		
Ec	62.0	0.196	لا توجد فروق دالة		
Cs	65.0	0.288	لا توجد فروق دالة		

دراسة تأثير المعالجة في درجة الحمل الجرثومي وفقاً للمجموعة المدروسة:
إحصاءات الرتب:

المقارنة في درجة الحمل الجرثومي بين المدتين: قبل المعالجة - بعد المعالجة

جدول رقم (4) يبين الرتب ذات الإشارة الجبرية لدرجة الحمل الجرثومي في عينة البحث وفقاً للمدة الزمنية المدروسة والمجموعة المدروسة ونوع الجراثيم المدروسة.

نوع الجراثيم	المجموعة المدروسة	عدد المرضى		متوسط الرتب	
		درجة الحمل بعد ثلاثة أشهر > درجة الحمل قبل المعالجة	درجة الحمل بعد ثلاثة أشهر < درجة الحمل قبل المعالجة	درجة الحمل بعد ثلاثة أشهر > درجة الحمل قبل المعالجة	درجة الحمل بعد ثلاثة أشهر < درجة الحمل قبل المعالجة
Aa	مجموعة المعالجة بالأزيترومايسين	10	0	0	5.50
	المجموعة الشاهدة	2	3	2.50	3.75
Pg	مجموعة المعالجة بالأزيترومايسين	6	1	1.50	4.42
	المجموعة الشاهدة	2	2	2.50	2.50

2.00	6.38	3	2	8	مجموعة المعالجة بالأزيترومايسين	Tf
2.17	3.50	9	3	1	المجموعة الشاهدة	
0	4.50	5	0	8	مجموعة المعالجة بالأزيترومايسين	Td
4.10	3.75	6	5	2	المجموعة الشاهدة	
2.50	2.50	9	2	2	مجموعة المعالجة بالأزيترومايسين	Pi
5.50	2.50	7	2	4	المجموعة الشاهدة	
4.50	4.50	5	4	4	مجموعة المعالجة بالأزيترومايسين	Pm
6.94	3.50	2	8	3	المجموعة الشاهدة	
4.00	4.57	5	1	7	مجموعة المعالجة بالأزيترومايسين	Fn
5.00	5.63	3	2	8	المجموعة الشاهدة	
0	3.50	7	0	6	مجموعة المعالجة بالأزيترومايسين	Cr
5.50	5.50	3	8	2	المجموعة الشاهدة	
4.00	5.29	4	2	7	مجموعة المعالجة بالأزيترومايسين	En
4.50	1.00	6	6	1	المجموعة الشاهدة	
3.88	6.58	3	4	6	مجموعة المعالجة بالأزيترومايسين	Ec
5.00	3.00	5	6	2	المجموعة الشاهدة	
3.88	2.75	7	4	2	مجموعة المعالجة بالأزيترومايسين	Cs
5.33	3.00	6	3	4	المجموعة الشاهدة	

يبيّن الجدول (4) متوسطات الرتب حيث كان عدد الرتب السالبة (درجة الحمل الجرثومي بعد ثلاثة أشهر > درجة الحمل الجرثومي قبل المعالجة)، كان أصغر من عدد الرتب الموجبة (درجة الحمل الجرثومي بعد ثلاثة أشهر < درجة الحمل الجرثومي قبل المعالجة) بالنسبة إلى كلٍّ من أنواع الجراثيم (En، Pm) في المجموعة الشاهدة استنتجنا أن درجة الحمل الجرثومي لجراثيم (En، Pm) بعد ثلاثة أشهر من المعالجة كانت أعلى منها قبل المعالجة في المجموعة الشاهدة من عينة البحث.

بيّن الجدول (4) متوسطات الرتب حيث كان عدد الرتب السالبة (درجة الحمل الجرثومي بعد ثلاثة أشهر > درجة الحمل الجرثومي قبل المعالجة) أكبر من عدد الرتب الموجبة (درجة الحمل الجرثومي بعد ثلاثة أشهر < درجة الحمل الجرثومي قبل المعالجة)، بالنسبة إلى كلٍّ من أنواع الجراثيم (Fn، Td، Tf، Pg، Aa)، في مجموعة المعالجة بالأزيترومايسين، ونجد أن درجة الحمل الجرثومي لكل من أنواع الجراثيم (Cr، Fn، Td، Tf، Pg، Aa) بعد ثلاثة أشهر من المعالجة كانت أقل منها قبل المعالجة، في مجموعة المعالجة بالأزيترومايسين من عينة البحث، ولما

- نتائج اختبار Wilcoxon للرتب ذات الإشارة الجبرية:

يظهر الجدول رقم (5) نتائج اختبار Wilcoxon للرتب ذات الإشارة الجبرية لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة الحمل الجرثومي لكل نوع من أنواع الجراثيم المدروسة بين المديتين الزمنيتين (قبل المعالجة، بعد ثلاثة أشهر) في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة.

المتغير المدروس	المقارنة بين المديتين	الجراثيم المدروسة	المجموعة المدروسة	قيمة Z المحسوبة	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
-----------------	-----------------------	-------------------	-------------------	-----------------	--------------------	--------------

توجد فروق دالة	0.005	-2.83	مجموعة المعالجة بالأزيترومايسين	Aa	بعد ثلاثة أشهر - قبل المعالجة	درجة الحمل الجرثومي
لا توجد فروق دالة	1.000	0	المجموعة الشاهدة (مجموعة البلاسيبو)			
توجد فروق دالة	0.031	-2.16	مجموعة المعالجة بالأزيترومايسين	Pg		
لا توجد فروق دالة	1.000	0	المجموعة الشاهدة (مجموعة البلاسيبو)			
توجد فروق دالة	0.015	-2.42	مجموعة المعالجة بالأزيترومايسين	Tf		
لا توجد فروق دالة	0.577	-0.56	المجموعة الشاهدة (مجموعة البلاسيبو)			
توجد فروق دالة	0.011	-2.55	مجموعة المعالجة بالأزيترومايسين	Td		
لا توجد فروق دالة	0.267	-1.11	المجموعة الشاهدة (مجموعة البلاسيبو)			
لا توجد فروق دالة	1.000	0	مجموعة المعالجة بالأزيترومايسين	Pi		
لا توجد فروق دالة	0.915	-0.11	المجموعة الشاهدة (مجموعة البلاسيبو)			
لا توجد فروق دالة	1.000	0	مجموعة المعالجة بالأزيترومايسين	Pm		
توجد فروق دالة	0.041	-2.05	المجموعة الشاهدة (مجموعة البلاسيبو)			
توجد فروق دالة	0.035	-2.11	مجموعة المعالجة بالأزيترومايسين	Fn		
لا توجد فروق دالة	0.052	-1.94	المجموعة الشاهدة (مجموعة البلاسيبو)			
توجد فروق دالة	0.027	-2.21	مجموعة المعالجة بالأزيترومايسين	Cr		
لا توجد فروق دالة	0.084	-1.73	المجموعة الشاهدة (مجموعة البلاسيبو)			
لا توجد فروق دالة	0.070	-1.81	مجموعة المعالجة بالأزيترومايسين	En		
توجد فروق دالة	0.025	-2.24	المجموعة الشاهدة (مجموعة البلاسيبو)			
لا توجد فروق دالة	0.214	-1.24	مجموعة المعالجة بالأزيترومايسين	Ec		
لا توجد فروق دالة	0.084	-1.73	المجموعة الشاهدة (مجموعة البلاسيبو)			
لا توجد فروق دالة	0.288	-1.06	مجموعة المعالجة بالأزيترومايسين	Cs		
لا توجد فروق دالة	0.725	-0.35	المجموعة الشاهدة (مجموعة البلاسيبو)			

يلاحظ في الجدول (5) وبحسب اختبار Wilcoxon للرتب المناقشة:

كان الهدف الرئيس لهذه الدراسة الكشف بواسطة تقنية PCR-DNA عن الجراثيم اللاهوائية سلبية الغرام للجراثيم شديدة الأمراض أو الزمرة الحمراء (Td-Bf-Pg) (26,25,24,7) المرافقة للمرض حول السنني الاجتياحي للمعالجة حول السننية الميكانيكية المدعومة بالأزيترومايسين الجهازية والميكانيكية فقط الميكانيكية فقط. أظهرت دراستنا الجرثومية باستعمال مسابر DNA وباستخدام اختبار Mann-Whitney لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة الحمل الجرثومي بين المجموعتين في كل مدة (قبل المعالجة، بعد المعالجة بثلاثة أشهر). وجدت دراسة Albandar 1997 أن Td, Cr, Fn, Pi, Pg هي الأكثر تواتراً بين مجموعة المرضى المصابين بالتهاب الأنسجة حول السننية الاجتياحي مقارنة بغير المصابين، وعد أن Pg, Td لها علاقة بالإصابة المعممة، وهما الجرثومتان

ذات الإشارة الجبرية في المقارنة بين المجموعتين ما بين قبل المعالجة بثلاثة أشهر وبعدها أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05 بالنسبة إلى كل من الجراثيم (P=0.005)، Aa (P=0.03)، Pg (P=0.01)، Tf (P=0.01)، Td (P=0.03)، Fn (P=0.02)، Cr في مجموعة المعالجة بالأزيترومايسين. وقد كانت هذه القيم لكل من أنواع الجراثيم (P=0.04)، Pm (P=0.02)، En في المجموعة الشاهدة أي إنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات درجة الحمل الجرثومي بين المدتين الزمنيتين المدروستين، وبمراجعة الجدول 4 نجد أن درجة الحمل الجرثومي لكل من أنواع الجراثيم (Pm، En) في المجموعة الشاهدة بعد ثلاثة أشهر من المعالجة كانت أعلى منها قبل المعالجة في المجموعة الشاهدة من عينة البحث.

في المجموعة الشاهدة (p=1). ترتبط جراثيم Aa مع التهاب الأنسجة حول السنينة الاجتياحي الموضع²⁷. وبيّنت الدراسات أن الأزيترومايسين فعال ضد Aa في الزجاج²⁹. يعدُّ التقليل وتسوية الجذور وحده غير كافٍ لحذف جراثيم Aa عند مرضى التهاب الأنسجة حول السنينة الاجتياحي ويجب دعمه بالصادات الحيوية²⁸.

من الملاحظ أنَّ الأزيترومايسين لم يعطِ في دراستنا فروقاً دالة إحصائية بعد المعالجة بالنسبة إلى جراثيم Pi. ترتبط جراثيم Pi, Pg بالنزف عند السبر، وتمتلك جراثيم Pi القدرة على تحرير الهيمن من الهيموغلوبين³⁰. وكذلك انخفضت جراثيم Pi, Pm, Pg بشكل غير دال إحصائياً في مجموعة الأزيترومايسين في دراسة جرثومية مشابهة لدراستنا لكن عند مرضى التهاب الأنسجة حول السنينة المزمن³¹. أبدت جراثيم Pi في الزجاج حساسية واضحة تجاه الأزيترومايسين والأموكسيسيلين والميترونيدازول³¹. وجد (Serrano وزملاؤه عام 2009) أن استعمال الصادات الحيوية مثل الأزيترومايسين والميترونيدازول والنتراسكلين باستمرار يؤدي إلى ممانعة جراثيم Fn, Pi, Pg³².

لم يبدِ الحمل الجرثومي تغيرات جوهرية بعد المعالجة بالأزيترومايسين في دراستنا لجراثيم Pm. تعدُّ جراثيم Pm متوسطة الإمراضية من الزمرة البرتقالية وتوجد هذه المكورات بشكل أكبر في مناطق التخرب حول السنينة²⁴. تتراجع نسب انزيمات القلب المعدني الميتالوبروتيناز (MMP-8, MMP-9) ومن ثمَّ تتناقص جراثيم Pm بعد المعالجة غير الجراحية³³. وبشكل عام، يبدي الأزيترومايسين ممانعة ضد العقديات Streptococcal micros وقد أدرجت الشركة المنتجة للدواء المستعمل في الدراسة عدم اختبار فعالية الدواء على PeptoStreptococcal micros- Provetella bivia. وأورد كذلك Malhotra-Kumar وزملاؤه عام 2007 ممانعة

الأكثر أهمية، وتؤديان دوراً مهماً في زيادة شدة المرض حول السنينة، ووجد علاقة تربط Aa مع التهاب الأنسجة حول السنينة الاجتياحي الموضع²⁷.

أدخلت المعالجة حول السنينة المدعومة بالأزيترومايسين تراجعاً واضحاً ودالاً إحصائياً في درجة الحمل الجرثومي Cr (P=0.02)، Td (P=0.01)، Tf (P=0.02)، Pg (P=0.01) بعد ثلاثة أشهر من المعالجة. وفي المقارنة بين مجموعتي الدراسة وباستخدام اختبار Wilcoxon للرتب ذات الإشارة الجبرية وجدنا أن معالجتنا الدوائية بالأزيترومايسين مع التقليل وتسوية الجذور قدمت تراجعاً واضحاً في الحمل الجرثومي للجراثيم من النوع Aa (P=0.00)، Tf, Td (P=0.05)، Fn, Pg, Cr (P=0.01). وبفروق دالة إحصائية. اقترح (Buchmann وزملاؤه عام 2000) ارتباط بقاء الجيوب العميقة والكثيرة مع وجود جراثيم Pg²⁸. في حين انخفضت Pg-Tf-Td في دراستنا وبدلالة إحصائية.

تعطي المعالجة الميكانيكية المدعومة بالميترونيدازول + الأموكسيسيلين كما في دراسة (Johnson وزملائه عام 2008) تراجعاً في أعداد الجراثيم ما عدا Pg عند مرضى التهاب الأنسجة حول السنينة الاجتياحي، وذلك بعد 3 أشهر. ولكنها كانت نتائج قصيرة الأمد حيث عادت الجراثيم لاستعمار المنطقة تحت اللثوية وذلك بعد 6 أشهر وخاصة Td¹². وفي دراسة (Valenza وزملائه عام 2009) عند استخدامه الأموكسيسيلين+الميترونيدازول كعلاج داعم مع التقليل وتسوية الجذور في التهاب الأنسجة حول السنينة الاجتياحي وجد وبمتابعة لسنه أنه رغم التحسنات السريرية التي حصل عليها إلا أنه كان فعالاً بشكل محدود جرثومياً فلم تتحسن Td فيما نكست Pg خلال مدة وجيزة¹³.

أدى استعمال الأزيترومايسين مع التقليل وتسوية الجذور في دراستنا إلى تراجع مستويات جراثيم Aa وبشكل واضح وبفروق دال إحصائياً (P=0.005)، ولم تتراجع Aa

وبفروق دالة إحصائية للجراثيم من النوع (En)، وذلك بعد ثلاثة أشهر من المعالجة عمّا كانت عليه قبل المعالجة (P=0.05). وقد يعزى هذا الاختلاف إلى طبيعة التهاب الأنسجة حول السنينة الاجتياحي واختلاف زمرة الجرثومية عن التهاب الأنسجة حول السنينة المزمّن.

يدخل التقلّح وتسوية الجذور تحسناً في المشعرات السريرية والجرثومية ولكنه لا يستطيع منع هذه الجراثيم من إعادة استعمار الجيب، وبالمثل فقد تتحسن بعض الجراثيم بالعلاج ولكنها تعود للنكس عندما تكون قادرة على إعادة الاستعمار تحت اللثوي، ببقائها في البشرة الميزابية. يمتلك الأزيترومايسين فعالية أكبر في اختراق الأنسجة المريضة (المصابة بالعدوى) خاصة الخلايا صانعة الليف التي تحرره منها ببطء^{21,18,15} وحتى في حال غياب تركيز الدواء الخارجي ومنها ينقل من خلية إلى أخرى. لم تدرس فعالية المترونيدازول+الأموكسيسيلين في اختراق الأنسجة حول السنينة المريضة، ومن الواضح أنهما غير فاعلين في معالجة البشرة الميزابية المصابة بالعدوى³⁷. وقد جرى التحري عن صفة الأزيترومايسين المضادة للالتهاب عند إعطائه لمرضى أصحاء ووجد (Culić) وزملاؤه عام 2002) أنه يوجد بتراكيز تحرّض العدلات الجائلة في الدم على تحرير العوامل المضادة للالتهاب³⁸.

الاستنتاج: قدم استخدام الأزيترومايسين الداعم للتقلّح وتسوية الجذور انخفاضاً واضحاً في الحمل الجرثومي المرضي مقارنة بالتقلّح وتسوية الجذور مما يقترح إمكانية استخدامه بشكل فعال لمعالجة التهاب الأنسجة حول السنينة الاجتياحي وإجراء دراسات لاستمرار فعالية المضادة للجراثيم حول السنينة على المدى الطويل.

الماكروليدات للعقدبات العقدية ولكن الكلاريثرومايسين أقل ممانعة بقليل من الأزيترومايسين، وربما يعزى هذا إلى أن نصف عمر الأزيترومايسين أطول من الكلاريثرومايسين ويبدو أن معدلات الممانعة تكون الأكبر في الأزيترومايسين بعد عزلها، ولكنه بعد 12 أسبوعاً تعود إلى معدلاتها عند بداية العلاج³⁴. ولذلك فهو الأكثر تفضيلاً من بين فئته والأفضل من حيث الاختلاطات³⁷. وبالعكس فقد ازداد الحمل الجرثومي لجراثيم (En, Pm) في المجموعة الشاهدة وبفروق دالة إحصائية (P=0.05)، مما يؤكد أن التقلّح وتسوية الجذور وحده غير كافٍ لعلاج التهاب الأنسجة حول السنينة الاجتياحي³⁵.

أبدت كل أنواع Ec استجابة للأزيترومايسين في الزجاج فيما أبدت ممانعة ضد الكليندامايسين، والميترونيدازول والبنسلين والأموكسيسيلين والتتراسكلين والسيبروفلوكساسين³⁴. كان الأزيترومايسين أكثر فعالية ضد Ec و Fn (المعزولة من الجلد والأنسجة المصابة بالعدوى عند الإنسان) من الكلاريثرومايسين³⁶. وخالفت دراستنا (Valenza والمجموعة عام 2010) إذ إنّ الماكروليدات هي الصاد المفضل في علاج سلالات Campylobacter strains في مقارنة بين الأريثرومايسين والسيبروفلوكساسين والدوكسيسيكليين وبمتابعة مدة عامين¹³.

تدخل المعالجة الميكانيكية وحدها تراجعاً في أعداد Pg, Td, Tf كما أنها فعالة أكثر في مجموعات الحمل الجرثومي المرتفع، وذلك في التهاب الأنسجة حول السنينة المزمّن، وخلافاً لذلك لم تدخل المعالجة الميكانيكية في دراستنا عند مرضى التهاب الأنسجة حول السنينة الاجتياحي أي تحسن يُذكر في أي من الجراثيم عند مرضى التهاب الأنسجة حول السنينة الاجتياحي، بل على العكس كانت درجة الحمل الجرثومي في دراستنا أعلى

References

1. Armitage GC: Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* 1999; 4:1.
2. Susin, C. & Albandar, J. M. Aggressive periodontitis in an urban population in southern Brazil. *Journal of Periodontology.* 2005;76,468-475
3. American Academy of Periodontology-Research, Science and therapy Committee. Periodontal diseases of children and adolescents. *Pediatr Dent.* 2008-2009;30(7 Suppl):240-247.
4. Corraini P, Pannuti CM, Pustiglioni AN, Romito GA, Pustiglioni FE. Risk indicators for aggressive periodontitis in an untreated isolated young population from Brazil. *Braz Oral Res.* 2009 Apr-Jun;23(2):209-215.
5. Albandar JM, Muranga MB, Rams TE. Prevalence of aggressive periodontitis in school attendees in Uganda. *J Clin Periodontol.* 2002 Sep;29(9):823-831.
6. Kilian M, Rylev M. Prevalence and distribution of principal periodontal pathogens worldwid. *J Clin Periodontol.* 2008 Sep;35(8 Suppl):346-361.
7. Socransky SS, HaffaJee AD, Cugini MA, et al. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 134-144.
8. Tanner A. *Curr Opin Dent.* Microbial etiology of periodontal diseases. Where are we? Where are we going? 1992 Mar;2:12-24.
9. Newman MG, Sims TN: The periododominant cultivable microbial of the periodontal abscess . *J Periodontol* 1979; 50:350.
10. Newman MG, Socransky SS, Savitt ED, et al. Studies of microbiology of periodontitis . *J Periodontol* 1976; 46:373.
11. Ainamo J, Lie T, Ellingsen BH, Hansen BF, Johansson LA, Karring T, Kisch J, et al. 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.
12. Johnson JD, Chen R, Lenton PA, Zhang G, Hinrichs JE, Rudney JD. Persistence of extracrevicular bacterial reservoirs after treatment of aggressive periodontitis. *J Periodontol.* 2008 Dec;79(12):2305-2312.
13. Valenza G, Veiheilmann S, Peplies J, Tichy D, Roldan-Pareja Mdel C, Schlagenhauf U et al. Microbial changes in periodontitis successfully treated by mechanical plaque removal and systemic amoxicillin and metronidazole. *Int J Med Microbiol.* 2009 Aug;299(6):427-38. Epub 2009 May 15.
14. Dastoor SF, Travan S, Neiva RF, Rayburn LA, Giannobile WV, Wang HL. Effect of adjunctive systemic azithromycin with periodontal surgery in the treatment of chronic periodontitis in smokers: a pilot study. *J Periodontol.* 2007 Oct;78(10):1887-1896
15. Gomi K, Yashima A, Iino F, Kanazashi M, Nagano T, Shibukawa N. et al. Drug concentration in inflamed periodontal tissues after systemically administered azithromycin. *J Periodontol.* 2007 May;78(5):918-823.
16. Haffajee AD, Torresyap G, Socransky SS. Clinical changes following four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis: 1-year results. *J Clin Periodontol.* 2007 Mar;34(3):243-253.
17. Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Hill R, Soehren S, Fenno JC, Giannobile WV, Wang HL. Clinical response of azithromycin as an adjunct to non-surgical periodontal therapy in smokers. *J Periodontol.* 2005 Mar;76(3):426-436.
18. Smith SR, Foyle DM, Daniels J, Joyston-Bechal S, Smales FC, Sefton A, Williams J. A double-blind placebo-controlled trial of azithromycin as an adjunct to non-surgical treatment of periodontitis in adults: clinical results. *J Clin Periodontol.* 2002 Jan;29(1):54-61.
19. Maliaia T, Tejada MR, Ghelardi E, et al: Periodontal Tissue Disposition of Azithromycin. *J Periodontal* 1997;68:1206.
20. Gomi K, Yashima A, Nagano T, Kanazashi M, Maeda N, Arai T. Effects of full-mouth scaling and root planing in conjunction with systemically administered azithromycin. : *J Periodontol.* 2007 Mar;78(3):422-429.
21. Blandizzi C, Malizia T, Lupetti A, Pesce D, Gabriele M, Giuca MR, Campa M, Del Tacca M, Senesi S. Periodontal tissue disposition of azithromycin in patients affected by chronic inflammatory periodontal diseases. *J Periodontol.* 1999 Sep;70(9):960-966.
22. Lode H, Borner K, Koeppe P, Schaberg T. Azithromycin--review of key chemical, pharmacokinetic and microbiological features. *J Antimicrob Chemother.* 1996 Jun;37 Suppl C:1-8.
23. Gunsolley JC, Zambon JJ, Mellott CA, Brooks CN, Kaugars CC. Maintenance therapy in young adult with severe periodontitis. *J Periodontol* 1994; 65:274-279.

24. Riggio M.P., Lennon A. and Smith A. Detection of Peptostreptococcus micros DNA in clinical samples by PCR. J. Med. Microbiol, 2001;50:249-254.
25. Papapanou PN, Baelum V, Luan WM, et al. Subgingival microbiota in adult Chinese: prevalence and relation to periodontal disease progression. J Periodontol 1997; 68:651-666.
26. Haffajee AD, Teles RP, Socransky SS. Association of Eubacterium nodatum and Treponema denticola with human periodontitis lesions. Oral Microbiol Immunol. 2006 Oct;21(5):269-282.
27. Albandar, J.M., Brown, L.J., Genco, R.J. & Loe, H. Clinical classification of periodontitis in adolescents and young adults. Journal of Periodontology. 1997, 68, 545-555.
28. Buchmann R, Hasilik A, Van Dyke TE, Lange DE. Amplified crevicular leukocyte activity in aggressive periodontal disease. J Dent Res. 2002 Oct;81(10):716-721.
29. Müller HP, Holderrieth S, Burkhardt U, Höfler U. In vitro antimicrobial susceptibility of oral strains of Actinobacillus actinomycetemcomitans to seven antibiotics. J Clin Periodontol. 2002 Aug;29(8):736-742.
30. Guan SM, Nagata H, Shizukuishi S, Wu JZ. Degradation of human hemoglobin by Prevotella intermedia. Anaerobe. 2006 Oct-Dec;12(5-6):279-282.
31. Sefton AM, Maskell JP, Beighton D, Whaley A, Shain H, Foyle D, Smith SR, Smales FC, Williams JD. Azithromycin in the treatment of periodontal disease. Effect on microbial flora. J Clin Periodontol. 1996 Nov;23(11):998-1003.
32. Serrano C, Torres N, Valdivieso C, Castaño C, Barrera M, Cabrales A. Antibiotic resistance of periodontal pathogens obtained from frequent antibiotic users. Acta Odontol Latinoam. 2009;22(2):99-104.
33. Marcaccini AM, Novaes AB Jr, Meschiari CA, Souza SL, Palioto DB, Sorgi CA, et al. Circulating matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) and MMP-9 are increased in chronic periodontal disease and decrease after non-surgical periodontal therapy. Clin Chim Acta. 2009 Nov;409(1-2):117-122. Epub 2009 Sep 12.
34. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, Van Herck K, Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet. 2007 Feb 10;369(9560):482-490.
35. Haas AN, de Castro GD, Moreno T, Susin C, Albandar JM, Oppermann RV, et al. Azithromycin as an adjunctive treatment of aggressive periodontitis: 12-months randomized clinical trial. J Clin Periodontol. 2008 Aug;35(8):696-704. Epub 2008 Jul 9.
36. Goldstein EJ, Citron DM, Hunt Gerardo S, Hudspeth M, Merriam CV. Activities of HMR 3004 (RU 64004) and HMR 3647 (RU 66647) compared to those of erythromycin, azithromycin, clarithromycin, roxithromycin, and eight other antimicrobial agents against unusual aerobic and anaerobic human and animal bite pathogens isolated from skin and soft tissue infections in humans. Antimicrob Agents Chemother. 1998 May;42(5):1127-1132.
37. McDonald PJ, Pruul H. Phagocyte uptake and transport of azithromycin. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1991 Oct;10(10):828-833.
38. Culić O, Eraković V, Cepelak I, Barisić K, Brajsa K, Ferencić Z et al. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects. Eur J Pharmacol. 2002 Aug 30;450(3):277-289.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2010/4/13.

تاريخ قبوله للنشر 2011/7/27.