

# ผลของยาอะซิโธรมัยซินร่วมกับการรักษาโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรังในผู้ป่วย สูบบุหรี่

## Effect of Azithromycin as an Adjunctive Treatment of Chronic Periodontitis in Smokers

พุทธิพร ชาญสุไชย<sup>1,2</sup>

Putthiporn Chansuchai<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ทันตแพทย์กลุ่มงานบริการทันตสาธารณสุข 2 กองทันตสาธารณสุข สำนักอนามัย กรุงเทพมหานคร

<sup>1</sup>Dentist, Department of Dental Health Services 2, Dental Health Division, Bureau of Health, Bangkok

<sup>2</sup>ศูนย์บริการสาธารณสุข 4 ถนนประชาสงเคราะห์ แขวงดินแดง เขตดินแดง กรุงเทพมหานคร

<sup>2</sup>Health Center 4, Pracha-songkraj road, Din-Daeng, Din-Daeng, Bangkok

### บทคัดย่อ

มีการศึกษาทางคลินิกมากมายเพื่อหายาด้านจุลชีพที่ช่วยส่งเสริมผลการรักษาโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรังในกลุ่มผู้สูบบุหรี่ซึ่งมีแนวโน้มการตอบสนองต่อผลการรักษาต่ำกว่ากลุ่มผู้ไม่สูบบุหรี่ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาทางคลินิกในผู้สูบบุหรี่ระหว่างการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันในคราวเดียวร่วมกับการได้รับยาอะซิโธรมัยซินกับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันในคราวเดียวแต่เพียงอย่างเดียว โดยมีผู้สูบบุหรี่ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรังจำนวน 28 คน แบ่งเข้ากลุ่มทดลองและควบคุมจำนวน 14 คนต่อกลุ่ม ติดตามผลทางคลินิกที่ช่วงเริ่มต้น 3 เดือนและ 6 เดือน ดังนี้ ติดตามค่าความลึกร่องปริทันต์ ระดับยึดทางคลินิก แบ่งตามกลุ่มความลึกร่องปริทันต์เริ่มต้น 3 กลุ่ม ได้แก่ 1-3, 4-6, มากกว่าหรือเท่ากับ 7 มิลลิเมตร ตามลำดับ และติดตามค่าการมีเลือดออกหลังการโพรบทั้งปากและดัชนีคราบจุลินทรีย์ทั้งปาก จากการศึกษาพบความแตกต่างของความลึกร่องปริทันต์ระดับยึดทางคลินิก ดัชนีคราบจุลินทรีย์ทั้งปากและการมีเลือดออกหลังการโพรบทั้งปากที่ช่วง 3 เดือนและ 6 เดือน ( $p < 0.05$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับช่วงเริ่มต้นของทั้งสองกลุ่ม และพบความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของความลึกร่องปริทันต์และระดับยึดทางคลินิกที่ 3 และ 6 เดือนในกลุ่มความลึกร่องปริทันต์เริ่มต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 7 มิลลิเมตร ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงประสิทธิผลของการใช้ยาอะซิโธรมัยซินร่วมกับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันในคราวเดียวให้ผลที่น่าพอใจในการลดความลึกร่องปริทันต์และเพิ่มระดับการยึดทางคลินิกในผู้ป่วยสูบบุหรี่ที่เป็นโรคปริทันต์อักเสบระดับรุนแรง

**คำสำคัญ:** การขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันในคราวเดียว, ยาอะซิโธรมัยซิน, โรคปริทันต์อักเสบเรื้อรัง

## Abstract

There are numerous clinical studies in various antimicrobial agents improving the clinical outcome of chronic periodontitis therapy in smokers. Smokers with chronic periodontitis do not tend to respond to the periodontal therapy as favorable as non-smokers. The aim of this study was to compare the clinical results of one-visit full-mouth scaling and root planing with and without the use of azithromycin in smokers. 28 smokers with chronic periodontitis were divided equally into 2 groups, control group and test group. All clinical data were recorded; probing pocket depth, clinical attachment level, full mouth bleeding on probing and full mouth plaque index at 3 months and 6 months follow-up. The probing pocket depth and clinical attachment level were subdivided into 3 groups according to initial probing pocket depth as follows; 1-3, 4-6 and  $\geq 7$  mm, respectively. At 3 and 6 months, both therapies resulted in significant improvement when compared to baseline of probing pocket depth, clinical attachment level, full mouth bleeding on probing and full mouth plaque index. At 3 and 6 months, the clinical improvement in probing pocket depth and clinical attachment level in subgroup of initial pocket depth  $\geq 7$  mm. were significantly better in full-mouth periodontal therapy with the use of azithromycin. In conclusion, the use of azithromycin as an adjunct to full-mouth periodontal therapy demonstrates favorable results in probing pocket depth reduction and clinical attachment level gain in smokers with advanced chronic periodontitis.

**Key words:** one-visit full-mouth scaling and root planing, azithromycin, chronic periodontitis

Received Date: Mar 18, 2016  
doi: 10.14456/jdat.2016.23

Accepted Date: May 24, 2016

### ติดต่อเกี่ยวกับบทความ

พุทธิพร ชาญสุชัย ศูนย์บริการสาธารณสุข 4 ถนนประชาสงเคราะห์ แขวงดินแดง เขตดินแดง กรุงเทพมหานคร 10400 โทรศัพท์: 02-2461553  
อีเมล: putthipornchan@gmail.com

### Correspondence to:

Putthiporn Chansuchai. Health Center 4, Pracha-songkraj road, Din-Daeng, Din-Daeng, Bangkok Thailand Tel: 02-2461553  
E-mail: putthipornchan@gmail.com

## บทนำ

โรคปริทันต์อักเสบเรื้อรังเป็นโรคหลักในช่องปาก พบอาการเหงือกอักเสบ มีเลือดออก มีความลึกร่องปริทันต์ และการสูญเสียระดับยึดทางคลินิก รวมทั้งการละลายของกระดูกรองรับฟันนำไปสู่การสูญเสียฟันหากไม่รักษาจากการสำรวจสถานะทันตสุขภาพแห่งชาติ ครั้งที่ 7 พ.ศ.2555<sup>1</sup> พบความชุกของการเกิดโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรังร้อยละ 15.6 ในผู้ใหญ่วัยทำงานที่ช่วงอายุ 35-44 ปี ร่วมกับพฤติกรรมสูบบุหรี่ ร้อยละ 19.6 โดยตรวจพบความลึกร่องปริทันต์ที่ 4-5 มิลลิเมตร (มม.) และ 6 มม. ขึ้นไป ที่ร้อยละ 10.9 และ 4.7 ตามลำดับ พฤติกรรมการสูบบุหรี่ในกลุ่มวัยทำงานดังกล่าวจะยิ่งเพิ่มโอกาสการเกิดโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรังในผู้ป่วยรายใหม่ และส่งเสริมการดำเนินโรคในผู้ป่วยปริทันต์อักเสบเรื้อรังให้ทวีความรุนแรงมากขึ้นจนนำไปสู่การสูญเสียฟันในที่สุด โดย Brothwell<sup>2</sup> พบว่า ร้อยละ 40 ของผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรังมีพฤติกรรมสูบบุหรี่สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้<sup>3-6</sup> ที่พบความชุกและความรุนแรงของโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรังสัมพันธ์กับพฤติกรรมการสูบบุหรี่ วิธีการรักษาโรคคือการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน ร่วมกับการควบคุมอนามัยช่องปากเป็นการรักษามาตรฐานสูงสุด (gold standard) โดย Lowenguth<sup>7</sup> รายงานการลดลงของความลึกร่องปริทันต์ภายหลังการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันเพียงอย่างเดียวเท่ากับ 0.71-1.26 มม. และ 1.21-2.92 มม. ในฟันที่มีความลึกร่องปริทันต์เริ่มต้น 4-6 มม. และ 7 มม. ขึ้นไป ตามลำดับ ผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีขึ้นสัมพันธ์กับการลดลงทั้งปริมาณและสัดส่วนของเชื้อจุลินทรีย์ก่อโรคปริทันต์อย่างมีนัยสำคัญ มีการศึกษาผลตอบสนองต่อการรักษาโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรังในคนสูบบุหรี่<sup>8-9</sup> พบแนวโน้มการลดลงของความลึกร่องปริทันต์ในคนสูบบุหรี่น้อยกว่าคนไม่สูบบุหรี่ โดย Renvert<sup>10</sup> ศึกษาพบการลดลงของความลึกร่องปริทันต์ภายหลังการรักษา 2.5 มม. ในคนไม่สูบบุหรี่ และ 1.9 มม. ในคน

สูบบุหรี่ สอดคล้องกับการศึกษาของ Darby<sup>11</sup> ที่ศึกษาในกลุ่มโรคปริทันต์อักเสบชนิดก้าวร้าว (Aggressive periodontitis) พบการลดลงของความลึกร่องปริทันต์ 2.4 มม. ในคนไม่สูบบุหรี่ และ 1.3 มม. ในคนสูบบุหรี่ MacFarlane<sup>12</sup> พบว่า ร้อยละ 90 ของผู้ป่วยที่ต่อต้านการรักษา (refractory) เป็นกลุ่มผู้สูบบุหรี่ Slots<sup>13</sup> แนะนำการใช้ยาต้านจุลชีพทางระบบโดยวิธีกินเสริมการรักษาโรคในผู้ป่วยที่ต่อต้านการรักษา โดยพบผลการตอบสนองต่อการหายมีแนวโน้มดีกว่าการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันเพียงอย่างเดียว Herrera<sup>14</sup> และ Haffajee<sup>15</sup> ได้ทบทวนเอกสารอย่างเป็นระบบ (systematic reviews) ถึงข้อดีของการใช้ยาต้านจุลชีพทางระบบหลากหลายชนิด โดยวิธีกินเสริมการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน พบว่าการใช้ยาที่มีแนวโน้มช่วยลดความลึกร่องปริทันต์และการสูญเสียระดับยึดทางคลินิกได้ดีกว่าการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันเพียงอย่างเดียว โดยเฉพาะในบริเวณที่มีความลึกร่องปริทันต์รุนแรง แต่จากการศึกษานี้ยังไม่อาจสรุปข้อกำหนด (regimen) ทั้งชนิดและขนาดการใช้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรัง Winkelhoff<sup>16</sup>, Grossi<sup>17</sup> และ Van der Velden<sup>18</sup> นำเสนอการใช้ยาต้านจุลชีพทางระบบโดยวิธีกินเสริมการรักษาโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรังในผู้ที่สูบบุหรี่ ซึ่งมีความบกพร่องของระบบภูมิคุ้มกันในการกำจัดเชื้อจุลินทรีย์ก่อโรคปริทันต์และกระบวนการซ่อมแซมอวัยวะปริทันต์ เนื่องจากการสูบบุหรี่กีดการทำงานของเซลล์สร้างเส้นใย (fibroblast)<sup>19-20</sup> กัดการเคลื่อนเหตุสารเคมี (chemotaxis) และฟาโกไซโทซิสของเซลล์เม็ดเลือดขาว<sup>21-23</sup> Goodson<sup>24</sup> ได้กล่าวถึงค่าร้อยละของฤทธิ์ยาต้านจุลชีพหลายชนิดที่ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อก่อโรคปริทันต์ (percentage of antimicrobial activity) ต้องมีค่าเกิน 100 % ขึ้นไป ได้แก่ เตตราไซคลิน มิโนไซคลิน โดซีซัยคลิน คลินดาไมซิน แอมพิซิลลิน อะม็อกซิซิลลินและเมโทรนิดาโซล พบว่า ออกฤทธิ์ต่อเชื้อพอร์ฟีโรไมเนส จิงจิวาสิส (*Porphyromonas gingivalis*,

Pg) แต่ไม่ออกฤทธิ์ต่อเชื้อไอคิเนลลา คอร์โรเดนส์ (*Eikenella corrodens*, Ec) มีเพียงโดซิซัยคลินและอะม็อกซิซิลลินเท่านั้น ที่ออกฤทธิ์ต่อเชื้อแอกกรีเกทิแบคเตอร์ แอคทีโนมัยซีเทมโคมิแทนส์ (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, Aa) Herrera<sup>25</sup> เสนอว่าการรักษาโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรังด้วยการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันเพียงอย่างเดียวให้ผลการรักษาที่น่าพอใจ ดังนั้นการใช้ยาต้านจุลชีพเสริมเป็นเรื่องที่เกินความจำเป็น การใช้ยาต้านจุลชีพควรพิจารณาให้ในรายที่ต่อการรักษา หรือผู้ป่วยมีโรคทางระบบที่มีผลต่อการหายของโรคปริทันต์อักเสบ และควรเริ่มให้ยาหลังจากการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันเสร็จทั้งปาก ระยะเวลาในการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันทั้งปากไม่เกิน 1 อาทิตย์ นอกจากนี้ การขาดความร่วมมือในการใช้ยาตามสั่ง (Patient compliance) และระยะเวลาการกินยานาน 7-14 วัน นำไปสู่ปัญหาเชื้อดื้อยา ถือเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลสำเร็จต่อการรักษา โดย Eisen<sup>26</sup> พบว่า ความร่วมมือในการใช้ยาตามสั่งเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 59 เป็นร้อยละ 83.6 เมื่อปรับเปลี่ยนขนาดยาจาก 3 ครั้งต่อวันเป็นวันละครั้ง Loesche<sup>27</sup> พบว่า ร้อยละ 44 ของผู้ป่วยที่กินยาแอมโทริโคนาโซลเสริมการรักษาโรคปริทันต์อักเสบไม่ตอบสนองต่อการรักษาเนื่องจากผู้ป่วยขาดความร่วมมือในการใช้ยา จากปัญหาดังกล่าวยาอะซิโธรมัซิน (Azithromycin, AZM) จึงเป็นยาต้านจุลชีพทางระบบโดยวิธีกินที่นำมาใช้เสริมการรักษาโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรังในกลุ่มผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา โดย Academy report<sup>28</sup> ระบุขนาดยา AZM เสริมการรักษาโรคปริทันต์ไว้ที่ 500 มิลลิกรัม (มก.) หนึ่งครั้งต่อวัน ติดต่อกัน 4-7 วัน โดย Smith<sup>53</sup> ทดลองใช้ยา AZM เสริมการรักษาโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรังในรูปแบบยากินพบว่ายา AZM ช่วยลดความลึกร่องปริทันต์เริ่มต้น 4-6 และ 7-9 มม. ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ยา AZM เป็นยาต้านจุลชีพที่ได้ถูกนำมาใช้เสริมการรักษาโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรังครั้งแรกด้วยวิธีกิน

ในปี ค.ศ.1999 โดย Sefton<sup>54</sup> พบว่า ยาสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อก่อโรคปริทันต์กลุ่มสไปโรซิโตและจุลชีพไม่พึ่งออกซิเจนได้ดี Hirsch<sup>29</sup> ได้สรุปคุณสมบัติของยา AZM ที่โดดเด่นกว่ายาตัวอื่น คือ 1) คุณสมบัติการแทรกซึมเข้าสู่จุลชีพไบโอฟิล์มจึงออกฤทธิ์ต้านกลุ่มจุลชีพสีแดงและสีส้ม (Red & Orange complex) พบระดับความเข้มข้นของยาในน้ำเหลืองเหงือก ( $C_{GCF}$ ) สูงกว่าค่าเข้มข้นต่ำสุดของยาในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อจุลชีพ (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) จึงออกฤทธิ์ต่อเชื้อ Pg, Aa และ พรีโวเทลลา อินเตอร์มีเดีย (*Prevotella intermedia*, Pi) อีกทั้งวิธีกินยาไม่ยุ่งยากจึงได้รับความร่วมมือจากผู้ป่วยและลดความเสี่ยงในการดื้อยา 2) ส่งเสริมระบบภูมิคุ้มกัน ศึกษาพบการสะสมของระดับยา AZM ในเซลล์นิวโทรฟิลและแมกโครฟาจ มีค่า MIC ที่เพียงพอต่อการฤทธิ์ร่วมกับการมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานจึงทำหน้าที่เป็นตัวนำส่งยา (local drug delivery) ในบริเวณที่มีการอักเสบติดเชื้อ นอกจากนี้ยา AZM มีผลช่วยลดการล้างแกรนูลไลโซโซมส์จึงลดการอักเสบได้อีกทาง 3) ส่งเสริมการหายของเนื้อเยื่อ แม้ไม่ทราบกลไกการหายที่แน่นอน แต่พบการปรับเปลี่ยนสภาพเนื้อเยื่อเหงือก (gingival tissue remodeling) ของเซลล์สร้างเส้นใยช่วยลดภาวะเหงือกโตในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาไซโคลสปอริน (cyclosporine) ด้วยคุณสมบัติของยา AZM ที่โดดเด่นกว่ายาต้านจุลชีพทั่วไปทั้งในด้านส่งเสริมภูมิคุ้มกันและการหายของเนื้อเยื่อ การใช้ยานี้เสริมการรักษาผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรังที่มีพฤติกรรมสูบบุหรี่จะได้ประโยชน์กว่าวิธีการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันอย่างเดียว

วัตถุประสงค์ของการศึกษา เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาทางคลินิกระหว่างการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันในคราวเดียว (Full-mouth disinfection, FMD) ร่วมกับการได้รับยาอะซิโธรมัซิน (Azithromycin, AZM) กับการรักษาโรคด้วยการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันในคราวเดียว (Full-mouth scaling and root planing, FMS) แต่เพียงอย่างเดียว

## วัตถุประสงค์และวิธีการ

### รูปแบบการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการทดลองทางคลินิกแบบปกปิดและสุ่มตัวอย่างในกลุ่มควบคุมและทดลองคนละคน (randomized controlled clinical trial (RCT), parallel-arm, allocation concealment and single blinded research) โดยมีผู้ช่วยวิจัยเพียงคนเดียวจนสิ้นสุดการวิจัยเป็นทันตแพทย์ทั่วไป ทำหน้าที่ตรวจช่องปากเพื่อคัดกรองผู้ป่วย จัดทำบัญชีรายชื่อผู้ป่วย เก็บข้อมูลผลทางคลินิกและนัดหมายผู้ป่วยโดยทันตแพทย์ผู้ช่วยวิจัยจะถูกปกปิดไม่ให้ทราบว่าผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มใด (single blinded outcome assessor) ส่วนผู้วิจัยหลักเป็นทันตแพทย์ปริทันต์ วุฒิปริญญาโท ทำหน้าที่ให้การรักษาผู้ป่วยเพียงคนเดียวจนสิ้นสุดการวิจัย ส่งจ่ายยาและสอนทันตสุขศึกษา รวมถึงเป็นผู้สุ่มผู้ป่วยเข้ากลุ่มด้วยวิธีจับสลากจากบัญชีรายชื่อก่อนจะเห็นสภาพช่องปากจริงของผู้ป่วยเพื่อป้องกันอคติจากการแบ่งกลุ่ม (allocation concealment) งานวิจัยนี้ไม่ได้ปกปิดผู้ป่วย จึงไม่มีการจ่ายยาหลอก (placebo) และไม่ได้ปกปิดทันตแพทย์ปริทันต์ เนื่องจากต้องเป็นผู้ติดตามผลข้างเคียงจากการใช้ยา ระยะเวลาในการศึกษา 6 เดือน และโครงการวิจัยนี้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนของกรุงเทพมหานคร ตามปฏิญญาเฮลซิงกิ เลขที่โครงการ S82h/57

### เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัคร

ผู้สูบบุหรี่อย่างน้อยวันละ 10 มวน/วัน ติดต่อกันตั้งแต่ 5 ปีขึ้นไป จำนวน 28 คน ซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรัง อ้างอิงการจำแนกโรคของบัณฑิตยสภาทางปริทันตวิทยาของสหรัฐอเมริกา (American Academy of Periodontology 1999, APP 1999)<sup>30</sup> และเข้ารับการรักษาที่คลินิกทันตกรรม ศูนย์บริการสาธารณสุข 4 ดินแดง โดยผู้ป่วยไม่มีโรคทางระบบ

ที่ส่งผลต่อการหายของโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรัง ไม่เคยได้รับการรักษาโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรังมาก่อน ไม่เพียงกลุ่มแมโครไลด์ (macrolide) ไม่อยู่ในช่วงตั้งครรภ์ ไม่เคยได้รับยาต้านจุลชีพและยาสเตียรอยด์นาน 6 เดือนก่อนเข้าร่วมงานวิจัย ทั้งนี้ผู้ป่วยต้องลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัยโดยสมัครใจ

### การดำเนินการวิจัย

1. ทันตแพทย์ผู้ช่วยวิจัยตรวจและบันทึกข้อมูลทางคลินิกที่ช่วงเริ่มต้น ได้แก่ ความลึกร่องปริทันต์ ระดับยึดทางคลินิก การมีเลือดออกหลังการโพรบตามดัชนี Gingival bleeding index ของ Ainamo<sup>31</sup> โดยใช้เครื่องมือตรวจปริทันต์ชนิดพีซีพี-ยูเอ็นซี15 (periodontal probe, PCP-UNC 15; Hu-Friedy, Chicago, USA) หยั่งลงในความลึกร่องปริทันต์นาน 10 วินาที ถ้ามีเลือดออกบันทึกผลบวก ถ้าเลือดไม่ออกให้บันทึกผลลบ ที่ตำแหน่งด้านแก้มใกล้กลาง (mesio-buccal) ด้านแก้ม (buccal) ด้านแก้มไกลกลาง (disto-lingual) ด้านลิ้นใกล้กลาง (mesio-lingual) ด้านลิ้น (lingual) ด้านลิ้นไกลกลาง (disto-lingual) ของฟันทุกซี่ยกเว้นฟันกรามซี่ที่แปด และดัชนีคราบจุลินทรีย์ตามดัชนี Modified O'Leary plaque index ของ O'Leary<sup>32</sup> จากนั้นจัดทำบัญชีรายชื่อผู้ป่วยและทำการนัดหมายผู้ป่วยเข้ารับการรักษากับทันตแพทย์ปริทันต์ โดยทันตแพทย์ปริทันต์จะไม่ทราบล่วงหน้าว่าจะถูกนัดให้พบผู้ป่วยรายใด

2. ทันตแพทย์ปริทันต์ ทำการสุ่มแบ่งกลุ่มที่ได้รับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันในคราวเดียวกับยาอะซิโธรมัยซิน (FMD&AZM) และกลุ่มที่ได้รับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันในคราวเดียว (FMS) ด้วยวิธีจับสลากจากบัญชีรายชื่อผู้ป่วยให้เสร็จล่วงหน้าก่อนการนัดหมาย และจะทราบว่าเป็นผู้ป่วยกลุ่มใดในวันเดียวกับที่รักษาจนเสร็จ โดยตรวจจากรายชื่อที่สุ่มแยกกลุ่มไว้

3. ทันตแพทย์ปริทันต์ ให้การรักษาและสอนทันตสุขศึกษาแก่กลุ่ม FMS และกลุ่ม FMD&AZM โดยกลุ่ม

FMD&AZM จะได้รับการส่งจ่ายยา AZM ขององค์การเภสัชกรรมในชื่อผลิตภัณฑ์ Azycin™ โดยเริ่มรับประทานยาในวันที่รักษาเสร็จ ขนาดรับประทาน 500 มก.ต่อครั้ง ใน 1 วัน ติดต่อกัน 3 วัน และติดตามผลข้างเคียงจากการใช้ยา กรณีผู้ป่วยมีอาการแพ้ยาและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจะถูกคัดออกจากการวิจัย และถูกประเมินการแพ้ยา (Naranjo's algorithm) โดยเภสัชกร เพื่อบันทึกประวัติการแพ้ยาในเวชระเบียนผู้ป่วยตามมาตรฐานการรักษาของศูนย์บริการสาธารณสุข สำนักอนามัย

4. ทันตแพทย์ผู้ช่วยวิจัย ตรวจสอบและบันทึกข้อมูลทางคลินิกที่ 3 เดือนและ 6 เดือน ตามขั้นตอนในข้อที่ 1

#### การคำนวณขนาดของกลุ่มตัวอย่าง (sample-size calculation)

คำนวณขนาดตัวอย่างโดยอ้างอิงจากการศึกษาทางคลินิกที่คล้ายคลึงกันของ Oteo<sup>33</sup> โดยกำหนดค่าทางสถิติ  $\alpha=0.5$ ,  $\beta=0.1$  ค่าความแตกต่างของความลึกร่องปริทันต์ภายหลังการรักษาระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมมีค่าเท่ากับ 1.02 มม. และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 0.8 คำนวณกลุ่มตัวอย่างได้ขั้นต่ำ 13 คนต่อกลุ่ม

#### การจัดทำและวิเคราะห์ข้อมูล<sup>34</sup> (Data-analysis)

1. ทำการทดสอบการกระจายตัวของค่าทางคลินิกด้วยสถิติโคลโมโกรอฟ-สเมียร์นอฟ (Kolmogorov-Smirnov) มีรายละเอียด ดังนี้

1.1. ค่าทางคลินิกที่ทดสอบพบการกระจายตัวของข้อมูลไม่ปกติ ( $p<0.05$ )

1.1.1. ความลึกร่องปริทันต์เริ่มต้นระดับน้อย (ร่องลึกปริทันต์เริ่มต้น 1-3 มม.)

กลุ่ม FMS ความลึกร่องปริทันต์และระดับยึดทางคลินิกที่ 3 เดือน การเพิ่มระดับยึดทางคลินิกที่ 6 เดือน

กลุ่ม FMD&AZM ระดับยึดทางคลินิกที่ช่วงเริ่มต้น

1.1.2. ความลึกร่องปริทันต์เริ่มต้นระดับปานกลาง

(ร่องลึกปริทันต์เริ่มต้น 4-6 มม.)

กลุ่ม FMS ระดับยึดทางคลินิกที่ 3 และ 6 เดือน

กลุ่ม FMD&AZM ระดับยึดทางคลินิกที่ช่วงเริ่มต้น การเพิ่มระดับยึดทางคลินิกที่ 3 เดือน

1.1.3. ความลึกร่องปริทันต์เริ่มต้นระดับรุนแรง (ร่องลึกปริทันต์เริ่มต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 7 มม.)

กลุ่ม FMD&AZM ความลึกร่องปริทันต์ที่เริ่มต้นและ 3 เดือน ระดับยึดทางคลินิกที่ 6 เดือน

1.1.4. การมีเลือดออกหลังการโพรบที่ 6 เดือนของกลุ่ม FMS

1.1.5. ดัชนีคราบจุลินทรีย์ที่ 6 เดือนของกลุ่ม FMD&AZM

1.2. ค่าทางคลินิกที่ทดสอบพบการกระจายตัวของข้อมูลปกติ ( $p>0.05$ )

1.2.1. ความลึกร่องปริทันต์เริ่มต้นระดับน้อย (ร่องลึกปริทันต์เริ่มต้น 1-3 มม.)

กลุ่ม FMS ความลึกร่องปริทันต์และระดับยึดทางคลินิกที่ช่วงเริ่มต้นและ 6 เดือน การลดลงของความลึกร่องปริทันต์ที่ 3 และ 6 เดือน การเพิ่มระดับยึดทางคลินิกที่ 3 เดือน

กลุ่ม FMD&AZM ความลึกร่องปริทันต์ช่วงเริ่มต้น 3 และ 6 เดือน ระดับยึดทางคลินิกที่ 3 และ 6 เดือน การลดลงของความลึกร่องปริทันต์และการเพิ่มระดับยึดทางคลินิกที่ 3 และ 6 เดือน

1.2.2. ความลึกร่องปริทันต์เริ่มต้นระดับปานกลาง (ร่องลึกปริทันต์เริ่มต้น 4-6 มม.)

กลุ่ม FMS ความลึกร่องปริทันต์ช่วงเริ่มต้น 3 และ 6 เดือน ระดับยึดทางคลินิกที่ช่วงเริ่มต้น การลดลงของความลึกร่องปริทันต์และการเพิ่มระดับยึดทางคลินิกที่ 3 และ 6 เดือน

กลุ่ม FMD&AZM ความลึกร่องปริทันต์ช่วงเริ่มต้น 3 และ 6 เดือน ระดับยึดทางคลินิกที่ 3 และ 6 เดือน การลดลงของความลึกร่องปริทันต์ที่ 3 และ 6 เดือน



การเพิ่มระดับยืดทางคลินิกที่ 6 เดือน

1.2.3. ความลึกร่องปริทันต์เริ่มต้นระดับรุนแรง (ร่องลึกปริทันต์เริ่มต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 7 มม.)

กลุ่ม FMS ความลึกร่องปริทันต์และระดับยืดทางคลินิกในช่วงเริ่มต้น 3 และ 6 เดือน การลดลงของความลึกร่องปริทันต์และการเพิ่มระดับยืดทางคลินิกที่ 3 และ 6 เดือน

กลุ่ม FMD&AZM ความลึกร่องปริทันต์ที่ 6 เดือน ระดับยืดทางคลินิกช่วงเริ่มต้นและ 3 เดือน การลดลงของความลึกร่องปริทันต์และการเพิ่มระดับยืดทางคลินิกที่ 3 และ 6 เดือน

1.2.4. การมีเลือดออกหลังการโพรบ

กลุ่ม FMS การมีเลือดออกหลังการโพรบช่วงเริ่มต้นและ 3 เดือน

กลุ่ม FMD&AZM การมีเลือดออกหลังการโพรบช่วงเริ่มต้น 3 และ 6 เดือน

1.2.5. ดัชนีคราบจุลินทรีย์

กลุ่ม FMS ดัชนีคราบจุลินทรีย์ช่วงเริ่มต้น 3 และ 6 เดือน

กลุ่ม FMD&AZM ดัชนีคราบจุลินทรีย์ช่วงเริ่มต้น และ 3 เดือน

2. เลือกสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

2.1. กรณีเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มของค่าทางคลินิกในช่วงเริ่มต้น 3 เดือน และ 6 เดือน

2.1.1. เลือกสถิติทดสอบของแมนท์วิทนี (Mann-Whitney U test) ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 กรณีการกระจายตัวของข้อมูลไม่ปกติ ( $p < 0.05$ )

2.1.2. เลือกสถิติทดสอบความแตกต่างค่าเฉลี่ย 2 กลุ่มที่เป็นอิสระจากกัน (Independent t-test) ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 กรณีการกระจายตัวของข้อมูลปกติ ( $p > 0.05$ )

2.2. กรณีเปรียบเทียบความแตกต่างภายในกลุ่มเดียวกันของค่าทางคลินิก

2.2.1. เลือกสถิติการวิเคราะห์ความแปรปรวนแบบวัดซ้ำที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 จากนั้นทำการเปรียบเทียบพหุคูณ (repeated ANOVA measurement with Bonferroni method) เพื่อหาความแตกต่างระหว่างคู่ภายในกลุ่ม กรณีการกระจายตัวของข้อมูลปกติ ( $p > 0.05$ )

2.2.2. เลือกสถิติทดสอบของฟริดแมนที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 จากนั้นทำการเปรียบเทียบพหุคูณ (Friedman test with Wilcoxon signed-rank test) เพื่อหาความแตกต่างระหว่างคู่ภายในกลุ่ม กรณีการกระจายตัวของข้อมูลไม่ปกติ ( $p < 0.05$ )

## ผล

เมื่อสิ้นสุดการวิจัยไม่พบรายงานอาการแพ้ยา และผลไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา AZM และไม่มีผู้ป่วยรายใดสามารถเลิกพฤติกรรมการสูบบุหรี่ได้ ลักษณะพื้นฐานของอาสาสมัครได้แสดงไว้ในตารางที่ 1

**Table 1** Characteristic data of patients

Parameter	FMS	FMD & AZM
No. of patients	14	14
Male : Female	12 : 2	14 : 0
Age (Mean±SD)	44.93 ± 5.29	43.71 ± 5.97
Pack year	18.66 ± 11.34	16.05 ± 10.95
No. of teeth	22.00 ± 3.28	23.29 ± 3.69
Mean PPD (Full mouth)	3.38 ± 0.52	3.26 ± 0.34
Mean CAL (Full mouth)	4.07 ± 0.93	4.01 ± 1.04

FMD&AZM = Full-mouth disinfection with azithromycin

FMS= Full-mouth scaling and root planing

PPD= Probing pocket depth

CAL= Clinical attachment level

## 1. การเปลี่ยนแปลงผลทางคลินิก

1.1. ความลึกร่องปริทันต์เริ่มต้นระดับน้อย (ร่องลึกปริทันต์เริ่มต้น 1-3 มม.)

1.1.1. เปรียบเทียบผลคลินิกระหว่างกลุ่ม แสดงไว้ในตารางที่ 2

ความลึกร่องปริทันต์ มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของความลึกร่องปริทันต์ช่วงเริ่มต้น ( $p=0.04$ ) โดยกลุ่ม FMS มีความลึกร่องปริทันต์ลึกกว่ากลุ่ม FMD&AZM แต่ไม่พบความแตกต่างของความลึกร่องปริทันต์ระหว่างกลุ่มที่ 3 เดือน ( $p=0.49$ ) และ 6 เดือน ( $p=0.28$ )

ระดับยึดทางคลินิก ไม่พบความแตกต่างของระดับยึดทางคลินิกที่ช่วงเริ่มต้น ( $p=0.27$ ) 3 เดือน ( $p=0.96$ ) และ 6 เดือน ( $p=0.74$ )

1.1.2. เปรียบเทียบผลคลินิกภายในกลุ่มเดียวกัน แสดงไว้ในตารางที่ 2

ความลึกร่องปริทันต์ พบความลึกร่องปริทันต์

ลดลงที่ 3 เดือนและ 6 เดือน เมื่อเปรียบเทียบกับช่วงเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในกลุ่ม FMS ( $p=0.00$ ) และกลุ่ม FMD&AZM ( $p=0.01$ )

ระดับยึดทางคลินิก พบความแตกต่างของระดับยึดทางคลินิกที่ 3 เดือนและ 6 เดือน เมื่อเปรียบเทียบกับช่วงเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเฉพาะในกลุ่ม FMS ( $p=0.02$ ) ในขณะที่ไม่พบความแตกต่างของระดับยึดทางคลินิกที่ 3 เดือนและ 6 เดือน เมื่อเปรียบเทียบกับช่วงเริ่มต้นในกลุ่ม FMD&AZM ( $p=0.12$ )

1.1.3. การลดลงของความลึกร่องปริทันต์และการเพิ่มระดับยึดทางคลินิก แสดงไว้ในตารางที่ 3

การลดลงของความลึกร่องปริทันต์ ไม่พบความแตกต่างของการลดลงของความลึกร่องปริทันต์ที่ 3 เดือน ( $p>0.05$ ) และ 6 เดือน ( $p>0.05$ ) ระหว่างกลุ่ม การเพิ่มระดับยึดทางคลินิก ไม่พบความแตกต่างของการเพิ่มระดับยึดทางคลินิกที่ 3 เดือน ( $p>0.05$ ) และ 6 เดือน ( $p>0.05$ ) ระหว่างกลุ่ม



1.2. ความถี่ร่องปริทันต์เริ่มต้นระดับปานกลาง (ร่องลึกปริทันต์เริ่มต้น 4-6 มม.)

1.2.1. เปรียบเทียบผลคลินิกระหว่างกลุ่ม แสดงไว้ในตารางที่ 2

ความถี่ร่องปริทันต์ ไม่พบความแตกต่างของความถี่ร่องปริทันต์ที่ช่วงเริ่มต้น ( $p=0.33$ ) 3 เดือน ( $p=0.26$ ) และ 6 เดือน ( $p=0.09$ )

ระดับยึดทางคลินิก ไม่พบความแตกต่างของระดับยึดทางคลินิกที่ช่วงเริ่มต้น ( $p=0.55$ ) 3 เดือน ( $p=0.65$ ) และ 6 เดือน ( $p=0.73$ )

1.2.2. เปรียบเทียบผลคลินิภายในในกลุ่มเดียวกัน แสดงไว้ในตารางที่ 2

ความถี่ร่องปริทันต์ พบความถี่ร่องปริทันต์ลดลงที่ 3 เดือนและ 6 เดือน เมื่อเปรียบเทียบกับช่วงเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.00$ ) ทั้งในกลุ่ม FMS และ กลุ่ม FMD&AZM

ระดับยึดทางคลินิก พบความแตกต่างของระดับยึดทางคลินิกที่ 3 เดือนและ 6 เดือน เมื่อเปรียบเทียบกับช่วงเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.00$ ) ทั้งในกลุ่ม FMS และกลุ่ม FMD&AZM

1.2.3. การลดลงของความถี่ร่องปริทันต์และการเพิ่มระดับยึดทางคลินิก แสดงไว้ในตารางที่ 3

การลดลงของความถี่ร่องปริทันต์ ไม่พบความแตกต่างของการลดลงของความถี่ร่องปริทันต์ระหว่างกลุ่มที่ 3 เดือน ( $p>0.05$ ) แต่พบความแตกต่างของการลดลงของความถี่ร่องปริทันต์ระหว่างกลุ่มที่ 6 เดือนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.03$ ) โดยกลุ่ม FMD&AZM มีการลดลงของความถี่ร่องปริทันต์มากกว่ากลุ่ม FMS

การเพิ่มระดับยึดทางคลินิก ไม่พบความแตกต่างของการเพิ่มระดับยึดทางคลินิกที่ 3 เดือน ( $p>0.05$ ) และ 6 เดือน ( $p>0.05$ ) ระหว่างกลุ่ม

1.3. ความถี่ร่องปริทันต์เริ่มต้นระดับรุนแรง (ร่องลึกปริทันต์เริ่มต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 7 มม.)

1.3.1. เปรียบเทียบผลคลินิกระหว่างกลุ่ม แสดงไว้ในตารางที่ 2

ความถี่ร่องปริทันต์ ไม่พบความแตกต่างของความถี่ร่องปริทันต์ที่ช่วงเริ่มต้น ( $p=0.29$ ) แต่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของความถี่ร่องปริทันต์ที่ 3 เดือน ( $p=0.02$ ) และ 6 เดือน ( $p=0.03$ ) โดยกลุ่ม FMS มีความถี่ร่องปริทันต์ลึกกว่ากลุ่ม FMD&AZM

ระดับยึดทางคลินิก ไม่พบความแตกต่างของระดับยึดทางคลินิกที่ช่วงเริ่มต้น ( $p=0.33$ ) แต่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของระดับยึดทางคลินิกที่ 3 เดือน ( $p=0.04$ ) และ 6 เดือน ( $p=0.03$ ) โดยกลุ่ม FMS มีระดับยึดทางคลินิกลึกกว่ากลุ่ม FMD&AZM

1.3.2. เปรียบเทียบผลคลินิภายในในกลุ่มเดียวกัน แสดงไว้ในตารางที่ 2

ความถี่ร่องปริทันต์ พบความถี่ร่องปริทันต์ลดลงที่ 3 เดือนและ 6 เดือน เมื่อเปรียบเทียบกับช่วงเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในกลุ่ม FMS ( $p=0.00$ ) และกลุ่ม FMD&AZM ( $p=0.00$ )

ระดับยึดทางคลินิก พบระดับยึดทางคลินิกลดลงที่ 3 เดือนและ 6 เดือน เมื่อเปรียบเทียบกับช่วงเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในกลุ่ม FMS ( $p=0.03$ ) และกลุ่ม FMD&AZM ( $p=0.00$ )

1.3.3. การลดลงของความถี่ร่องปริทันต์และการเพิ่มระดับยึดทางคลินิก แสดงไว้ในตารางที่ 3

การลดลงของความถี่ร่องปริทันต์ พบความแตกต่างของการลดลงของความถี่ร่องปริทันต์ระหว่างกลุ่มที่ 3 เดือน ( $p=0.025$ ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่ม FMD&AZM มีการลดลงของความถี่ร่องปริทันต์มากกว่ากลุ่ม FMS แต่ไม่พบความแตกต่างของการลดลงของความถี่ร่องปริทันต์ระหว่างกลุ่มที่ 6 เดือน ( $p>0.05$ )

การเพิ่มระดับยึดทางคลินิก พบความแตกต่างของการเพิ่มระดับยึดทางคลินิกที่ 3 เดือน ( $p=0.019$ ) และ 6 เดือน ( $p=0.048$ ) ระหว่างกลุ่ม

**Table 2** Mean of PPD and CAL of 3 subgroups of initial pocket depth at baseline, 3 and 6 month

Initial pocket depth	FMS			FMD&AZM		
	Baseline	3 month	6 month	baseline	3 month	6 month
<b>1-3 mm.</b>						
Mean PPD	2.56±0.13 <sup>†</sup>	2.14±0.13 <sup>B</sup>	2.13±0.15 <sup>B</sup>	2.43±0.18	2.04±0.29 <sup>A</sup>	2.05±0.22 <sup>A</sup>
Mean CAL	3.32±0.71	3.06±0.91 <sup>B</sup>	3.06±0.89 <sup>B</sup>	3.15±0.84	2.97±0.85	2.95±0.9
<b>4-6 mm.</b>						
Mean PPD	4.57±0.26	3.09±0.29 <sup>A</sup>	3.02±0.35 <sup>A</sup>	4.66±0.19	2.89±0.6 <sup>A</sup>	2.77±0.39 <sup>A</sup>
Mean CAL	5.17±0.73	3.94±0.99 <sup>B</sup>	3.92±1.11 <sup>B</sup>	5.44±0.99	4.04±0.99 <sup>B</sup>	3.94±0.95 <sup>B</sup>
<b>7-9 mm.</b>						
Mean PPD	7.43±0.43	5.48±1.32 <sup>B</sup>	4.88±1.03 <sup>B</sup>	7.24±0.32	3.92±1.34 <sup>A,Ψ</sup>	3.7±1.17 <sup>A,†</sup>
Mean CAL	8.62±1.16	7.46±1.71 <sup>B</sup>	7.21±2.09 <sup>B</sup>	8.11±1.13	5.67±1.86 <sup>B,†</sup>	5.41±1.43 <sup>B,Ψ</sup>

A: statistically significant difference from baseline ( $p<0.05$ ), analyzed by Repeated ANOVA measurement with Bonferroni method

B: statistically significant difference from baseline ( $p<0.05$ ), analyzed by Friedman Test with Wilcoxon signed-rank test

†: statistically significant intergroup difference ( $p<0.05$ ), analyzed by Independent t-test

Ψ: statistically significant intergroup difference ( $p<0.05$ ), analyzed by Mann-Whitney U test

FMD&AZM= Full-mouth disinfection with azithromycin

CAL= Clinical attachment level

FMS= Full-mouth scaling and root planing

PPD= Probing pocket depth

**Table 3** PPD reduction and CAL gain at 3 and 6 month from baseline of 3 subgroups of initial pocket depth

Initial pocket depth	3 month from baseline		6 month from baseline	
	FMS	FMD & AZM	FMS	FMD & AZM
<b>1-3 mm.</b>				
PPD reduction	0.42±0.14	0.39±0.34	0.43±0.13	0.38±0.33
CAL gain	0.27±0.29	0.17±0.4	0.26±0.25	0.2±0.49
<b>4-6 mm.</b>				
PPD reduction	1.48±0.32	1.77±0.55	1.56±0.37	1.89±0.37 <sup>†</sup>
CAL gain	1.23±0.32	1.39±0.6	1.25±0.47	1.49±0.44
<b>7-9 mm.</b>				
PPD reduction	1.95±1.21	3.33±1.32 <sup>†</sup>	2.55±0.89	3.54±1.20
CAL gain	1.15±0.99	2.44±1.33 <sup>†</sup>	1.40±1.40	2.70±1.01 <sup>†</sup>

<sup>†</sup>: statistically significant intergroup difference ( $p < 0.05$ ) analyzed by Independent t-test

FMD&AZM= Full-mouth disinfection with azithromycin

CAL= Clinical attachment level

FMS= Full-mouth scaling and root planing

PPD= Probing pocket depth

#### 1.4. การมีเลือดออกหลังการโพรบ และ ดัชนีคราบจุลินทรีย์

##### 1.4.1. เปรียบเทียบผลคลินิกระหว่างกลุ่ม แสดงไว้ในตารางที่ 4

ไม่พบความแตกต่างของการมีเลือดออกหลังการโพรบที่ช่วงเริ่มต้น ( $p=0.78$ ) 3 เดือน ( $p=0.06$ ) และ 6 เดือน ( $p=0.18$ )

ไม่พบความแตกต่างของดัชนีคราบจุลินทรีย์ที่ช่วงเริ่มต้น ( $p=0.88$ ) 3 เดือน ( $p=0.22$ ) และ 6 เดือน ( $p=0.78$ )

##### 1.4.2. เปรียบเทียบผลคลินิกภายในกลุ่มเดียวกัน แสดงไว้ในตารางที่ 4

พบการมีเลือดออกหลังการโพรบลดลงที่ 3 เดือนและ 6 เดือนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับช่วงเริ่มต้นทั้งในกลุ่ม FMD&AZM ( $p=0.00$ ) และกลุ่ม FMS ( $p=0.00$ )

พบดัชนีคราบจุลินทรีย์ลดลงที่ 6 เดือน ( $p=0.011$ ) ในกลุ่ม FMS และ ที่ 3 เดือนในกลุ่ม FMD&AZM ( $p=0.009$ ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับช่วงเริ่มต้น

**Table 4** Mean comparison of BOP and PI at baseline, 3 and 6 month

Clinical parameter	FMS			FMD & AZM		
	Baseline	3 month	6 month	baseline	3 month	6 month
BOP	37.14±12.45	16.57±9.82 <sup>B</sup>	13.91±7.81 <sup>B</sup>	35.63±15.87	10.02±7.45 <sup>A</sup>	10.64±8.4 <sup>A</sup>
PI	82.37±12.02	76.97±11.37	71.28±19.31 <sup>A</sup>	81.6±14.97	67.65±25.44 <sup>B</sup>	71.98±21.18

A: statistically significant difference from baseline ( $p<0.05$ ), analyzed by Repeated ANOVA Measurement with Bonferroni method

B: statistically significant difference from baseline ( $p<0.05$ ), analyzed by Friedman Test with Wilcoxon signed-rank test

FMD & AZM = Full-mouth disinfection with azithromycin

BOP= Bleeding on probing

FMS= Full-mouth scaling and root planing

PI= Plaque index

## วิจารณ์

ผลการศึกษานี้พบว่า กลุ่ม FMD&AZM มีการลดลงของความลึกร่องปริทันต์ (PPD reduction) ดีกว่ากลุ่ม FMS ที่ 6 เดือน (1.89 เปรียบเทียบ 1.56 มม.,  $p=0.03$ ) ในกลุ่มความลึกร่องปริทันต์เริ่มต้นระดับปานกลาง และที่ 3 เดือน (3.33 เปรียบเทียบ 1.95 มม.,  $p=0.03$ ) ในกลุ่มความลึกร่องปริทันต์เริ่มต้นระดับรุนแรง ส่วนการเพิ่มขึ้นของระดับยึดทางคลินิก (CAL gain) ในกลุ่มความลึกร่องปริทันต์เริ่มต้นระดับรุนแรงพบว่า กลุ่ม FMD&AZM เหนือกว่ากลุ่ม FMS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 3 เดือน (2.44 เปรียบเทียบ 1.15 มม.,  $p=0.02$ ) และ 6 เดือน (2.7 เปรียบเทียบ 1.4 มม.,  $p=0.048$ ) ตามลำดับ โดยสอดคล้องกับการศึกษาของ Lindhe<sup>35</sup> และ Badersten<sup>36</sup> ที่พบว่า มีการลดลงของความลึกร่องปริทันต์ในกลุ่มความลึกร่องปริทันต์เริ่มต้นระดับรุนแรงหลังการรักษามากกว่ากลุ่มที่มีความรุนแรงน้อยกว่า Loesche<sup>37</sup> และ Winkel<sup>38</sup> ศึกษาพบว่า ยาต้านจุลชีพ

ให้ผลการตอบสนองทางคลินิก (การลดลงของความลึกร่องปริทันต์และการเพิ่มของระดับยึดทางคลินิก) ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรอยโรคที่ลึกจะยิ่งมีการตอบสนองที่ดีกว่า ส่วนดัชนีคราบจุลินทรีย์ทั้งปากในการศึกษานี้ยังมีค่าสูงภายหลังการรักษาที่ 3 และ 6 เดือน ในขณะที่การอักเสบของเหงือกกลับลดลง วัดได้จากค่าร้อยละของการมีเลือดออกหลังการโพรบมีค่าลดลง โดย Slot<sup>39</sup> ให้ความเห็นในกรณีดังกล่าวว่า การลดลงของดัชนีคราบจุลินทรีย์ขึ้นกับการใส่ใจการรักษาอนามัยช่องปากของผู้ป่วยไม่ใช่ผลจากยาต้านจุลชีพ ส่วนการอักเสบของเหงือกที่ลดลงเป็นผลจากการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันและผลของยาต้านเชื้อจุลชีพ แต่อย่างไรก็ตาม ค่าร้อยละของการมีเลือดออกหลังการโพรบของการศึกษานี้ครั้งนี้ไม่แตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้<sup>40-42</sup> ที่พบว่าการมีเลือดออกหลังการโพรบมีค่าไม่สูงในกลุ่มผู้ที่สูบบุหรี่ เนื่องจากฤทธิ์ในการกดการอักเสบของบุหรี่ การศึกษานี้พบว่า ในกลุ่มความลึกร่องปริทันต์เริ่มต้นระดับรุนแรง กลุ่ม FMD&AZM มีค่าความลึกร่องปริทันต์และระดับยึด

ทางคลินิกที่ 3 และ 6 เดือน ดีกว่ากลุ่ม FMS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่การศึกษาของ Mascarenhas<sup>43</sup> ใช้วิธีการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันครั้งละจตุภาค (Quadrant-wise scaling and root planing, Q-SRP) จนเสร็จทั้งปากภายใน 7 วันร่วมกับการใช้ยา AZM ในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรังที่สูบบุหรี่ เมื่อสิ้นสุดการศึกษาที่ 6 เดือน งานของ Mascarenhas<sup>43</sup> มีการลดลงของความลึกร่องปริทันต์ 3.52 มม. (Q-SRP & AZM) และ 1.8 มม. (Q-SRP) และการเพิ่มขึ้นของระดับยึดทางคลินิก 2.56 มม. (Q-SRP & AZM) และ 1.32 มม. (Q-SRP) ในกลุ่มความลึกร่องปริทันต์เริ่มต้นระดับรุนแรง เมื่อเปรียบเทียบผลของการศึกษาครั้งนี้กับงานของ Mascarenhas<sup>43</sup> พบว่า กลุ่ม FMS ของการศึกษานี้มีการลดลงของความลึกร่องปริทันต์และการเพิ่มระดับยึดทางคลินิกที่เหนือกว่ากลุ่ม Q-SRP เป็นไปตามผลการศึกษาของ Apatzidou<sup>44</sup> ที่เสนอรูปแบบการรักษาให้เสร็จในคราวเดียวให้ผลทางคลินิกที่ดีกว่าการรักษาแบบแบ่งส่วนเนื่องจากลดการติดเชื้อซ้ำของเชื้อที่มาจากบริเวณที่ไม่ได้รับการรักษา ในขณะที่ผลของกลุ่ม FMD&AZM ของการศึกษานี้ให้ค่าใกล้เคียงกับกลุ่ม Q-SRP&AZM ของ Mascarenhas<sup>43</sup> สันนิษฐานมาจากผลของยา AZM ที่คงระดับความเข้มข้นของยา ( $MIC_{90}$ ) ในร่องเหงือกเพียงพอต่อการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อได้นาน 7-14 วัน<sup>45</sup> จึงควบคุมการติดเชื้อซ้ำจากบริเวณที่ยังไม่ได้รับการรักษาและส่งเสริมผลการหายในผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ แม้การขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันในคราวเดียวจะมีข้อดีในการลดโอกาสการติดเชื้อซ้ำและลดจำนวนครั้งในการนัด แต่การพิจารณาเลือกใช้วิธีนี้ควรเป็นผู้ที่มีทักษะในการเกลารากฟันให้สะอาดโดยเฉพาะในตำแหน่งที่เครื่องมือยากจะเข้าถึง เช่น รอยโรคลึกเกิน 5 มม. และง่ามรากฟันจึงจะหวังผลเสริมการรักษาของยาต้านจุลชีพได้ โดยการศึกษาของ Flemmig<sup>46</sup> พบว่า การสูญเสียระดับยึดทางคลินิกในกลุ่มที่ได้รับยาต้านจุลชีพมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาต้านจุลชีพ ( $p < 0.05$ ) เกิดจากนักเรียนทันตแพทย์ผู้ให้การ

รักษาขาดทักษะในการเกลารากฟันให้สะอาดในบริเวณรอยโรคที่ยากในการนำเครื่องมือเข้าถึง

การศึกษานี้และของ Mascarenhas<sup>43</sup> แม้จะพบข้อดีของยา AZM ที่ช่วยส่งเสริมผลการหายในผู้ป่วยสูบบุหรี่ แต่ยังคงขาดข้อมูลที่ช่วยยืนยันว่าผลการใช้ยา AZM จะให้ผลการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยสูบบุหรี่หรือกมาตีเทียบเท่าผู้ป่วยไม่สูบบุหรี่ ดังเช่นการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Paquette<sup>47</sup> และ Tomasi<sup>48</sup> ที่ศึกษาการใช้ยาต้านจุลชีพเสริมการรักษาในรูปแบบเฉพาะที่ ให้ผลการรักษาในคนสูบบุหรี่เทียบเท่ากับคนไม่สูบบุหรี่ นอกจากนี้ยังมีรายงานผลการใช้ยา AZM เสริมการรักษาโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรังจากหลากหลายการศึกษาซึ่งส่วนใหญ่มักไม่ได้ประโยชน์จากการใช้ยา AZM เสริมการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ ทั้งนี้ Oteo<sup>33</sup> ได้ให้ความเห็นถึงกรณีดังกล่าวว่าเกิดจากการเลือกวิธีวิจัยที่แตกต่างกัน เช่น ระยะเวลาในการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันทั้งปากจนเสร็จจำนวนวันที่กินยา AZM และการเริ่มกินยา AZM ในช่วงเวลาใดของการรักษา (กินล่วงหน้าก่อนการรักษา กินในวันที่เริ่มรักษาหรือภายหลังการรักษาเสร็จ) ดังนั้น การใช้ยา AZM เสริมการรักษาโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรังเพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดควรพิจารณาจากปัจจัยดังกล่าวข้างต้น

งานวิจัยนี้ใช้ระยะเวลาการติดตามผล 6 เดือน ทำให้ขาดข้อมูลเกี่ยวกับผลของยา AZM ต่อการกลับเกิดซ้ำ (recurrence) ของโรคปริทันต์อักเสบซึ่งพบบ่อยในผู้สูบบุหรี่<sup>50</sup> โดย Meinberg<sup>49</sup> ยังคงพบการละลายของกระดูกรองรับฟัน 5.75 มม. ใน 1 ปีหลังการได้รับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันในกลุ่มผู้ป่วยสูบบุหรี่ แม้ว่าการวิจัยครั้งนี้จะไม่มีรายงานการแพ้ยาและอาการไม่พึงประสงค์ของยา AZM เช่น อาการท้องร่วงซึ่งมีรายงานพบได้ร้อยละ 5 แต่การใช้ยานี้ต้องระวังการใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาออร์ฟาริน (Warfarin) และยาไดจ็อกซิน (Digoxin) การศึกษาของ Angaji<sup>51</sup> เกี่ยวกับการใช้ยาต้านจุลชีพเสริมการรักษาโรคปริทันต์อักเสบในผู้ป่วยสูบบุหรี่นั้น Angaji<sup>51</sup> ได้ให้ความเห็นเพิ่มเติมถึงความจำเป็นในการนำคนไข้

เข้าสู่กระบวนการเลิกบุหรี่ซึ่งเป็นวิธีเสริมการรักษาโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรังในผู้ป่วยสูบบุหรี่ที่ได้ผลที่สุด เมื่อพิจารณาปริมาณการสูบบุหรี่ (pack year) ในงานวิจัยนี้พบว่า ผู้ป่วยบางรายมีค่าเฉลี่ยการสูญเสียระดับยึดทางคลินิกไม่สัมพันธ์กับ pack year ซึ่ง Gonzalez<sup>52</sup> ได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับโคตินินในซีรัม pack year และสถานะปริทันต์ ได้แก่ ระดับยึดทางคลินิก ความลึกร่องปริทันต์และความสูงสันกระดูก โดยพบความสัมพันธ์กันเฉพาะระดับโคตินินในซีรัมกับสถานะปริทันต์เท่านั้น ส่วน pack year ไม่สัมพันธ์กับสถานะปริทันต์ ค่า pack year มีประโยชน์ในการบ่งชี้ประวัติการสูบบุหรี่ว่าเป็นกลุ่มสูบบุหรี่หนักเท่านั้น อีกทั้งยังไม่มีเกณฑ์แน่นอนที่ใช้กำหนดค่า pack year ในคนสูบบุหรี่จัด โดยทั่วไปเกณฑ์ผู้สูบบุหรี่จัด<sup>50</sup> มีค่าระหว่าง 20-40 pack year ด้วยเหตุนี้ปัจจุบันค่า pack year จึงนิยมใช้ในทางระบาดวิทยาเพื่อศึกษาความชุกและอุบัติการณ์ของการเกิดโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรังในผู้ป่วยสูบบุหรี่ Gonzalez<sup>52</sup> ได้ให้ความเห็นเพิ่มเติมถึงการศึกษาในอนาคตว่า ควรเลือกใช้ตัวชี้วัดชีวภาพ (biomarker) เพื่อวัดปริมาณควันบุหรี่ที่ผู้ป่วยได้รับจริง (smoking exposure) กับการเกิดโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรังซึ่งมีความน่าเชื่อถือมากกว่าจำนวนมวนบุหรี่ที่ผู้ป่วยสูบบุหรี่

การวิจัยในครั้งนี้มีข้อจำกัดทั้งเรื่องระยะเวลาในการติดตามผลไม่ถึง 1 ปี และเครื่องมือวิจัยสำหรับการเก็บข้อมูลซึ่งมีส่วนให้ได้ผลวิจัยที่มีความถูกต้องน่าเชื่อถือ เช่น การไม่ได้ใช้เฟืองกำหนดตำแหน่งการวัดความลึกร่องปริทันต์ (stent) จึงอาจเกิดความผิดพลาดในการวัดผลทางคลินิก (measurement error) รวมถึงปริมาณควันบุหรี่ที่ผู้ป่วยได้รับจริงกับผลการตอบสนองทางคลินิกในผู้ป่วยที่ได้รับยา AZM ควรประเมินจากตัวชี้วัดชีวภาพ เช่น ระดับโคตินินในซีรัมหรือระดับก๊าซคาร์บอนมอนนอกไซด์จากลมหายใจ ซึ่งมีความน่าเชื่อถือกว่าจำนวนมวนบุหรี่ที่สูบบุหรี่ที่ได้จากการรายงานของผู้ป่วยเอง (self-reported data) การศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตควรมีการแก้ไขข้อจำกัด

ดังกล่าวเพื่อความสมบูรณ์ของข้อมูลวิจัยในการนำไปปรับปรุงคุณภาพการรักษาโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรังในกลุ่มผู้สูบบุหรี่

## สรุป

การใช้ยาอะซีโธรมัยซินร่วมกับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันในคราวเดียวช่วยการลดลงของความลึกร่องปริทันต์และการเพิ่มขึ้นของระดับการยึดทางคลินิกเหนือกว่ากลุ่มที่ได้รับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มร่องลึกปริทันต์เริ่มต้นระดับรุนแรง

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณกองทันตสาธารณสุข สำนักอนามัย ที่เล็งเห็นคุณค่าของงานวิจัยและให้โอกาสผู้วิจัยได้ดำเนินโครงการวิจัยจนสำเร็จลุล่วง ขอขอบคุณแพทย์หญิงณัฐณี อิศรางกูร ณ อยุธยา ผู้อำนวยการศูนย์บริการสาธารณสุข 4 ดินแดง ที่ให้การสนับสนุนโครงการปริทันต์บำบัดในผู้ป่วยที่สูบบุหรี่โดยไม่คิดค่าใช้จ่าย ขอขอบพระคุณศาสตราจารย์พิเศษนายแพทย์มานิต ศรีประโมทย์ ที่ได้โปรดเสนอแนะและให้คำปรึกษาสถิติที่ใช้ในการวิจัย

## เอกสารอ้างอิง

1. Ministry of Public Health. The 7<sup>th</sup> Thailand National Oral Health Survey report 2012.
2. Brothwell DJ. Should the use of smoking cessation products be promoted by dental officer? An evidence-based report. *J Can Dent Assoc*



- 2001;67:149-55.
3. Isamil AI, Burt BA, Eklund SA. Epidermiologic patterns of smoking and periodontal disease in the United States. *J Am Dent Assoc* 1983;106:617-21.
  4. Feldman RS, Alman JE, Chauncey HH. Periodontal disease indexes and tobacco smoking in healthy aging men. *Gerodontology* 1987;3:43-6.
  5. Bergström J, Eliasson S, Preber H. Cigarette smoking and periodontal bone loss. *J Periodontol* 1991;62:242-46.
  6. Stoltenberg JL, Osborn JB, Pihlstrom BL, Herzberg MC, Aepli DM, Wolff LF. *et al.* Association between cigarette smoking, bacterial pathogens, and periodontal status. *J Periodontol* 1993;64:1225-30.
  7. Lowenguth RA, Greenstein G. Clinical and microbiological response to nonsurgical mechanical periodontal therapy. *Periodontol 2000* 1995;9:14-22.
  8. Heasman L, Stacey F, Preshaw PM, McCracken GI, Hepburn S, Heasman PA. The effect of smoking on periodontal treatment response: a review of clinical evidence. *J Clin Periodontol* 2006;33:241-53.
  9. Johnson G, Guthmiller JM. The impact of cigarette smoking on the periodontal disease and treatment. *J Periodontol* 2000;44:178-94.
  10. Renvert S, Dahlen G, Wikstrom M. The clinical and microbiological effects of non-surgical periodontal therapy in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* 1998;25:153-57.
  11. Darby IB, Hodge PJ, Riggio MP, Kinane DF. Clinical and microbiological effect of scaling and root planing in smoker and non-smoker chronic and aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005;32:200-6.
  12. MacFarlane GD, Herzberg MC, Wolff LF, Hardie NA. Refractory periodontitis associated with abnormal polymorphonuclear leukocyte phagocytosis and cigarette smoking. *J Periodontol* 1992;63:908-13.
  13. Slots J. Selection of antimicrobial agents in periodontal therapy. *J Periodontol Res* 2002 ;37: 389-98.
  14. Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, Roldán S. A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2002;29:136-59.
  15. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8:115-81.
  16. Van Winkelhoff AJ, Winkel EG. Microbiological diagnostics in periodontics: biological significance and clinical validity. *Periodontol 2000* 2005;39:40-52.
  17. Grossi SG, Goodson JM, Gunsolley JC, Otomo-Corgel J, Bland PS, Doherty F, *et al.* Mechanical therapy with adjunctive minocycline microspheres reduces red-complex bacteria in smokers. *J Periodontol* 2007;78:1741-50.
  18. Van der Velden U, Varoufaki A, Hutter JW, Xu L, Timmerman MF, Van Winkelhoff AJ, *et al.* Effect of smoking and periodontal treatment on the subgingival microflora. *J Clin Periodontol* 2003;30:603-10.
  19. Tanur E, McQuade MJ, McPherson JC,

- Al-Hashimi IH, Rivera-Hidalgo F. Effect of nicotine on the strength of attachment of gingival fibroblasts to glass and non-diseased human root surfaces. *J Periodontol* 2000;71:717-22.
20. Giannopoulou C, Roehrich N, Mombelli A. Effect of nicotine-treated epithelial cell on the proliferation and collagen production of gingival fibroblasts. *J Clin Periodontol* 2001;28:769-75.
21. MacFarlane GD, Herzberg MC, Wolff LF, Hardie NA. Refractory periodontitis associated with abnormal polymorphonuclear leukocyte phagocytosis and cigarette smoking. *J Periodontol* 1992;63:908-13.
22. McGuire JR, McQuade MJ, Rossmann JA, Garnick JJ, Sutherland DE, Scheidt MJ, et al. Cotinine in saliva and gingival crevicular fluid of smokers with periodontal disease. *J Periodontol* 1989;60:176-81.
23. Raulin LA, McPherson JC, McQuade MJ, Hanson BS. The effect of nicotine on the attachment of human fibroblasts to glass and human root surfaces in vitro. *J Periodontol* 1988;59:318-25.
24. Goodson JM. Antimicrobial strategies for treatment of periodontal disease. *Periodontol* 2000 1994;5:142-68.
25. Herrera D, Alonso B, León R, Roldán S, Sanz M. Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *J Clin Periodontol* 2008;35:45-66.
26. Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, Spitznagel E, Przybeck TR. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med* 1990;150:1881-4.
27. Loesche WJ, Grossman N, Giordano J. Metronidazole in periodontitis (IV). The effect of patient compliance on treatment parameters. *J Clin Periodontol* 1993;20:96-104.
28. ACADEMY REPORT. Systemic antibiotics in periodontics. *J Periodontol* 2004; 75:1553-65.
29. Hirsch R, Deng H, Laohachai MN. Azithromycin in periodontal treatment: more than an antibiotic. *J Periodont Res* 2012;47:137-48.
30. Wiebe CB, Putnins EE. The Periodontal Disease Classification System of the American Academy of Periodontology- An Update. *J Can Dent Assoc* 2000;66:594-97.
31. Ainamo J, Bay J. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 1975;25:229-35.
32. O'Leary TJ, Drake RB, Naylor JE. The plaque control record. *J Periodontol* 1972;43:38.
33. Oteo A, Herrera D, Figuero E, O'Connor A, González I, Sanz M. Azithromycin as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of Porphyromonas gingivalis. associated periodontitis: a pilot study. *J Clin Periodontol* 2010;37:1005-15.
34. Rojparakorn - Guz P, Ruecha Y. Statistics for nursing research and the use of SPSS for Windows. Third Edition. Bangkok: Spot gold is limited; 2012.
35. Lindhe J, Westfelt E, Nyman S, Socransky SS, Heil L, Bratthall G. Healing following surgical/ non-surgical treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1982;9:115-28.
36. Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of non-surgical periodontal therapy II. Severely advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* 1984;11:63-76.

37. Loesche WJ, Syed SA, Morrisson EC, Kerry GA, Higgins T, Stoll J. Metronidazole in periodontitis I. Clinical and bacteriological results after 15 to 30 weeks. *J Periodontol* 1984 ;55:325-55.
38. Winkel EG, Van Winkelhoff AJ, Timmerman MF, Van der Velden U, Van der Weijden GA. Amoxicillin plus metronidazole in the treatment of adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2001;28:296-305.
39. Slot J, Ting M. Systemic antibiotics in the treatment of periodontal disease. *Periodontol 2000* 2002;28:106-76.
40. Lie MA, Timmerman MF, Van der Velden U, Van der Weijden GA. Evaluation of 2 methods to assess gingival bleeding in smokers and non-smokers in natural and experimental gingivitis. *J Clin Periodontol* 1998;25:695-700.
41. Bergstrom J. Oral hygiene compliance and gingivitis expression in cigarette smokers. *Scand J Dent Res* 1990;98:497-503.
42. Preber H, Bergstrom J. Occurrence of gingivitis bleeding in smokers and non-smoker patients. *Acta Odontol Scand* 1985;43:3315-20.
43. Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Hill R, Soehren S, Fenno JC, *et al.* Clinical response of azithromycin as an adjunct to non-surgical periodontal therapy in smokers. *J Periodontol* 2005;76:426-36.
44. Apatzidou DA, Riggio MP, Kinane DF. Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing I. Clinical findings. *J Clin Periodontol* 2004;31:132-40.
45. Foulds G, Shepard RM, Johnson RB. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J Antimicrob Chemother* 1990;25 Suppl A:73-82.
46. Flemmig TF, Milián E, Karch H, Klaiber B. Differential clinical treatment outcome after systemic metronidazole and amoxicillin in patients harboring *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and/or *Porphyromonas gingivalis*. *J Clin Periodontol* 1998;25:380-7.
47. Paquette D, Oringer R, Lessem J, Offenbacher S, Genco R, Persson GR, *et al.* Locally delivered minocycline microspheres for the treatment of periodontitis in smokers. *J Clin Periodontol* 2003;30:787-94.
48. Tomasi C, Wennstrom JL, Locally delivered doxycycline improves the healing following non-surgical periodontal therapy in smoker. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 589-95.
49. Meinberg TA, Canarsky-Handley AM, McClenahan AK, Poulsen DD, Marx DB, Reinhardt RA. Outcomes associated with supportive periodontal therapy in smokers and nonsmokers. *J Dent Hyg* 2001;75:15-19.
50. Kaldahl WB, Johnson GK, Patil KD. Levels of cigarette consumption and response to periodontal therapy. *J Periodontol* 1996;67:675-81.
51. Angaji M, Gelskey S, Nogueira-Filho G, Brothwell D. A systematic review of clinical efficacy of adjunctive antibiotics in the treatment of smokers with periodontitis. *J Periodontol* 2010;81:1518-28.
52. Gonzalez YM, Nardin Ade, Grossi SG, Machtei EE, Genco RJ, Nardin Ede. Serum cotinine levels, smoking and periodontal attachment loss. *J Dent Res* 1996 ;75: 796-802.

53. Smith SR, Foyle DM, Daniels J, Joyston-Bechal S, Smales FC, Sefton A. *et al.* 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; 29; 54–61.

54. Sefton AM, Maskell JP, Beighton D, Whiley A, Shain H, Foyle D. *et al.* Azithromycin in the treatment of periodontal disease. Effect on microbial flora. *J Clin Periodontol* 1996; 23; 998-1003.