

Periodontal Hastalıklarda Sistemik Antibiyotik Kullanımı

Systemic Antibiotics in the Management of Periodontal Disease

Gülnur EMİNGİL

Ege Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD, İZMİR

Özet

Periodontal hastalıklar, dişeti kenarında kolonize olan mikrobiyal biyofilm tabakasının neden olduğu kronik enflamatuar hastalıklardır. Periodontal hastalığın kontrol altına alınabilmesinde mikrobiyal biyofilm tabakasının uzaklaştırılması temel kabul edilmektedir. Periodontal hastalığın standart tedavisi diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemlerini içeren cerrahi olmayan periodontal tedavi, hastanın günlük mükemmel ağız bakımı ve düzenli idame tedavisini içermelidir. Periodontitisli bir bireyin klasik periodontal tedaviye olan cevabı iyi değil ise, sistemik antibiyotik ile tedavisinin desteklenmesi gündeme gelmektedir. Sistemik antibiyotik tedavisinin amacı cerrahi olmayan periodontal tedavinin ve bireyin konak savunma sistemlerinin desteklenmesidir. Periodontal hastalığın agresif formlarına sahip olan bireyler ve tedaviye cevap vermeyen periodontitisli bireyler sistemik antibiyotik tedavisinden en fazla yararlanacak olanlardır.

Anahtar sözcükler: Periodontal hastalık, sistemik antibiyotikler, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi, klinik çalışmalar.

Abstract

Periodontal disease are chronic infectious diseases caused by microbial biofilm layer colonizing the tooth surface. Removal of microbial biofilm layer from the tooth surfaces is the primary means to prevent periodontal diseases. The standart treatment approach consists of systematic scaling and root planning, the daily meticulous oral hygiene by the patient, and regular maintenance visits. Systemic antibiotics may be indicated in patients with evidence of ongoing disease despite conventional nonsurgical therapy. Systemic antibiotics in conjunction with scaling and root planning, can offer an additional benefit over scaling and root planning alone in the treatment of aggressive periodontitis and of patients with refractory diseases.

Keywords: Periodontal disease, antibiotics, scaling and root planning, clinical trials

Giriş

Periodontal hastalık, dişeti kenarında kolonize olan mikrobiyal biyofilm tabakası ile nonspesifik ve spesifik konak cevapları arasındaki etkileşimler sonucu ortaya çıkar. Periodontal tedavinin amacı, periodontal hastalığın ilerleyişinin durdurulması ve hastalığın uzun süreli kontrol altına alınmasıdır. Klasik periodontal tedavi, hastanın günlük mükemmel ağız bakımı ve diş yüzeyi temizliği ile kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemlerini içeren cerrahi olmayan periodontal tedavi ve çeşitli cerrahi yöntemlerle patojen mikroorganizmaların eliminasyonunu içerir.¹ Son yıllarda, periodontal hastalığın ilerleyişinden spesifik patojen mikroorganizmaların sorumlu olduğunun anlaşılması ile periodontal tedaviye yardımcı olarak antimikrobiyal ilaçların kullanımı gündeme gelmiştir.² Cerrahi

periodontal tedavinin hedefi periodontal enfeksiyonun sonucunu ortadan kaldırmak iken, antimikrobiyal tedavinin amacı periodontal doku kaybına neden olan spesifik mikroorganizmaların elimine edilmesidir.^{2,3}

Periodontal enfeksiyonların günümüzde kalp-damar hastalıkları ve diğer sistemik hastalıklar ile olan ilişkisi dikkate alındığında, periodontal enfeksiyonların daha etkin biçimde kontrol altına alınması ve nedenin ortadan kaldırılması bu açıdan da büyük önem taşıyacaktır.

Periodontal enfeksiyon tipleri

Periodontal cepte 500'den fazla mikroorganizma türü bulunmaktadır.⁴ Mikroorganizmaların periodontal cepte böylesi bir yoğunlukta bulunması ve birçok farklı

türü içermesi ağız bakımı yöntemlerinin etkinliği, sondalanan çep derinliği, gingivitisin derecesi, dişeti olduğu sıvısının akışı, diğer bireylerden bulaşan mikroorganizmalar ve konağın immün cevabının antimikrobiyal etkinliği gibi birçok faktöre bağlıdır.⁵ Periodontal hastalığın patogeneğinde rol oynayan başlıca patojen mikroorganizmalar, *Actinobacillus actinomy-cetemcomitans* (*A. a.*), *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*) ve *Treponema denticola* (*T. denticola*)'dır. *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*), *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*), *Eikenella corrodens* (*E. corrodens*), *Campylobacter rectus* (*C. rectus*), *Eubacterium nodatum* (*E. nodatum*) ve *Peptostreptococcus micros* (*P. micros*) periodontal hastalığın etiolojisinde rol oynayan diğer mikroorganizmalardır.⁶ Mikroorganizmaların bazılan gingivitise ve bazılan da sayılan nedeni ile kronik periodontitise neden olurken (nospesifik plak hipotezi), birçok mikroorganizma da virülans özellikleri ile periodontitisin agresif tiplerine yol açar (spesifik plak hipotezi).⁷

Epidemiyolojik çalışmaların sonucunda genel toplumun yaklaşık %0,1-5'inde agresif periodontitis görüldüğü bildirilmiştir.⁸ Bir bireyde agresif periodontal hastalığın ortaya çıkışını, o bireydeki mevcut patojen mikroorganizmaların varlığı ve bireyin hastalığa karşı olan duyarlılığı belirler. Patojen mikroorganizmaların çok azı agresif periodontal hastalığın ortaya çıkışından sorumludur. Periodontal florada bulunan mikroorganizmalar endojen veya eksojen kökenli olabilirler.⁹

Endojen enfeksiyonlar; sağlıklı konakta normalde bulunan, ancak çoğaldıklarında patojenik hale gelen organizmaları neden olduğu enfeksiyonlardır. Endojen mikroorganizmalar normal koşullarda patojenik değildir. Hatta, birçok endojen mikroorganizma daha patojen mikroorganizmaları kolonizasyonunu önleyerek faydalı rol oynar. Ancak, lokal çevredeki koşulların değişmesinden sonra çoğalarak zararlı seviyelere ulaşabilirler. Dental plağa bağlı gingivitis, endojen mikrobiyal dental plağın neden olduğu bir enfeksiyondur. Orta ve hafif şiddette periodontitisin oluşmasından da sağlıklı oral floranın bir bölümünü oluşturan mikroorganizmalar sorumludur.⁹

Fırsatçı enfeksiyonlar; sistemik veya lokal olarak immün yanıtı bozulmuş olan konakta ortaya çıkar. Fir-

satçı patojenlerin çoğunun virülansı azdır. Ancak, bu mikroorganizmalar, ileri yaş, stres, kötü beslenme, genetik bozukluklar, sistemik hastalıklar gibi predispozan durumlar nedeni ile konak savunmaları bozulmuş olan kişilerde hastalığa neden olabilir.⁹ Örneğin, agresif periodontitisin bazı tiplerinde periodontal fırsatçı enfeksiyonların gelişimine zemin hazırlayan nötrofil fonksiyon bozuklukları vardır.¹⁰ Sigara, stres, immünosüpresif ilaçlar, AIDS, tümörler ve diyabet de periodontal fırsatçı enfeksiyonlarla ilişkili durumlardır.⁹

Süperenfeksiyon, endojen veya eksojen mikroorganizmaların neden olduğu, mevcut enfeksiyöz olayın tedavisini zorlaştıran yeni enfeksiyondur. Önceden mevcut olan enfeksiyonun üzerine bir başka mikroorganizmanın eklenmesi sonucu ortaya çıkar.⁹ Periodontitiste süperenfeksiyondan sorumlu olan mikroorganizmalar çoğunlukla klasik periodontal patojenler ile birlikte görülen enterik çomaklar, *pseudomonas*, stafilokoklar, beta-hemolitik streptokoklar ve mantarlardır.¹¹⁻¹³

Gerçek enfeksiyon, normalde sağlıklı bireylerde bulunmayan ya da çok az bulunan mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyondur. Gerçek enfeksiyonlar sağlıklı vücudun herhangi bir bölgesinde seyrek olarak bulunan mikroorganizmalar tarafından ortaya çıkar. Sifiliz, gonore ve tüberküloz gerçek enfeksiyöz mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlardır.⁹ *A. a.* ve *P. gingivalis* periodontal hastalıkta rol oynayan gerçek enfeksiyöz ajanlardır. Bu mikroorganizmaların sağlıklı dişetindeki ve gingivisteki prevalansları düşüktür.¹⁴

Sistemik antibiyotik tedavisi periodontal tedavinin etkinliğini arttırabilir mi?

Diş yüzeysel temizliği ve kök yüzeysel düzleştirilmesi işlemlerini içeren cerrahi olmayan periodontal tedavi ve optimal ağız bakımı, supragingival ve subgingival mikroorganizmaları elimine edilerek periodontal hastalığın kontrol altına alınmasında başarı sağlar ve periodontal tedaviden sonra ilk 2 ay boyunca önemli ölçüde klinik iyileşme sağlar.^{14,15} Supragingival diş yüzeysel temizliği işlemi ile birlikte optimal ağız bakımının etkinliğini 1 yıl boyunca inceleyen araştırmalarda, plak seviyelerinin başlangıç seviyesinin yaklaşık

yarısı kadar olduğu saptanmıştır.¹⁴ Supragingival diş yüzeyi temizliği yapılan bu hastalarda mikrobiyal plak seviyelerinin bu kadar düşük olması ağız bakımının pozitif etkisine bağlıdır.¹⁵ Ancak, ağız bakımı yetersiz olan bireylerde periodontal tedaviden 8-12 hafta sonra, patojen mikroorganizmaların oranı tekrar artar ve bunu takip eden 3 ay içerisinde diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemlerinin yararlı etkisi ortadan kalkar.¹⁵ Bazı periodontitis hastalarında ise periodontal tedavi ve düzenli idame tedavisine karşın periodontal doku yıkımı devam eder.¹⁶ Cerrahi olmayan periodontal tedavi işlemlerinin etkinliğini değerlendiren çeşitli çalışmalarda, tedavi edilen kök yüzeylerinin %5-80'inde rezidüel plak veya diş taşının kaldığı bulunmuştur. Cep derinliği fazla ve furkasyon defekli olan bu bölgelere periodontal aletlerle ulaşmanın güç olması nedeni ile daha fazla eklenimin bulunduğu saptanmıştır.¹⁴ Bazı patojen mikroorganizmalar periodontal dokulara invaze olarak, aletlerin ulaşamayacağı konkavitelere yerleşerek veya konağın direncinin düşük olması nedeni ile kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemlerinin mekanik etkisinden kaçabilir.¹⁷ Ayrıca, cerrahi olmayan periodontal tedavi subgingival plağı azaltmada etkili iken, *A. a.*, *P. gingivalis*, *T. forsythia* ve *P. intermedia* gibi patojen mikroorganizmaların elimine edilmesinde yeterli olamamaktadır.¹⁸ Hafajee ve arkadaşları¹⁹ mükemmel diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi yapılmış ve 9 ay boyunca 3 ayda bir idame tedavisi gören 57 erişkin hastanın 18'inde (%32) klinik ataşman kaybının devam ettiğini saptamışlardır. Rosling ve arkadaşları da²⁰ 1 yıl boyunca 3-4 ayda bir idame tedavisi gören hastaların %64'ünde diş kaybını önleyememişlerdir. Tedavi görmeyen hastalarda periodontal yıkımın insidansının düşük olduğu dikkate alındığında, periodontal tedavi gören hastalarda periodontal hastalığın bu derece yüksek ilerleme göstermesi hayal kırıklığı yaratmaktadır.¹¹

Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemlerini içeren cerrahi olmayan periodontal tedavi ve optimal ağız bakımı, periodontal hastalığın kontrol altına alınmasında temel teşkil eder. Ancak bazı durumlarda periodontal tedavinin klinik başarısının artırılması ve periodontal hastalığın kontrol altına alınabilmesi için diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesinden oluşan geleneksel periodontal tedavi ve optimal ağız bakımına ilave olarak sistemik anti-

biyotik kullanımı gündeme gelebilir. Sistemik antibiyotik tedavisi:

- Periodontal aletlerin ulaşamadığı furkasyon ve kök konkaviteleri gibi subgingival bölgelerde bulunan patojen mikroorganizmaların öldürülmesinde,²¹
- Dentin tübüllerine ve gingival dokulara invaze olduğu saptanan *A. a.*, *P. gingivalis* ve *P. nucleatum* gibi mikroorganizmaların elimine edilmesinde,²²
- Dilin dorsumu, tonsillalar gibi ağızda çeşitli bölgelere yerleşip periodontal bölgeleri tekrar enfekte edebilecek olan patojen mikroorganizmaların kontrol altına alınmasında yardımcı olabilir.²³

Hangi antibiyotik en etkili olabilir?

Antibiyotikler, düşük konsantrasyonlarda mikroorganizmaları öldüren ya da inhibe eden doğal veya sentetik kökenli organik maddelerdir. Sistemik antibiyotikler, serum yolu ile periodontal dokulara ve periodontal cebe ulaşip periodontal aletlerin ulaşamayacağı yerlerde de etkili olabilir.²² Antimikrobiyal bir ilacın yararlı olabilmesi için, patojen mikroorganizmanın tanımlanması, mikroorganizmanın ilaca duyarlı olması ve ilacın etkin konsantrasyonuna yeterli süre maruz kalması gerekir. Ayrıca, ilacın yan etkisinin olmaması ya da çok az olması gerekir.²⁵ Periodontal hastalıkların cerrahi olmayan periodontal tedavisine yardımcı olarak çok sayıda antimikrobiyal madde kullanılmıştır. Sistemik antimikrobiyal maddeler etki spektrumlarına göre sınıflandırılırlar:³

- Hücre duvar sentezini inhibe edenler: β -laktamlar (Penisilinler, sefalosporinler).
- Protein sentezini inhibe edenler: Tetrasiklinler, makrolidler, linkozamidler, aminoglikozidler.
- DNA sentezini inhibe edenler: Nitroimidazoller, kinolonlar.

Semisentetik bir penisilin olan amoksisilin oral uygulama sonrası emilimi ve dişeti oluğu sıvısına penetrasyonu iyidir.⁷ Ancak, amoksisilin β -laktam halkasını parçalayan β -laktamaz enzimine karşı duyarlıdır.²⁴ Penisilinlere β -laktamaz inhibitörü (klavulonik asit, sulbaktam, tazobaktam) eklenerek bakterinin β -laktamaz aktivitesinin inhibisyonu sağlanmıştır. Amoksisilin/klavulonik asit kombinasyonunda, klavulonik asitin antimikrobiyal aktivitesi düşük iken, β -laktamaz

enziminin aktivitesi inhibe edilerek amoksisilin'in etki spektrumu artmaktadır.²⁵ Tetrasiklinlerin antimikrobiyal özellikleri yanı sıra, çeşitli antimikrobiyal olmayan özellikleri de vardır. Konak cevabı üzerinde etki gösterir, kollagenin yıkımına neden olan kollagenaz enzimlerini baskılar; periodontal ataşman ve kemik yapımını hızlandırıcı rol oynar.²⁶ Önceki görüşün aksine, sistemik kullanım sonrası tetrasiklinin dişeti oluğu sıvısı konsantrasyonunun plazma konsantrasyonundan daha az olduğu ortaya konmuştur.²⁷ Klindamisin'in dişeti oluğu sıvısına penetrasyonu çok yüksektir.²⁸ Azitromisin'in ise tükürük, kemik ve dişeti dokusuna penetrasyonu oldukça fazladır.²⁹ Fagositik hücreler tarafından hücre içine alınarak aktif olarak enfekte bölgeye taşınabilir. Nitroimidazolün de doku ve dişeti oluğu sıvısına penetrasyonu iyidir.²⁹ Kinolonlar fagositik hücrelere iyi penetre olur.²⁵ Periodontal dokulara ve dişeti oluğu sıvısına da iyi penetre olur ve serumdakinden daha yüksek konsantrasyonlara ulaşabilir.³¹

Hangi dozda kullanılmalıdır?

Antimikrobiyal etki spektrumu, farmakolojik özellikleri ve etki mekanizması iyi bilinen yaklaşık 20 antimikrobiyal ilacı yanı sıra oral enfeksiyonların tedavi-

sinde kullanılmaktadır.²⁵ Oral dozları, kullanım süreleri ve absorpsiyon özelliklerine ilişkin bilgiler³¹ Tablo 1'de izlenmektedir. Sistemik kullanım sonrası etkili antimikrobiyal seviyelere ulaşabilmesi için penisilin ve klindamisin'in günde 3 defa; metronidazol, siprofloksasin ve eritromisin'in günde 2 defa; doksisiklin ve azitromisin'in günde 1 defa alınması gerekir.^{22,31} Gıdalar tetrasiklin, kinolonlar ve azitromisin dışında diğer antibiyotiklerin emilimini etkilemez. Bu antibiyotiklerin yemekten 1 saat önce ya da 2 saat sonra alınması gerekir.^{22,31}

Kronik periodontitisin tedavisinde antibiyotikler

Kronik periodontitis, dişin destek dokularında, enflamasyon, progresif ataşman kaybı ve kemik yıkımı ile birlikte seyreden enfeksiyöz bir hastalıktır. Kronik periodontitis, periodontitislerin en yaygın görülen ve yavaş ilerleyen formudur, ancak zaman zaman ataşman kaybı ile kendini gösteren akut alevlenmeler görülür.³²

Kronik periodontitis tedavisinde tetrasiklinler: Tetrasiklinlerin kronik periodontitisin cerrahi olmayan periodontal tedavisine yardımcı etkisini değerlendiren

Tablo 1. Önerilen antibiyotik dozları³¹

Jenerik ismi	Erişkin dozu	Maksimum çocuk dozu	Tedavi süresi	Uyarılar
Amoksisilin/Klavulanik asit	250 veya 500 mg 3x1	Kilo <20 kg: 20-40 mg/kg, yarım doz, 3x1	10 gün	Gıdalarla alınabilir (Gıdalarla birlikte alınması karın şikayetlerini azaltır)
Amoksisilin + metronidazol	375 mg amoksisilin, 3x1 + 250 mg metronidazol 3x1	16 yaşın altındaki çocuklar için önerilmez	7 gün	Gıdalarla alınması sakıncalı değildir
Azitromisin	500 mg	16 yaşın altındaki çocuklar için önerilmez	3 gün	Gıda almından 1 saat önce veya 2 saat sonra
Doksisiklin hıktal	İlk gün 100 mg 2x1, takip eden günlerde 100 mg 1x1, ya da 50 mg, 2x1	8 > yaş: 4 mg/kg, ilk gün eşit dozlara bölünmüş, 2x1; izleyen günlerde 2 mg/kg tek doz veya eşit dozlara bölünmüş, 2x1	10-14 gün	Gıda almından 1 saat önce veya 2 saat sonra
Klindamisin HCl	150-300 mg, 4x1	8-12 mg/kg, 3-4 eşit bölünmüş dozlarda	10 gün	Gıdalarla alınabilir (Gıdalarla birlikte alınması karın şikayetlerini azaltır)
Metronidazol	250 mg, 3x1 veya 4x1	16 yaşın altındaki çocuklara tavsiye edilmez	10 gün	Gıdalarla alınabilir
Minosiklin HCl	200 mg, ilk gün 2x1, izleyen günlerde 100 mg, 2x1	8 > yaş: 4 mg/kg, ilk gün eşit dozlara bölünmüş, 2x1; izleyen günlerde 2 mg/kg 2x1	10-14 gün	Gıda almından 1 saat önce veya 2 saat sonra
Tetrasiklin HCl	250 mg, 4x1	8 > yaş: 25-50 mg/kg eşit dozda, 2x1	14-21 gün	Gıda almından 1 saat önce veya 2 saat sonra

küçük çaplı çalışmalarda, tetrasiklin kullanan bireylerde sondalanan cep derinliği ve klinik ataşman seviyelerinde biraz daha fazla klinik iyileşme elde edilmiş olmasına karşın, tek başına kök yüzeyi düzleştirilmesine kıyasla önemli bir farklılık sağlanamamıştır.^{33,34} Atilla ve arkadaşları³⁵ ise derin periodontal ceplerde cerrahi olmayan periodontal tedaviye yardımcı olarak verilen minosiklin HCl'nin dişeti enflamasyonunun ve tükürük proteaz enzim aktivitesinin kontrol altına alınmasında daha etkili olduğunu göstermişlerdir.

Kronik periodontitisin tedavisinde tetrasiklin ve türevlerinin etkinliğini değerlendiren plasebo kontrollü, randomize klinik çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak verilen tetrasiklin ve türevlerinin klinik periodontal parametrelerdeki iyileşmeye ilave etkisi olmadığını, *A. a.*, *T. forsythia*, *P. gingivalis* ve *P. intermedia* gibi patojen mikroorganizmalar ve spiroketlerde azalmanın benzer olduğunu gösteren çalışmalar yanı sıra,^{36,37} tetrasiklin kullanan bireylerde klinik iyileşme ve patojen mikroorganizmalardaki azalmayı daha fazla bulan çalışmalar da vardır.^{38,39} Ramberg ve arkadaşları⁴⁰ ileri kronik periodontitisli hastalarda 13 yıl süren çalışmalarında cerrahi olmayan periodontal tedavi ile birlikte 3 hafta süre ile verilen tetrasiklinin 1 yıl boyunca tetrasiklin kullanan bireylerde daha iyi klinik iyileşme sağladığını bildirmişlerdir. Tetrasiklin kullanan bireylerde 13 yıl sonra klinik ataşman kaybının daha az olduğu gözlenmiştir.

Kronik periodontitiste metronidazol: Kronik periodontitisin periodontal tedavisine yardımcı olarak sistemik metronidazol kullanımının etkinliği çok sayıda klinik araştırmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların sonucunda, sistemik metronidazolün derin periodontal ceplerde daha fazla iyileşme sağladığı saptanmıştır.⁴¹⁻⁴³ Loesche ve arkadaşları^{44,45} cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak verilen metronidazolün, periodontal cerrahi gereksinimi olan dişlerin ve periodontitise bağlı çekimi gereken diş sayısında azalma sağladığını saptamışlardır.

Kronik periodontitisin tedavisinde metronidazolün etkinliğini değerlendiren plasebo kontrollü, randomize klinik çalışmaların sonuçları ise çelişkilidir. Cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak verilen metronidazolün klinik ve mikrobiyolojik iyileşmeye ilave

kalkısının olmadığını ortaya koyan çalışmalar⁴⁶⁻⁵² yanı sıra, önemli klinik iyileşmenin saptandığı çalışmalar da mevcuttur.³⁶⁻⁵⁰ Sistemik metronidazol tedavisi gram negatif anaerob mikroorganizmaların hakim olduğu derin periodontal ceplere sahip kronik periodontitis hastalarının cerrahi olmayan periodontal tedavisinde ek yarar sağlayabilir.

Kronik periodontitiste penisilinler: Haffajee ve arkadaşları⁵³ ileri kronik periodontitisli hastalarda cerrahi olmayan ve cerrahi periodontal tedavi ile birlikte sistemik amoksisilin/klavulonik asit kombinasyonunun etkinliğini değerlendirdikleri plasebo kontrollü çalışmalarında, sistemik antibiyotik uygulanan bireylerde sondalanan cep derinliğinde daha fazla azalma ve klinik ataşma kazancı ile periodontal patojenlerde önemli seviyelerde azalma olduğunu saptamışlardır. Diğer yandan, Winkel ve arkadaşları⁵¹ sistemik amoksisilin/klavulonik asit kullanımının yaygın kronik periodontitisli hastaların tedavisinde klinik ve mikrobiyolojik iyileşmeye ek yarar sağlamadığını göstermişlerdir.

Kronik periodontitiste makrolidler: Randomize klinik çalışmalarda kronik periodontitis hastalarında cerrahi olmayan periodontal tedaviye yardımcı olarak verilen spiramisin önemli klinik yarar sağladığı gösterilmiştir.^{36,52} Smith ve arkadaşlarının⁵⁵ cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak verilen sistemik azitromisin etkinliğini değerlendirdikleri plasebo kontrollü, çift kör çalışmalarında, cerrahi olmayan periodontal tedavi ile birlikte sistemik azitromisin kullanan bireylerde 22 hafta boyunca sondalanan cep derinliklerinde önemli iyileşme ve sondalamada kanama olan bölgelerin sayısında önemli azalma saptanmıştır. Ayrıca, azitromisin kullanan bireylerde siyah pigmente, gram negatif anaerob *Bacteroides* türleri ile spiroketlerin seviyelerinde önemli azalma sağlanmıştır.⁵⁴ Farmakokinetik özellikleri ve etki spektrumu nedeni ile azitromisin yarar sağlayabilir.⁵⁶ Ancak, azitromisin periodontal hastalığın tedavisinde yardımcı etkisini değerlendiren klinik çalışmalar çok azdır.

Kronik periodontitiste kombine antibiyotikler: Kronik periodontitisli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedaviye yardımcı olarak verilen sistemik metronidazol+amoksisilin kombinasyonunun klinik etkinliğini değerlendiren plasebo kontrollü randomize klinik çalışmaların sonucunda tek başına cerrahi olmayan

periodontal tedaviye kıyasla, sistemik antibiyotik kullanan bireylerde klinik iyileşmenin daha iyi olduğu ve patojen mikroorganizmalardaki azalmanın daha fazla olduğu saptanmıştır.^{50-55,57}

Agresif periodontitis tedavisinde antibiyotikler

Agresif periodontitis (AgP), periodontitisin seyrek görülen, şiddetli ve hızlı ilerleyen klinik formudur. Agresif periodontitis, klinik olarak erken yaşlarda görülür. Ancak, herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir, ileri yaşlarda da görülebilir.⁵⁶ Klinik belirtilerinin erken yaşta ortaya çıkması ve aynı ailenin bireyleri arasında görülmesi karakteristik özelliğidir. Bu bireylerde mikroorganizmaların virülansı yüksek ve bireylerin periodontal hastalığa karşı olan duyarlılığı fazla olduğu için, etiyolojik ajanlar kısa süre içerisinde klinik olarak saptanabilen agresif periodontal hastalığı ortaya çıkarır. AgP, hastalığın başlama yaşı, ilerleme hızı, subgingival mikrofloranın içeriği, konağın immün yanıtındaki değişimler ve ailesel yatkınlık göstermesi ile kronik periodontitisten ayrıcalık gösterir. AgP ağız içindeki yayılımına göre lokalize (L-AgP) ya da yaygın (Y-AgP) olarak görülür.⁵⁸

Agresif periodontitiste tetrasiklinler: L-AgP tedavisinde cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak 2 hafta süre ile verilen tetrasiklin-HCl'nin gingival inflamasyonda azalma ile önemli klinik ataşman ve kemik kazancı sağladığı 1980'li yılların başlarında ortaya konmuştur.^{55,59-61} Bu klinik iyileşmenin A. a.'nin eliminasyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür.⁵⁹ Ancak, cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak kullanılan tetrasiklin tüm L-AgP lezyonlarındaki A. a.'yı baskılayamamaktadır.⁵⁸ Periodontal tedavi sonrası A. a. bulunan bireylerde, klinik ataşman ve kemik kaybı devam etmiştir.^{59,61-62} Tetrasiklin ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %25'inde düzenli idame tedavisine rağmen hastalık aktivitesinde ilerleme görülmüştür.⁵⁹ Tetrasikline benzer şekilde doksisiklin ve minosiklin de A. a.'yı önemli ölçüde baskılamakta, ancak tümüyle elimine edememektedir.⁶²⁻⁶⁵ Palmer ve arkadaşları⁶⁴ plasebo kontrollü randomize klinik çalışmalarında, cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak verilen tetrasiklinlerin klinik iyileşmeye olan etkisinin 3 ay boyunca sürdüğünü göstermişlerdir.

L-AgP hastalarında tetrasiklin tedavisinin başarısızlığının nedeni mikroorganizmaları tetrasiklinlere karşı dirençli geliştirmesidir. Tetrasiklin, doksisiklin ve minosikline karşı dirençli mikroorganizmaların oranı önemli ölçüde artmıştır. A. a.'nın da tetrasiklinlere karşı direnç geliştirdiği gösterilmiştir.^{22,23}

Agresif periodontitiste metronidazol: L-AgP tedavisinde cerrahi olmayan periodontal tedavi ile birlikte sistemik metronidazol kullanımı A. a.'nin eliminasyonunda tetrasiklin ve doksisikline kıyasla daha fazla başarı sağlamıştır.⁶² Metronidazolun fakültatif anaerob mikroorganizmalar üzerindeki sınırlı etkisi dikkate alındığında bu sonuç oldukça şaşırtıcıdır. A. a.'nin eliminasyonundan metronidazolun hidroksi metabolitinin sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür.⁶³

Agresif periodontitiste klindamisin: Cerrahi olmayan periodontal tedaviye yardımcı olarak kullanılan sistemik klindamisin 24 ay sonra klinik periodontal parametrelerde önemli iyileşmenin yanı sıra A. a. ve *P. gingivalis*'in eliminasyonunu da sağlamıştır.⁶³

Agresif periodontitiste penisilinler: L-AgP'li bireylerde cerrahi ve cerrahi olmayan periodontal tedaviye yardımcı olarak verilen fenoksimetil penisilin klinik iyileşmeye yardımcı etkisinin olmadığı saptanmıştır.⁶⁷ Y-AgP'li bireylerde amoksisilin/klavulonik asit kombinasyonunun klinik etkinliğini değerlendiren randomize bir çalışmada ise cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak verilen sistemik antibiyotiklerin klinik iyileşmeye yardımcı olduğu gösterilmiştir.⁶⁶

Agresif periodontitiste kombine antibiyotikler: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*'in hakim olduğu L-AgP'in tedavisinde cerrahi olmayan periodontal tedavi ile birlikte sistemik kombine metronidazol+amoksisilin kullanımı oldukça başarılı klinik sonuçlar sağlamıştır. Sistemik antibiyotik kullanan bireylerin %97'den fazlasında A. a. tamamen elimine edilmiştir.^{66,71} Metronidazol+amoksisilin kombinasyonu en az 2 yıl boyunca subgingival plakta bulunan A. a. seviyesini saptanabilir seviyenin altında tutmuştur.⁶⁶ Ancak, bazı hastalarda antibiyotik tedavisinden 2-3 yıl sonra A. a. enfeksiyonunun yeniden ortaya çıktığı saptanmıştır.⁶⁶

A. a.'nin hakim olduğu lokalize ya da yaygın agresif periodontitisin tedavisinde cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak sistemik antibiyotik kullanımı gerekmektedir. Bunun nedeni A. a.'nin cep epiteline

penetre olması ve dışyüzevî temizliği ve kök yüzevî düzleştirmesi işlemleri ile bu mikroorganizmaların elimine edilememesidir.¹⁷ Ancak, AgP hastalarında A. a.'nın elimine edilmesinde sistemik antibiyotik tek başına değil, dış yüzevî temizliği ve kök yüzevî düzleştirmesi işlemlerini içeren cerrahi olmayan periodontal tedaviye yardımcı olarak verilmelidir.

Tedaviye yanıt vermeyen periodontitisin tedavisinde antibiyotikler

Periodontal tedavi, optimal ağız bakımı ve düzenli klame tedavisine rağmen bazı periodontitisli bireyde periodontal yıkım devam etmektedir. Bu bireyler periodontal tedaviye cevap vermeyen periodontitisli bireyleri oluşturur.²²

Tedaviye cevap vermeyen periodontitiste tetrasiklinler: Tedaviye cevap vermeyen periodontitis hastalarında tetrasiklinlerin klinik etkinliğini inceleyen çift kör çalışmalarda cerrahi olmayan periodontal tedavi ile birlikte sistemik tetrasiklinin kullanımının sondalanan cep derinliklerinde önemli azalma ve klinik ataşmanın kazancı sağladığı gösterilmiştir.^{23,24} Ancak, sistemik tetrasiklin tedavisinden sonra A. a. ve *E. corrodens* gibi patojen mikroorganizmalar tam olarak elimine edilemediği için hastalığın tekrar ilerlediği saptanmıştır.²⁵⁻²⁷ Tetrasiklin ile tedavi ayrıca süper-enfeksiyon ve fırsatçı patojenlerin kolonizasyonuna da neden olabilmektedir.^{28,29}

Tedaviye cevap vermeyen periodontitiste metronidazol: Tedaviye cevap vermeyen periodontitisli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak verilen sistemik metronidazol, tedavi sonrası 9 ay boyunca sondalanan cep derinliğinde azalma, klinik ataşmanın seviyelerinde önemli kazanç ve sondalamada kanamalı bölgelerde önemli azalma sağlamıştır.³⁰ Mc Culloch ve arkadaşları³¹ plasebo kontrollü, randomize klinik çalışmalarında, tedaviye cevap vermeyen periodontitisin cerrahi olmayan periodontal tedavisini takiben verilen doksisiklinin etkinliğini değerlendirmişler, hastaların önemli bir yüzdesinde hastalık aktivitesinin devam ettiğini saptamışlardır. Bu hastalara sistemik metronidazol verildiğinde hastalık aktivitesinin durduğunu göstermişlerdir.³² Winkel ve arkadaşları³³ tedaviye cevap vermeyen periodontitis hastalarında sistemik metronidazol tedavisinden sonra *T. forsythia*, *P. gingivalis* ve *P. intermedia*

bulunmayan hastalarda önemli seviyede klinik iyileşme elde etmişlerdir.

Tedaviye cevap vermeyen periodontitiste klindamisin: Gordon ve Walker^{34,35} sistemik tetrasiklin ile birlikte periodontal tedaviye cevap vermeyen ve periodontal yıkım devam eden bireylerde cerrahi olmayan tedaviye ek olarak sistemik klindamisin verdiklerinde, klindamisin kullanan bireylerde aktif ilerleme gösteren bölgelerin yüzdesini daha az ve klinik iyileşmenin daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca, gram negatif anaerop, hareketli çomaklar ve spirokellerdeki azalma klindamisin kullanan bireylerde daha belirgin ortaya çıkmıştır.³³

Tedaviye cevap vermeyen periodontitisli bireylerde klindamisin veya amoksisilin/klavulonik asitin ilave etkisini değerlendiren plasebo kontrollü klinik çalışmalarda yine klindamisinin periodontal hastalığın ilerlemesini durdurmada oldukça etkin olduğu saptanmıştır.^{35,36}

Tedaviye cevap vermeyen periodontitiste kombine antibiyotikler: Winkel ve arkadaşları³⁷ yaygın şiddetli periodontitisin tedavisinde cerrahi olmayan periodontal tedavi ile birlikte sistemik metranidazol+amoksisilin kullanan bireylerde önemli klinik ve mikrobiyolojik iyileşme sağlamışlardır.

Kombine antibiyotik kullanımı

Periodontal lezyonlarda hakim olan mikroorganizmalar çok çeşitli olduğu için günümüzde periodontal hastalığın cerrahi olmayan periodontal tedavisine ek olarak kombine antibiyotik kullanımı önem kazanmaya başlamıştır.^{9,22} Kombine antibiyotik kullanımında amaç sinerjistik etki ile antimikrobiyal etki spektrumunun genişletilmesi ve böylelikle antimikrobiyal ilaçların kanşık subgingival flora üzerindeki etkinliğinin artırılmasıdır.²⁵ Ancak, kombine antibiyotik uygulamalarında uygun antimikrobiyal maddelerin birarada kullanılmaması antagonist etkinin ortaya çıkışına neden olur. A. a. ve çeşitli anaerop m.o.'ların hakim olduğu ileri periodontitis olgularının tedavisinde metronidazol+amoksisilin, amoksisilin/klavulonik asit veya siprofloksasin kombinasyonları, A. a.'nın ve diğer subgingival mikroorganizmaların eliminasyonunda oldukça etkili bulunmuştur.^{36,57,66,69,71,87} Periodontal lezyonlarda yaygın olarak bulunan *E. corrodens*,

Pseudomonas ve gram negatif enterik çomaklar metronidazol ve amoksisiline karşı dirençli olduğu için bu enfeksiyonlarda metronidazol+amoksisilin kombinasyonunun kullanılması uygun değildir. Karşık anaerop, enterik çomak ve *Pseudomonas* enfeksiyonlarında metronidazol+siprofloksasin kombinasyonunun etkili olduğu gösterilmiştir.^{5,60} β -laktamlara karşı alerjisi olan bireylerde metronidazol+amoksisilin kombinasyonu yerine metronidazol+siprofloksasin kombinasyonu tercih edilmelidir.⁶⁹ Siprofloksasin gram negatif anaerop ve fakültatif bakterilere etkili iken, gram negatif zorunlu anaerop mikroorganizmalara karşı olan etkisi çok azdır.³¹ Bu nedenle, klasik gram negatif anaerop patojenlerin hakim olduğu periodontitisin tedavisinde metronidazol+siprofloksasin kombinasyonunun periodontal tedaviye ilave etkisi olamamaktadır. Sonuç olarak, en etkin antibiyotik seçimine karar vermek için kültür ve duyarlılık testlerinin yapılması gerekmektedir.^{22,69}

Sistemik antibiyotik kullanımı ne zaman gereklidir?

Periodontal hastalığın kontrol altına alınmasında standart tedavi yaklaşımı diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemlerini içeren cerrahi olmayan periodontal tedavi, hastanın günlük mükemmel ağız bakımı ve düzenli idame tedavisini olmalıdır.

Kronik periodontitis diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemlerini içeren cerrahi olmayan periodontal tedavi ile kontrol altına alınabilir.^{14,16} Ancak, kronik periodontitisli tüm bireyler geleneksel periodontal tedaviye aynı şekilde olumlu cevap vermezler. Ağız bakımının iyi olmasına ve mükemmel periodontal tedaviye rağmen bazı bireylerde periodontal yıkım devam edebilir.^{14,16} Bu nedenle, şiddetli ve ilerleyen kronik periodontitis vakalarında geleneksel periodontal tedaviye yardımcı olarak sistemik antibiyotikler kullanılabilir.⁶⁹ Sistemik antimikrobiyal bir ilacın tek başına değil, tedaviye yardımcı olarak kullanılması çok önemlidir. Antibiyotikler tek başına kullanıldığında ağızda çok sayıda bölgede periodontal apse oluşumuna neden olmaktadır.⁵⁰ Akut periodontal apsenin tedavisinde, lokal yayılma veya sistemik bir bulgu olmadıktan sonra, antibiyotik tek başına kullanımı kontraendikedir, mutlaka ilk önce apsenin drene edilmesi gerekir.⁹¹ Ayrıca, antibiyotikler diş yüzeyi

temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemlerini içeren cerrahi olmayan periodontal tedavi tamamlanmadan önce kullanılmamalıdır.

Tedaviye yanıt vermeyen periodontitisin tedavisinde cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak verilen sistemik antibiyotikler bu hastaların tedavisinde ek yarar sağlayabilir. Ancak, hangi antibiyotik ilave olarak verilmesinin daha fazla başarı sağlayacağı sorusunun net bir cevabı yoktur. Tedaviye cevap vermeyen periodontitisin tedavisine yardımcı olarak verilecek antibiyotik seçiminde kültür ve duyarlılık testlerini temel alınması gerekmektedir.^{22,26} Bu testler periodontal patojenlere ilişkin değerli bilgi sağlayacaktır. Ancak, bu testlerin yapılması mümkün değilse antibiyotik hastanın anamnezine göre seçilmelidir.²² Eğer hasta daha önce antibiyotik kullanmamış ise tetrasiklinlere iyi cevap verebilir. Alternatif olarak, penisilin alerjisi olmayan hastalara amoksisilin/klavulanik asit verilebilir. Tedaviye cevap vermeyen periodontitis hastalarında klindamisin HCl'nin oldukça etkili olduğu gösterilmiştir.^{81,92} Ancak, yan etkileri nedeniyle, bu ilaç yalnızca kültür ve duyarlılık testlerinin sonucuna göre verilmelidir.⁶⁹

Periodontal hastalığın agresif formları kronik periodontitisten daha hızlı ilerler.^{31,36} Ayrıca *A. a.* ve *P. gingivalis* gibi patojen mikroorganizmalar dişeti epiteli ve bağ dokusuna invaze olduğu için daha agresif bir tedavi yaklaşımı gerektirir.²³ Bu durumda sistemik antibiyotik kullanılması amacı; patojen mikroorganizmaların elimine edilebilmesi için cerrahi olmayan periodontal tedavinin desteklenmesi ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işleminden etkilenmeyen subgingival patojenlerin öldürülmesi ile konağın savunma sisteminin desteklenmesidir.⁶⁹ *A. a.*'nin baskın olduğu agresif periodontitis olgularında, cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak tetrasiklin HCl veya türevlerinden biri seçilebilir. Eğer tetrasiklinler ile iyi sonuç alınmazsa ve hastalık agresif bir karakter taşıyorsa amoksisilin+metronidazol kombinasyonu tercih edilebilir.^{22,69}

Sonuç olarak, periodontal hastalığın kontrol altına alınmasında standart tedavi diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemlerini içeren cerrahi olmayan periodontal tedavi, hastanın günlük mükemmel ağız bakımı ve düzenli idame tedavisini içermelidir. Geleneksel periodontal tedaviye cevap ver-

meyen periodontitisli bireyler ve agresif periodontitisli bireyler; geleneksel periodontal tedaviye ek olarak antibiyotik kullanımından en fazla yararlanacak olanlardır.

Kaynaklar

- Korinman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol 2000* 1997; 14: 33-53.
- Claffey N, Polyzos I, Ziaka P. An overview of nonsurgical and surgical therapy. *Periodontology* 2000; 2004; 36: 35-44.
- Goodson JM. Antimicrobial strategies for treatment of periodontal diseases. *Periodontol 2000* 1994; 5: 142-168.
- Paster BJ, Boches SK, Galvin JL et al. Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J Bacteriol* 2001; 183: 3770-3783.
- Slots J. Selection of antimicrobial agents in periodontal therapy. *J Periodont Res* 2002; 37: 389-398.
- Slots J, Chen C. The oral microflora and human periodontal disease. In: Tannock GW, ed. *Medical Importance of the Normal Microflora*. London: Kluwer Academic Publishers, 1999: 101-127.
- Walker CB, Karpinia K, Baehni P. Chemotherapeutics: antibiotics and other antimicrobials. *Periodontol 2000*; 2004; 36:144-165.
- Albandar JM, Tinoco EM. Global epidemiology of periodontal disease in children and young persons. *Periodontology* 2000 2002; 29: 153-176.
- van Winkelhoff AJ, Rams TE, Slots J. Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Periodontol 2000* 1996; 10: 45-78.
- Schenkein HA, van Dyke TE. Early-onset periodontitis: systemic aspects of etiology and pathogenesis. *Periodontol 2000* 1994; 6: 7-25.
- Rams TE, Feik D, Slots J. Staphylococci in human periodontal diseases. *Oral Microbiol Immunol* 1990; 5: 29-32.
- Slots J, Rams TE, Listgarten MA. Yeasts, enteric rods, and pseudomonads in the subgingival flora of severe adult periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1988; 3: 47-52.
- Flynn MJ, Slots J. Beta-hemolytic streptococci in advanced periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1993; 8: 295-297.
- Petersilka GJ, Ehmke B, Flemmig TP. Antimicrobial effects of mechanical debridement. *J Periodontol 2000* 2002; 28: 56-71.
- Quirynen M, Teughels W, van Steenberghe D. Microbial shifts after subgingival debridement and formation of bacterial resistance when combined with local and systemic antimicrobials. *Oral Dis* 2003; 9: 30-37.
- McFall WT Jr. Tooth loss in 100 treated patients with periodontal disease. A long-term study. *J Periodontol* 1982; 53: 539-549.
- Adriaens PA, DeBoever JA, Loesche WJ. Bacterial invasion in root, cementum and radicular dentine of periodontally diseased teeth in humans. A reservoir of periodontopathic bacteria. *J Periodontol* 1988; 59: 222-30.
- Cuguni MA, Halfajee AD, Smith C et al. The effect of scaling and root planing on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases: 12-month results. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 30-36.
- Halfajee AD, Cuguni MA, Dibart S et al. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 324-334.
- Rosling B, Serino G, Hellström M-K, Socransky SS, Lindhe J. Longitudinal periodontal tissue alterations during supportive therapy. Findings from subjects with normal and high susceptibility to periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 241-249.
- Lindhe J, Halfajee AD, Socransky SS. Progression of periodontal disease in adult subjects in the absence of periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1983; 10: 433-442.
- Slots J, Ting M. Systemic antibiotics in the treatment of periodontal disease. *Periodontol 2000* 2002; 28:106-176.
- Slots J, Rams TE. Antibiotics in periodontal therapy: advantages and disadvantages. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 479-493.
- Walker CB, Tyler KT, Low SB, King CJ. Penicillin-degrading enzyme in sites associated with adult periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1987; 2: 129-131.
- Sanz M, Herrera D. Individual drugs. In: Antibiotic and antimicrobial use in dental practice, 2nd edition, Newman & van Winkelhoff (eds). Quintessence Books, 2001, 33-52.
- Golub LM, Lee HM, Ryan ME, Giannobile WV, Payne J, Sorsa T. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms. *Adv Dent Res* 1998; 12: 12-26.
- Sakellari D, Goodson JM, Kolokotronis A, Konstantinidis A. Concentration of 3 tetracyclines in plasma, gingival crevice fluid and saliva. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 53-60.
- Blandizzi C, Malizia T, Lupetti A et al. Periodontal tissue disposition of azithromycin in patients affected by chronic inflammatory periodontal diseases. *J Periodontol* 1999; 70: 960-966.

29. Britt MR, Pohlod DJ. Serum and crevicular fluid concentrations after a single oral dose of metronidazole. *J Periodontol* 1986; 57: 104-107.
30. Conway TB, Beck FM, Walters JD. Gingival fluid ciprofloxacin levels at healthy and inflamed human periodontal sites. *J Periodontol* 2000; 71: 1448-1452.
31. Walker C, Karpinia K. Rationale for use of antibiotics in periodontics. *J Periodontol* 2002; 73: 1188-1196.
32. Flemmig TF. Periodontitis. *Ann Periodontol* 1999; 4: 32-37.
33. Slots J, Mashimo P, Levine MJ, Genco RJ. Periodontal therapy in humans. I. Microbiological and clinical effects of a single course of periodontal scaling and root planing and of adjunctive tetracycline therapy. *J Periodontol* 1979; 50: 495-509.
34. Ciancio SG, Slots J, Reynolds HS, Zambon JJ, McKenna JD. The effect of short term administration of minocycline HCl on gingival inflammation and subgingival microflora. *J Periodontol* 1982; 53: 557-561.
35. Atilla G, Atilla G, Balcan M, Biçakçı N, Kazandı A. The effect of non-surgical periodontal and adjunctive minocycline-HCl treatments on the activity of salivary proteases. *J Periodontol* 1996; 67: 1-6.
36. Al-Joburi W, Quee TC, Lautar C, et al. Effects of adjunctive treatment of periodontitis with tetracycline and spiramycin. *J Periodontol* 1989; 60: 535-539.
37. Feres M, Haffajee AD, Goncalves C, et al. Systemic doxycycline administration in the treatment of periodontal infections. I. Effect on the subgingival microbiota. *J Clin Periodontol* 1999; 26: 775-783.
38. Haffajee AD, Dibart S, Kent RJ, Socransky SS. Clinical and microbiological changes associated with the use of 4 adjunctive systemically administered agents in the treatment of periodontal infections. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 618-627.
39. Ng VW, Bissada NF. Clinical evaluation of systemic doxycycline and ibuprofen administration as an adjunctive treatment for adult periodontitis. *J Periodontol* 1998; 69: 772-776.
40. Ramberg P, Rosling B, Serino G, Hellström MK, Socransky SS, Lindhé J. The long-term effect of systemic tetracycline used as an adjunct to non-surgical treatment of advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 446-452.
41. Loesche WJ, Syed SA, Morrison EC, et al. Metronidazole in periodontitis. I. Clinical and bacteriological results after 15 and 30 weeks. *J Periodontol* 1984; 55: 325-335.
42. Joyston-Bechal S, Smales FC, Duckworth R. A follow up study: 3 years after metronidazole therapy for chronic periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 944-949.
43. Soder PO, Frithiof L, Wikner S et al. The effect of systemic metronidazole after non-surgical treatment in moderate and advanced periodontitis in young adults. *J Periodontol* 1990; 61: 281-288.
44. Loesche WJ, Schmidt E, Smith BA, Morrison EC, Caffesse R, Hujel P. Metronidazole in periodontitis. II. Effect upon treatment needs. *J Periodontol* 1991; 62: 247-257.
45. Loesche WJ, Giordano JR, Hujel P, Schwarcz J, Smith BA. Metronidazole in periodontitis. III. Reduced need for surgery. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 105-112.
46. Walsh MM, Buchanan SA, Hoover C, et al. Clinical and microbiological effects of single-dose metronidazole or scaling and root planing in the treatment of adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 939-943.
47. Palmer RM, Matthews JP, Wilson RF. Adjunctive systemic and locally delivered metronidazole in the treatment of periodontitis: a controlled clinical study. *Br Dent J* 1998; 184: 548-552.
48. Noyan U, Yilmaz S, Kuru B, Kadir T, Acar O, Büget E. A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazole delivery in adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 158-165.
49. Söder B, Nedlich U, Jin LJ. Longitudinal effect of non-surgical treatment and systemic metronidazole for 1 week in smokers and non-smokers with refractory periodontitis: a 5-year study. *J Periodontol* 1999; 70: 761-771.
50. Rooney J, Wade WG, Sprague SV, Newcombe RG, Addy M. Adjunctive effects to non-surgical periodontal therapy of systemic metronidazole and amoxicillin alone and combined. A placebo controlled study. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 342-350.
51. Winkel EG, van Winkelhoff AJ, Barendregt DS, et al. Clinical and microbial effects of initial periodontal therapy in conjunction with amoxicillin and clavulanic acid in patients with adult periodontitis: A randomised double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* 1999; 26: 461-468.
52. Bain CA, Beagrie GS, Bourgojn J, et al. The effects of spiramycin and/or scaling on advanced periodontitis in humans. *J Can Dent Assoc* 1994; 60: 212-227.
53. Smith SR, Foyle DM, Daniels J, 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; 2: 54-61.

54. Seltón 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; 23: 998-1003.
55. Berglundh T, Krok L, Liljenberg B, Westfelt ESG, Lindhe J. The use of metronidazole and amoxicillin in the treatment of advanced periodontal disease. A prospective, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 354-362.
56. Flemmig TP, Milián E, Karch H, Kläiber B. Differential clinical treatment outcome after systemic metronidazole and amoxicillin in patients harboring *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and/or *Porphyromonas gingivalis*. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 380-387.
57. Winkel EG, van Winkelhoff AJ, Timmerman MF, van der Velden U, van der Weijden CA. Amoxicillin plus metronidazole in the treatment of adult periodontitis patients. A double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* 2001; 21: 296-305.
58. Tonetti, M.S., Mombelli, A. Early-onset periodontitis. *Ann Periodontol* 1999; 4: 39-52.
59. Lindhe J. Treatment of localized juvenile periodontitis. In: Genco RJ, Mergenhagen SE, eds. *Host-Parasite Interactions in Periodontal Disease*. Washington, DC: ASM, 1981. 382-394.
60. Novak MJ, Polson AM, Adair SM. Tetracycline therapy in patients with early juvenile periodontitis. *J Periodontol* 1988; 59: 366-372.
61. Mandell RL, Socransky SS. Microbiological and clinical effects of surgery plus doxycycline on juvenile periodontitis. *J Periodontol* 1988; 59: 373-379.
62. Saxén L, Asikainen S, Kanervo A, Kari K, Jousimies-Somer H. The long-term efficacy of systemic doxycycline medication in the treatment of localized juvenile periodontitis. *Arch Oral Biol* 1990; 35 (suppl): 227S-229S.
63. Sigusch B, Beier M, Klinger G, Pfister W, Glockmann E. A 2-step non-surgical procedure and systemic antibiotics in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *J Periodontol* 2001; 72: 275-283.
64. Palmer RM, Watts TLP, Wilson RF. A double-blind trial of tetracycline in the management of early onset periodontitis. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 670-674.
65. Saxén L, Asikainen S. Metronidazole in the treatment of localized juvenile periodontitis. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 166-171.
66. Pavić MJAMP, van Winkelhoff AJ, Douqué NH, Steures RWR, deGraaff J. Microbiological and clinical effects of metronidazole and amoxicillin in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. A 2-year evaluation. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 107-112.
67. Kunitaira DM, Caine PA, Palcanis KG, Best AM, Ranney RK. A clinical trial of phenoxymethyl penicillin for adjunctive treatment of juvenile periodontitis. *J Periodontol* 1985; 56: 352-358.
68. Purucker P, Mertes H, Goodson JM, Bemimoulin JP. Local versus systemic adjunctive antibiotic therapy in 28 patients with generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001; 72: 1241-1245.
69. Tinoco EM, Beldi M, Campedelli F, et al. Clinical and microbiological effects of adjunctive antibiotics in treatment of localized juvenile periodontitis. A controlled clinical trial. *J Periodontol* 1998; 69: 1355-1363.
70. van Winkelhoff AJ, Rodenburg JP, Goene RJ, Abbas F, Winkel EG, de Graaff J. Metronidazole plus amoxicillin in the treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. *J Clin Periodontol* 1989; 16: 128-131.
71. van Winkelhoff AJ, Tijnhof CJ, de Graaff J. Microbiological and clinical results of metronidazole plus amoxicillin therapy in *Actinobacillus actinomycetemcomitans* associated periodontitis. *J Periodontol* 1992; 63: 52-57.
72. Parameters of care. Parameter on refractory periodontitis. *J Periodontol* 2000; 71: 859-860.
73. Rams TE, Keyes PH. A rationale for the management of periodontal diseases: effects of tetracycline on subgingival bacteria. *J Am Dent Assoc* 1983; 107: 37-41.
74. McCulloch CAG, Birek P, Overall CM, Aitken S, Lee W, Kulkarni G. Randomized controlled trial of doxycycline in the prevention of recurrent periodontitis in high risk patients: antimicrobial activity and collagenase inhibition. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 61-622.
75. Aithen S, Birek P, Kulkarni GV, Lee W, McCulloch CAG. Serial doxycycline and metronidazole in prevention of recurrent periodontitis. *J Periodontol* 1992; 63: 87-92.
76. Kulkarni GV, Lee WK, Aitken S, Birek P, McCulloch CAG. A randomised placebo-controlled trial of doxycycline: effects on the microflora of recurrent periodontitis lesions in high risk patients. *J Periodontol* 1991; 62: 197-202.
77. Walker CB, Gordon JM, Magnusson I, Clark WB. A role for antibiotics in the treatment of refractory periodontitis. *J Periodontol* 199; 64 (Spec iss.): 772-781.
78. Rams TE, Babalola OO, Slots J. Subgingival occurrence of enteric rods, yeasts and staphylococci after systemic doxycycline therapy. *Oral Microbiol Immunol* 1990; 5: 166-168.

79. Hafijee AD, Dzink JL, Socransky SS. Effect of modified Widman flap surgery and systemic tetracycline on the subgingival microbiota of periodontal lesions. *J Clin Periodontol* 1995; 15: 255-262.
80. Gusberti PA, Syed SA, Lang NP. Combined antibiotic (metronidazole) and mechanical treatment effects on the subgingival bacterial flora of sites with recurrent periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1988; 15: 353-359.
81. Winkel EG, van Winkelhoff AJ, Timmerman MF, Vangsted T, van der Velden U. Effects of metronidazole in patients with 'refractory' periodontitis associated with *Bacteroides forsythus*. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 573-579.
82. Gordon JM, Walker CB, Lamster I, et al. Efficacy of clindamycin hydrochloride in refractory periodontitis: 12-month results. *J Periodontol* 1985; 56: 686-691.
83. Gordon JM, Walker CB, Holviharas C, Socransky SS. Efficacy of clindamycin hydrochloride in refractory periodontitis: 24-month results. *J Periodontol* 1990; 61: 686-691.
84. Walker C, Gordon J. The effect of clindamycin on the microbiota associated with refractory periodontitis. *J Periodontol* 1990; 61: 692-698.
85. Magnusson I, Clark WB, Low SB, Maruniah J, Marks RG, Walker CB. Effect of non-surgical periodontal therapy combined with adjunctive antibiotics in subjects with 'refractory' periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1989; 16: 647-655.
86. Magnusson I, Clark WB, McArthur WP et al. Treatment of subjects with refractory periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 626-637.
87. Winkel EG, van Winkelhoff AJ, van der Velden U. Additional clinical and microbiological effects of amoxicillin and metronidazole after initial periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 857-865.
88. Slots J, Feik D, Rams TE. Prevalence and antimicrobial susceptibility of Enterobacteriaceae, Pseudomonadaceae and *Acinetobacter* in human periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1990; 5: 149-154.
89. The American Academy of Periodontology. Systemic antibiotics in periodontics (position paper). *J Periodontol* 2004; 75: 1553-1565.
90. Topoll HH, Lange DE, Muller RF. Multiple periodontal abscesses after systemic antibiotic therapy. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 268-272.
91. Martin MV, Longman LP, Hill JB, et al. Acute dentoalveolar infections: an investigation of the duration of antibiotic therapy. *Br Dent J* 1997; 183: 135-137.

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Gülhür EMİNGİL
Ege Üniversitesi,
Dişhekimliği Fakültesi,
Periodontoloji AD,
35100 – Bornova / İZMİR
Tel : (232) 388 11 05
Faks : (232) 388 03 25
E-posta : gemingil@yahoo.com