

بررسی غلظت دو آنتی‌بیوتیک سفالکسین و آموکسی‌سیلین در سرم خونی حفره دندانهای کشیده‌شده

دکتر امیرحسین فخرایی[†] - فرشته جبل‌عاملی^{**} - گلاره قبادی^{***}

* استادیار گروه آموزشی جراحی دهان و فک و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران

** عضو هیأت علمی گروه آموزشی میکروبیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران

*** دندانپزشک

Title: Evaluation of Amoxicillin & Cephalexin concentrations in dental alveolar sockets after tooth extraction
Authors: Fakhraei AH. Assistant Professor*, Jabal Ameli F. Faculty Member**, Ghobadi G. Dentist
Address: * Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences

Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences

Statement of Problem: One of the most important complications after tooth extraction and oral and maxillofacial surgery is transient bacteraemia and prescription of prophylactic antibiotic is necessary to prevent postoperative infections in immunocompromised patients.

Purpose: The aim of this study was the evaluation of cephalixin and amoxicillin concentrations in dental alveolar sockets following tooth extraction.

Materials and Methods: In this interventional study, 80 healthy patients subjected to tooth extraction were divided into two groups. Each group received 1 gr amoxicillin or cephalixin and teeth were extracted 30-60-90-120-180 minutes after antibiotic intake. Blood sampling was performed immediately after extraction and concentrations of two antibiotics were measured in microbiology laboratory. ANOVA test and Post-hoc (Duncan) test were used for statistical analysis with $P < 0.05$ as the limit of significance.

Results: The maximum serum concentration was 10.1006 $\mu\text{g/ml}$ for amoxicillin at 120 minutes and 41.5467 $\mu\text{g/ml}$ for cephalixin at 90 minutes after drug intake. The minimum inhibitory concentration (MIC) of cephalixin and amoxicillin for *Streptococcus sanguis* was 2 $\mu\text{g/ml}$ and 1 $\mu\text{g/ml}$ respectively.

Conclusion: The mean concentration for amoxicillin was 10 times and for cephalixin was 20 times higher than MIC.

Key Words: Antibiotic; Prophylaxis; Therapeutic use; Drug therapy.

Journal of Dentistry. Tehran University of Medical Sciences (Vol. 18; No. 2; 2005)

چکیده

بیان مسأله: در اغلب موارد استفاده از آنتی‌بیوتیک به منظور پروفیلاکسی در بیمارانی که سیستم دفاعی آنها تضعیف شده است، قبل از جراحی توصیه می‌شود که در این صورت نفوذ و غلظت مؤثر آنتی‌بیوتیک در محل حفره دندان کشیده‌شده و محل جراحی به منظور

[†] مؤلف مسؤول: آدرس: تهران - خیابان انقلاب اسلامی - خیابان قدس - دانشگاه علوم پزشکی تهران - دانشکده دندانپزشکی - گروه آموزشی جراحی دهان و فک و صورت

☐☐: ورنکار: ۶۴۰۱۱۳۲

تلفن: ۶۴۰۲۶۴۰ داخلی: ۲۲۳۹

جلوگیری از عفونت اهمیت بسزایی دارد.

هدف: مطالعه حاضر با هدف تعیین غلظت دو آنتی‌بیوتیک سفالکسین و آموکسی‌سیلین که به طور شایع و به منظور پروفیلاکسی از آنها استفاده می‌شود، در سرم خونی حفره دندانهای کشیده شده انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه که به روش مداخله‌ای انجام شد، ۸۰ نفر از افراد سالم، از هر دو جنس (۴۰ نفر مرد و ۴۰ نفر زن) و در سنین مختلف که برای کشیدن دندان به بخش جراحی دهان و فک و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران در فاصله زمانی مهرماه تا دی‌ماه سال ۱۳۸۲ مراجعه کرده بودند، به صورت تصادفی انتخاب و مورد مطالعه قرار گرفتند. برای افراد یک گروه، ۱ گرم آموکسی‌سیلین خوراکی (گروه اول) و برای گروه دیگر ۱ گرم سفالکسین خوراکی (دو کیسول ۵۰۰ میلی‌گرم بصورت همزمان) تجویز شد (گروه دوم). بعد از گذشت زمانهای ۳۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰ و ۱۸۰ دقیقه پس از مصرف دارو، خارج‌نمودن دندان انجام و از خون حفره آلوئول نمونه‌گیری شد. نمونه‌ها در آزمایشگاه میکروبی‌شناسی و طبق روشهای استاندارد به منظور سنجش غلظت آنتی‌بیوتیک‌ها مورد ارزیابی قرار گرفتند. اطلاعات جمع‌آوری شده با استفاده از آزمونهای آماری Post-hoc، one way ANOVA، از نوع Duncan مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند؛ $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میانگین حداکثر غلظت سرمی به دست آمده در گروه اول $1.0/10.06 \mu\text{g/ml}$ ، در زمان ۱۲۰ دقیقه و در گروه دوم $41/5467 \mu\text{g/ml}$ ، در زمان ۹۰ دقیقه پس از مصرف دارو بود. MIC محاسبه شده بر علیه استرپتوکوک سنگوئیس در گروه اول $1 \mu\text{g/ml}$ و در گروه دوم $2 \mu\text{g/ml}$ بود.

نتیجه‌گیری: طبق یافته‌های این تحقیق مشخص شد که میانگین حداکثر غلظت سرمی سفالکسین تقریباً ۲۰ برابر MIC آن و آموکسی‌سیلین ۱۰ برابر MIC این دارو بود.

کلید واژه‌ها: آنتی‌بیوتیک؛ پروفیلاکسی؛ استفاده دارویی؛ دارو درمانی

مجله دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران (دوره ۱۸، شماره ۲، سال ۱۳۸۴)

مقدمه

۳۰-۳۶ دقیقه در سرم خونی حفره آلوئول محاسبه نمودند که این مقادیر برای آنتی‌بیوتیک‌های فوق به ترتیب از مقادیر غیر قابل اندازه‌گیری تا $5/8 \mu\text{g/ml}$ و از مقادیر بسیار کم تا $9/5 \mu\text{g/ml}$ بود. MIC این دو دارو بر علیه همه استرپتوکوک‌های ایزوله شده به ترتیب $0/39 \mu\text{g/ml}$ و $6/25 \mu\text{g/ml}$ گزارش گردید (۱).

در مطالعه Akimoto و همکاران پس از بررسی غلظت سرمی سفادروکسیل (۵۰۰ میلی‌گرم) حداکثر غلظت سرمی این دارو $12/92 \mu\text{g/ml}$ و در زمان ۳ ساعت پس از مصرف آن حاصل شد. MIC دارو بر علیه استرپتوکوک آلفاهمولیتیک $1 \mu\text{g/ml}$ به دست آمد (۲).

Akimoto و همکاران اوج غلظت سرمی سفالکسین (۵۰۰ میلی‌گرم) را در زمان ۹۰ دقیقه پس از مصرف این دارو

در درمانهای دندانپزشکی همواره اعمالی نظیر خارج‌نمودن دندان و جراحیهای ناحیه دهان و فک با احتمال انتشار باکتری در خون و ایجاد عفونت برای افرادی که دچار نقص سیستم دفاعی می‌باشند، همراه است؛ به همین دلیل تجویز پروفیلاکتیک آنتی‌بیوتیک در این شرایط احتمال ایجاد عفونت را کاهش می‌دهد. پروفیلاکسی با آنتی‌بیوتیک زمانی اهمیت می‌یابد که وسعت ناحیه جراحی زیاد و زمان آن طولانی باشد و یا این که در ناحیه عمل اجسام خارجی نظیر پلیت، سیم یا ایمپلنت گذاشته شوند. مصرف آنتی‌بیوتیک در این شرایط احتمال ایجاد عفونت را کاهش می‌دهد.

Takashi و همکاران غلظت تالامپی‌سیلین (۵۰۰ میلی‌گرم) و سفاکلور (۵۰۰ میلی‌گرم) را در محدوده زمانی

۱۰/۵۸ µg/ml گزارش کردند (۳).

Akimoto و همکاران اوج غلظت سرمی آموکسی‌سیلین خوراکی (۵۰۰ میلی‌گرم) را ۱۲۰ دقیقه پس از مصرف آن با میانگین حداکثر غلظت سرمی ۶ µg/ml گزارش کردند. MIC این دارو بر علیه استرپتوکوک میتیس ۰/۲۵ µg/ml بود (۴).

مطالعه حاضر با هدف تعیین غلظت مؤثر آنتی‌بیوتیک‌های آموکسی‌سیلین و سفالکسین در سرم خونی حفره آلوتول دندانهای کشیده‌شده انجام شد.

روش بررسی

این تحقیق با روش مداخله‌ای یا کارآزمایی بالینی انجام شد. ۸۰ نفر از افرادی که برای کشیدن دندان به بخش جراحی دهان و فک و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران طی مدت مهر ماه تا دی ماه سال ۱۳۸۲ مراجعه نموده بودند، به طور تصادفی انتخاب شدند. این افراد سالم و فاقد مشکلات سیستمیک بودند و هیچ‌کدام تحت درمان آنتی‌بیوتیک قرار نداشتند و دارویی نیز مصرف نمی‌کردند. آنتی‌بیوتیک‌های آموکسی‌سیلین برای گروه اول (۴۰ نفر) و سفالکسین برای گروه دوم (۴۰ نفر) در زمانهای ۳۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰ و ۱۸۰ دقیقه قبل از کشیدن دندان تجویز شد. آنتی‌بیوتیک‌های آموکسی‌سیلین (شرکت دارویی کوثر) و سفالکسین (شرکت جابربن‌حیان) به میزان ۱ گرم و به صورت خوراکی و در دوز واحد (۲ کپسول ۵۰۰ میلی‌گرم به صورت همزمان) توسط افراد مصرف شد. در هر گروه و در هر زمان ۸ نفر مورد بررسی قرار گرفتند. همچنین یک گروه ۸ نفری شامل افرادی که آنتی‌بیوتیک مصرف نکرده بودند، به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. خون حفره آلوتول دندان کشیده‌شده بعد از گذشت زمانهای مذکور از مصرف آنتی‌بیوتیک برای هر گروه و بلافاصله پس از کشیدن دندان جمع‌آوری شد.

نمونه خون با سرنگ ۵ میلی‌لیتری گردآوری و به ویال‌ها

منتقل شد؛ سپس با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ و سرم جدا شده آن در دمای ۷۰- درجه سانتیگراد منجمد گردید. به منظور تعیین غلظت آنتی‌بیوتیک در سرم خونی افراد از روش انتشار در آگار استفاده گردید.

از سه محیط اصلی شامل محیط I، II، XI برای تعیین غلظت آنتی‌بیوتیک‌ها استفاده شد که از محیط II برای سفالکسین و از محیط XI برای آموکسی‌سیلین استفاده شد و محیط‌ها براساس دستورالعمل استاندارد کتاب USP (United States Pharmacopeial Convention) تهیه گردید (۵).

در هر پلیت به میزان ۲۱ میلی‌لیتر از محیط I به عنوان لایه زیرین ریخته شد و بعد از این که محیط I سرد و سفت شد، بر روی آن ۴ میلی‌لیتر از محیط II برای سفالکسین و همین مقدار از محیط XI برای آموکسی‌سیلین به همراه سوسپانسیون باکتری استاندارد مورد نظر با تعداد باکتری 10^8 CFU/ml به عنوان لایه رویی اضافه گردید.

بعد از سرد شدن محیط‌ها، چاهک‌هایی به قطر ۱۲ میلی‌متر بر روی محیط ایجاد گردید و درون هر چاهک ۵۰ میلی‌لیتر از سرم خونی افراد ریخته شد؛ سپس پلیت‌ها به مدت ۱۸ ساعت در دمای ۳۵ درجه سانتیگراد گرماگذاری (انکوبه) و بعد از گذشت زمان مورد نظر قطر هاله عدم رشد ایجادشده به دور چاهکها اندازه‌گیری شد (۶).

قابل ذکر است در هیچ‌یک از نمونه‌های گروه شاهد هاله عدم رشد مشاهده نشد.

برای رسم منحنی استاندارد به منظور تعیین غلظت آنتی‌بیوتیک‌ها بر اساس قطر هاله‌های عدم رشد به دست آمده، از پودر آنتی‌بیوتیک آموکسی‌سیلین با پتانسی ۹۴۳ µg/ml و سفالکسین با پتانسی ۸۵۸ µg/ml و نیز از باکتری‌های *Micrococcus luteus* (ATCC[®] 9341) برای

* CFU: Colony Forming Unit

† American Type Culture Collection

با یکدیگر اختلاف آماری معنی‌داری داشتند؛ به طوری که غلظت آموکسی‌سیلین در زمانهای ۱۲۰ و ۱۸۰ دقیقه به طور معنی‌داری بالاتر از زمانهای ۳۰ و ۶۰ دقیقه بود ($P < 0/05$). میزان غلظت آموکسی‌سیلین در زمان ۹۰ دقیقه نیز در حد بینابینی دو گروه قرار داشت که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود؛ همچنین در زمانهای ۶۰ و ۱۸۰ دقیقه در بعضی نمونه‌ها غلظت صفر آموکسی‌سیلین مشاهده شد اما در دیگر زمانها غلظت صفر مشاهده نگردید (جدول ۱).

حداکثر غلظت سرمی سفالکسین در بین ۴۰ بیماری که این دارو را مصرف نمودند، $84/92 \mu\text{g/ml}$ و در زمان ۹۰ دقیقه پس از مصرف دارو بود. بیشترین میانگین غلظت دارو نیز در این زمان و معادل $41/5467 \mu\text{g/ml}$ بود که با چهار زمان دیگر اختلاف معنی‌داری را نشان داد (جدول ۲).

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه حداکثر غلظت آموکسی‌سیلین سرمی در زمان ۱۸۰ دقیقه مشاهده گردید اما با توجه به این که غلظت آموکسی‌سیلین در زمانهای ۱۲۰ و ۱۸۰ دقیقه اختلاف آماری معنی‌داری نداشتند و در ۲ نمونه از نمونه‌های ۱۸۰ دقیقه، غلظت آموکسی‌سیلین صفر بود؛ همچنین زمان ۱۲۰ دقیقه به عنوان زمان مناسب تجویز آموکسی‌سیلین توصیه می‌شود؛ زیرا غلظت سرمی آنتی‌بیوتیک در کل نمونه‌های این زمان بیشتر از MIC بود.

با توجه به یافته‌های این تحقیق در رابطه با سفالکسین، زمان ۹۰ دقیقه پس از مصرف دارو با غلظت سرمی معادل $41/5467 \mu\text{g/ml}$ به عنوان زمان اوج غلظت آنتی‌بیوتیک در نظر گرفته شد.

Akimoto و همکاران زمان اوج غلظت سرمی آموکسی‌سیلین را در زمان ۱۲۰ دقیقه پس از مصرف ۵۰۰ میلی‌گرم دارو با میانگین حداکثر غلظت سرمی $6 \mu\text{g/ml}$ و $0/25 \mu\text{g/ml}$ MIC در مقابل استافیلوکوک اورئوس گزارش

آموکسی‌سیلین و Staphylococcus aureus (ATCC6538 P) برای سفالکسین استفاده شد (۷).

طبق روش استاندارد از هر یک از آنتی‌بیوتیک‌ها غلظت‌های $0/0625$ ، $0/125$ ، $0/25$ ، $0/5$ ، 1 ، 2 ، 4 ، 8 ، 16 ، $32 \mu\text{g/ml}$ به دست آمد؛ سپس غلظت‌های مختلف پودر آنتی‌بیوتیک سفالکسین در چاهک‌های تعبیه شده داخل پلیت‌هایی که حاوی محیط I و II بودند، ریخته شد. همین مراحل در مورد پودر آموکسی‌سیلین تکرار شد ولی به جای محیط II از محیط XI به عنوان لایه رویی استفاده شد.

منحنی استاندارد بر اساس غلظت پودر آنتی‌بیوتیک و قطر هاله عدم رشد باکتری در اطراف چاهک‌های حاوی غلظت‌های مختلف آنتی‌بیوتیک و نمونه‌های حاوی سرم خون حفره آلوئول افرادی که آنتی‌بیوتیک مصرف کرده بودند، رسم گردید؛ بدین ترتیب غلظت هر یک از آنتی‌بیوتیک‌ها در سرم خونی حفره آلوئول افراد سالم براساس منحنی استاندارد حاصل گردید (۶). برای تعیین MIC (حداقل غلظت بازدارندگی رشد) آنتی‌بیوتیک‌های سفالکسین و آموکسی‌سیلین از باکتری استرپتوکوک سنگوئیس استفاده شد. طبق دستورالعمل کتاب NCCLS برای رشد باکتری باید از محیط خون‌دار استفاده شود (۸). میزان غلظت آنتی‌بیوتیک با استفاده از معادله خطی $0/873 -$ (قطر هاله عدم رشد) $\log = 0/05 \times$ (غلظت استاندارد) محاسبه شد.

برای مقایسه میزان غلظت در تمامی گروهها از آزمون one way ANOVA و برای تعیین اختلاف بین گروهها با هم از آزمون Post hoc از نوع Duncan استفاده و $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میزان غلظت آموکسی‌سیلین در زمانهای مختلف تجویز

‡ Minimum Inhibitory Concentration

§ National Committee for Clinical Laboratory Standards

از خصوصیات آنتی‌بیوتیک می‌توان به مقاومت آنتی‌بیوتیک در مقابل اسید معده و حلالیت دارو و درصد اتصال آن به پروتئین‌های پلاسما اشاره کرد و از شرایط بدنی بیمار نیز می‌توان ناشتا بودن شخص، درصد جذب دارو از سیستم گوارش، فعالیت روده‌ها و مقدار آلبومین موجود در پلاسما را در نظر گرفت (۹).

یافته‌های این تحقیق نشان‌دهنده غلظت‌های مناسب آنتی‌بیوتیک‌های آموکسی‌سیلین بعد از گذشت زمان ۱۲۰ دقیقه از تجویز دارو و سفالکسین بعد از گذشت ۹۰ دقیقه از مصرف دارو در سرم خونی حفره آلوتول بود. ولی از آنجا که MIC آموکسی‌سیلین بر ضد استرپتوکوک سنگوئیس $1 \mu\text{g/ml}$ محاسبه شد و حداکثر غلظت سرمی دارو $10/1006 \mu\text{g/ml}$ بود و MIC سفالکسین بر ضد همین باکتری برابر با $2 \mu\text{g/ml}$ با میانگین حداکثر غلظت سرمی $41/5467 \mu\text{g/ml}$ بود، می‌توان نتیجه گرفت که اوج غلظت سرمی آموکسی‌سیلین 10 برابر MIC و همین شاخص برای سفالکسین 20 برابر MIC است.

کردند (۴) که با یافته‌های تحقیق حاضر از نظر زمان اوج غلظت مشابه ولی از نظر MIC و میانگین حداکثر غلظت سرمی متفاوت است. در مطالعه حاضر میانگین حداکثر غلظت سرمی آموکسی‌سیلین $10/1006 \mu\text{g/ml}$ و MIC محاسبه شده برای استرپتوکوک سنگوئیس $1 \mu\text{g/ml}$ بود.

همین محققان تحقیق مشابهی در مورد سفالکسین انجام دادند که زمان اوج غلظت سرمی دارو بعد از تجویز 500 میلی‌گرم از آن به صورت خوراکی مشابه تحقیق حاضر بود (۳)؛ با این تفاوت که میانگین حداکثر غلظت سرمی سفالکسین در مطالعه ایشان $10/58 \mu\text{g/ml}$ گزارش شد ولی در مطالعه حاضر همین شاخص $41/5467 \mu\text{g/ml}$ بود.

طبق نتایج، محدوده تغییرات میانگین حداکثر غلظت سرمی دو آنتی‌بیوتیک مورد نظر در این تحقیق پس از مصرف دوز واحد دارو به صورت خوراکی متغیر و وسیع می‌باشد.

طبق تحقیق مشابهی که Oikarinen و همکاران در این زمینه انجام دادند، عوامل مؤثر در این رابطه را می‌توان خصوصیات فارماکولوژیک آنتی‌بیوتیک و شرایط بدنی بیمار در نظر گرفت (۹).

جدول ۱- جدول توصیفی غلظت آموکسی‌سیلین در زمانهای تعیین شده پس از مصرف دارو

زمان (دقیقه)	تعداد بیماران	میانگین	انحراف معیار	خطای معیار	حد اطمینان ۹۵٪ میانگین		حداقل غلظت	حداکثر غلظت
					حد پایین	حد بالا		
۳۰	۸	۰/۹۴۳۳	۰/۴۱۰۱۲	۰/۱۴۵۰۰	۰/۶۰۰۴	۱/۲۸۶۱	۰/۳۳	۱/۶۶
۶۰	۸	۰/۹۲۴۱	۰/۴۹۱۶۲	۰/۱۷۳۸۱	۰/۵۱۳۱	۱/۳۳۵۲	.	۱/۶۶
۹۰	۸	۵/۲۴۲۹	۴/۴۳۳۴۸	۱/۵۶۷۴۷	۱/۵۳۶۴	۸/۹۴۹۳	۰/۶۶	۱۰/۴۵
۱۲۰	۸	۱۰/۱۰۰۶	۳/۹۶۹۱۷	۱/۴۰۳۳۱	۶/۷۸۲۳	۱۳/۴۱۸۹	۵/۸۷	۱۶/۵۶
۱۸۰	۸	۱۰/۴۶۳۶	۹/۶۳۹۷۲	۳/۴۰۸۱۶	۳/۴۰۴۶	۱۸/۵۲۲۶	.	۲۶/۲۴
تعداد کل	۴۰	۵/۵۳۴۹	۶/۴۰۸۵۸	۱/۰۱۳۲۹	۳/۴۸۵۳	۷/۵۸۴۵	.	۲۶/۲۴

جدول ۲- جدول توصیفی غلظت سفالکسین در زمانهای تعیین شده پس از مصرف دارو

زمان (دقیقه)	تعداد بیماران	میانگین	انحراف معیار	خطای معیار	حد اطمینان ۹۵٪ میانگین		حداقل غلظت	حداکثر غلظت
					حد پایین	حد بالا		
۳۰	۸	۹/۰۱۳۲	۷/۸۸۲۱۲	۲/۷۸۶۷۵	۲/۴۲۳۶	۱۵/۶۰۲۸	.	۲۳/۰۱
۶۰	۸	۱۶/۶۱۵۷	۱۴/۳۶۹۲۱	۵/۰۸۰۲۸	۴/۶۰۲۸	۲۸/۶۲۸۷	۰/۳۸	۴۰/۲۷
۹۰	۸	۴۱/۵۴۶۷	۳۰/۱۲۷۰۸	۱۰/۶۵۱۵۳	۱۶/۳۵۹۸	۶۶/۷۳۳۶	۳/۵۶	۸۴/۹۲
۱۲۰	۸	۱۷/۳۴۵۴	۵/۶۵۸۳۶	۲/۰۰۵۳	۱۲/۶۱۴۹	۲۲/۰۷۵۹	۱۰/۹۱	۲۷/۷۳
۱۸۰	۸	۱۱/۳۹۸۱	۶/۷۲۸۳۱	۳/۳۷۸۸۲	۵/۷۷۳۱	۱۷/۰۲۳۲	۰/۳۸	۱۹/۱۰

۸۴/۹۲	۰	۲۵/۲۷۹۴	۱۳/۰۸۸۲	۳/۰۱۳۶۲	۱۹/۰۵۹۸۰	۱۹/۱۸۳۸	۴۰	تعداد کل
-------	---	---------	---------	---------	----------	---------	----	----------

منابع:

- 1- Takashi Y, Tomohiro Y, Shungo F, Ayomi Y, Yoshiki O, Takahide K. Evaluation of oral antimicrobial agent levels in tooth extraction sites. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91: 623-48.
- 2- Akimoto Y, Komiya M, Kaneko K, Fujii A. Cefadroxil concentrations in human serum, gingiva and mandibular bone following a single oral administration. *J Oral Maxillofacial Surg* 1994; 52 (4): 397-400.
- 3- Akimoto Y, Uda A, Omata H, Shibutani J, Nishimura H, Komiya M, et al. Cephalexin concentrations in human serum, gingiva, and mandibular bone following a single oral administration. *Gen Pharmacol* 1990; 21 (5): 621-23.
- 4- Akimoto Y, Kaneko K, Tamura T. Amoxicillin concentrations in serum, jaw cyst and jaw bone following a single oral administration. *J Oral Maxillofac Surg* 1982; 40: 287-90.
- 5- United States Pharmacopeial Convention, USP 24. Philadelphia: National Publishing; 2000.
- 6- Lorian V. *Antibiotics in Laboratory Medicine*. 4th ed. New York: Williams and Wilkins; 1996: 230-95.
- 7- Hewitt W, Vincent S. *Theory and Application of Microbiological Assay*. San Diego: Academic Press; 1989: 235, 290-293.
- 8- National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically*. Pennsylvania: Approved standard; 2002.
- 9- Oikarinen VJ, Malmstrom M. Penicillin V concentration in dental alveolar blood after tooth extraction. *Scand J Dent Res* 1972; 80 (4):279-84.