

SİSTEMİK VE LOKAL ANTİMİKROBİK KULLANIMININ PERİODONTAL HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDEKİ YERİ

Serdar ÇINTAN¹, Oktay DÜLGER², Güven KÜLEKÇİ³

Periodontal hastalık bakteri plağı içindeki mikroorganizmaların virulans faktörlerinin etkisi ve dokunun buna verdiği yanıtla ortaya çıkan bir hastalıktır. Genel olarak gingivitis ve periodontitis klinik belirtileri ile seyreden bu hastalıklarda sonuçta dişin destek dokuları yıkıma uğrar ve buna bağlı olarak da dişler kaybedilebilir. Periodontal tedavide hedef bakteri plağını diş yüzeyinden uzaklaştırmak ve oluşan iltihapsal dokuları da kürete ederek yeniden sağlıklı periodontal dokuların oluşmasını sağlamaktır. Bunun için çeşitli cerrahi yöntemlerden yararlanır. Ancak araştırmalar sadece mekanik tedavinin yeterli olmadığını gösterirken, hastalığı oluşturan periodontopatojen mikroorganizmaların uygun antibakteriyel tedavi ile baskılanmasının önemini ortaya çıkarmaktadır. *Porphyromonas gingivalis* ve *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa) yapılan araştırmalarda en fazla doku yıkımına neden olan patojenler olarak belirlenmişlerdir (27).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda mekanik tedaviyi desteklemek amacıyla antimikrobiklerin sistemik ve lokal kullanımları araştırılmıştır. Sistemik olarak penisilin ve türevleri, tetrasiklinler, metronidazol, spiramisin ve klindamisin gibi antibiyotikler incelenirken; lokal uygulamalarda tetrasiklinler, metronidazol, spiramisin ve klorheksidin ön plana çıkmıştır (35,51,52).

SİSTEMİK ANTİMİKROBİK KULLANIMI

Penisilinler

Doğal penisilinler, amoksisilin gibi sentetikler ve beta-laktamaz inhibitörleri içeren amoksisilin ve klavulanik asit kombinasyonları periodontal hastalık tedavisinde başvuru antibiyotikler olmakla birlikte dişeti oluğu sıvısı içinde penisiline dirençli mikroorganizmaların varlığı nedeniyle çok yaygın olarak kullanılmamaktadırlar. Daha sıklıkla endokardit riski olan hastalarda profilaksi amacıyla kullanılan bu antibiyotiklerin tek başlarına mekanik tedaviye bir üstünlük sağlamadıkları belirtilmiştir (19,35).

Tetrasiklinler

Tetrasiklinler periodontopatojen birçok anacrop ve fakültatif mikroorganizmaya karşı etkilidirler. Bütün oral dokulara dağılan tetrasiklinler gelişmekte olan kemik ve diş dokularına da bağlanırlar. İn-vitro çalışmalarla Aa'ya bağlı infeksiyonların tedavisinde etkili oldukları ortaya konmuştur. Ancak bilinen yan etkileri dışında gelişim çağında diş sert dokularında renk değişikliği oluşturmaları dişhekimliği açısından önemlidir (50,57).

Periodontolojide yaygın kullanım alanı bulmalarının nedenleri dişeti oluğu sıvısında serum düzeyinin 10 katına kadar çıkmaları, sement ve dentine tutunup ortama yavaş salınımları, bakteriyostatik etkilerinin yanında antikollagenolitik etkilerinin bulunması olarak açıklanabilir (1,21,23).

Periodontal tedavide kullanılan tetrasiklinler, tetrasiklin HCl, doksisisiklin, minosiklin ve kimyasal olarak modifiye edilmiş tetrasiklinlerdir (5,6,10,48).

Istanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 1- Periodontoloji Anabilim Dalı, 2- Endodonti Bilim Dalı, 3- Mikrobiyoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul.

Tetrasiklin HCl ile desteklenen periodontal tedavinin klinik sonuçlarının klasik tedaviye karşı üstün olmadığını belirten araştırmalarda, buna karşın çomak ve spiroketlerin uzun süre baskılandığı belirtilmiştir (28,49,52).

Rams ve ark. (44) ile Hull ve ark. (22) mekanik tedavinin tetrasiklin ile desteklendiği araştırmalarda gerek tekrarlayan periodontitis, gerek erken dönem periodontitislerde kontrol gruplarına göre cep sığlaşması ve ataşman kazancının daha iyi olduğunu ve patojen mikroorganizma sayısının da önemli oranda azaldığını açıklamışlardır.

Christersson ve ark. (3) juvenil periodontitisli hastaların Aa sayılarının tetrasiklin kullanımını ile azaldığını ve aktif ceplerin hızla sığlaştığını belirtmişlerdir.

Çintan ve Tuncer (8) mekanik tedaviyi tetrasiklin HCl ile destekledikleri çalışmalarında üç ay sonunda tetrasiklin grubunda mikrobiyolojik ve özellikle histopatolojik açıdan kontrol grubuna kıyasla önemli üstünlükler olduğunu belirlemişlerdir.

Minosiklin ve doksisisiklin ile yapılan araştırmalarda başta Aa olmak üzere tüm periodontopatojenlerin sayılarında azalma olduğu gözlenirken, klinik parametrelerin düzeldiği ve ataşman kaybının tümüyle durduğu ileri sürülmüştür (3,39,60).

Tetrasiklinlerin antikollagenaz etkileri bu ilaçlara periodontal tedavide kullanım için önemli bir avantaj sağlamıştır. Yapılan çalışmalar kimyasal olarak modifiye edilmiş tetrasiklinlerin (CMT) matris metalloproteinazları inhibe ettiğini göstermiştir (9,45).

Bu bulguların ışığında tetrasiklinlerin Aa'nın baskılanmasının önemli olduğu erken dönem periodontitislerde kullanımı önerilmekte ve dişeti oluşu sırasında yüksek oranda bulunması ve kollagenaz aktivitesini önlemeleri nedeniyle ön plana çıktıkları belirtilmektedir (7,9,25,45).

Metronidazol

Tetrasiklinlerle beraber en çok araştırılan diğer bir antimikrobik metronidazoldür. Anaerobik koklar, Gram pozitif ve negatif çomaklar üzerine etkisi nedeniyle subgingival plağı baskılamakta, mekanik tedaviye destek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (7).

Metronidazolün dişeti oluşunda da etkili bir düzeye çıkabilmesi periodontitis tedavisinde yarar sağlarken, ilk önceleri sadece akut nekrotizan ülseratif gingivitis için önerilmiştir (46,50).

Loesche ve ark. (32,33) yalnızca metronidazol uygulayıp hiçbir mekanik tedavi yapmadıkları hastalarda klinik bir iyileşmenin yanında *P. gingivalis* ve spiroketlerde çok belirgin azalmalar görüldüğüne işaret etmişlerdir. Aynı araştırmacı grubu mekanik tedaviye ek olarak metronidazol kullanımının cerrahi tedavi gereksinimini ve çekim endikasyonu konacak diş sayısını azaltacağını ileri sürmüşlerdir (29,30,31,53). Lindhe ve ark. (25,26) bir yıllık takip sonucu metronidazol ile desteklenen tedavinin test grubunda klinik ve mikrobiyolojik olarak anlamlı bir düzeyde üstünlük sağladığını belirtmişlerdir. Mahmood ve Dolby (34) ise radikal periodontal cerrahi gerektiren periodontitis olgularında ilave metronidazolün anlamlı bir üstünlüğünü görmediklerini açıklamışlardır.

Mental problemlili hastalarda mekanik tedavinin metronidazol ile desteklenmesinin önemli sonuçlar vermediğini ileri süren bir araştırmaya karşın hiçbir periodontal tedavi uygulaması yapmadan yalnızca metronidazol kullanımının orta derinlikteki ceplerde sondalama kanamayı durdurduğunu belirten araştırmacılar da vardır (4,58,59).

Saxer ve Guggenheim (47) başka bir nitroimidazol türevi olan ornidazol ile yaptıkları araştırmalarında in-vitro çok küçük dozlarda bile ornidazolün Gram negatif anaeroplara etkinliğini göstermişlerdir. Ornidazolün tek dozda serumda iki kat yüksek düzeyde bulunmasının sağladığı avantaja dikkat çekmişlerdir.

Çintan ve Tuncer (8) mekanik tedaviye ek olarak verilen ornidazolün üç aylık kontrol

sonucunda klinik iyileşme, mikrobiyolojik veriler açısından kontrol grubuna oranla önemli üstünlük sağladığını belirtmişlerdir.

Son yıllarda metronidazol ile yapılan araştırmalar bu antimikrobiğin bilinen yan etkilerine karşın belirli bazı periodontitis tiplerinde kullanımının güncelliğini yitirmeyeceğini göstermektedir.

Spiramisin

Dişhekimliğinde makrolid grubu antibiyotiklerden olan spiramisin de uygulama alanı bulmuştur (7,50). Hayvan deneylerinde kullanımdan yedi gün sonra bile dişetinde bulunması ve tükrük ile tükrük bezlerinde yüksek konsantrasyonda yer alması önemli bir özelliktir. Kontrollü çalışmalarda gingivitis belirtilerini, dişeti indekslerini, dişeti oluşu akış hızını ve cep derinliğini azalttığı bildirilmiştir (7,50).

Mills ve ark. (37) mekanik tedavi yapmadan yalnızca spiramisin uygulanan periodontitisli hastalarda klinik olarak anlamlı iyileşmeler gözlemişlerdir. Sznajder ve ark. (56) benzer yöntemle yaptıkları araştırmada spiramisin kullanımının periodontal dokuların iyileşmesine olumlu katkıda bulunduğunu açıklarken, mikrobiyolojik olarak da spiroket sayısında belirgin düşüş olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Bir diğer araştırma sonucuna göreyse mekanik ve antibakteriyel tedavi sonucunda klinik iyileşme açısından deney ve kontrol gruplarında fark bulunmadığı, ancak mikrobiyolojik açıdan test grubunda spiroket sayısının anlamlı bir şekilde azaldığı belirtilmiştir (2).

Klindamisin

Klindamisin anaerob bakteriler üzerine bilinen baskılayıcı etkisi nedeniyle periodontal tedavide kullanılması incelenmiş bir antibiyotiktir (51).

Gordon ve ark. (20) iki yıllık takip sonucunda tekrarlayan periodontitisli bireylerde mekanik tedaviye ek olarak klindamisin uygulamanın ataşman kazancını arttırdığını göstermişlerdir. Ancak klindamisin mikrobiyolojik olumlu sonuçlarına karşın bilinen yan etkilerinden dolayı günümüze değin periodontal tedavide kullanımını sınırlı olmuştur (57).

Periodontal hastalık etkeni olan mikroorganizmaların antimikrobiklerden farklı şekillerde etkilenmeleri iki veya daha fazla antimikrobiğin birlikte kullanımını gündeme getirmiştir. Metronidazol ve amoksisilin veya amoksisilin-klavulanik asit ve doksisisiklin gibi kombinasyonlar özellikle *Actinobacillus actinomycescomitans*'ın baskın olduğu ilerlemiş periodontitis olgularında başarıyla kullanılmıştır (11,12).

LOKAL ANTİMİKROBİK KULLANIMI

Daha önceleri sistemik olarak başvuru alan antibiyotiklerin periodontal hastalığın doğası gereği periodontal cep içerisine uygulanarak kullanımını periodontal tedavide yeni bir dönem açmıştır. Lokal uygulamadaki esas amaç antibiyotiğin direkt olarak cep içerisine, yani enfeksiyon bölgesine yüksek konsantrasyonda ulaşmasıdır. Aynı zamanda sistemik kullanımdaki yan etkiler de en aza indirgenmiş olur. Periodontal cep içerisine uygulanacak olan bir antibakteriyel ajanda bulunması gereken özellikler araştırmacılar tarafından şöyle sıralanmaktadır:

İnfeksiyon bölgesine ulaşması, burada yeterli sürede kalabilmesi, yeterli konsantrasyona çıkabilmesi, periodontopatojen mikroorganizmaları inhibe etmesi veya öldürmesi ve bu süreç içerisinde konak dokuya zarar vermemesi (23).

Son yıllarda bu şekilde uygulanarak araştırılan beş antibakteriyel ajan ön plana çıkmıştır. Bunlar lifcikler, polimerler halinde, stripler veya chip'ler halinde cep içerisine yerleştirildikleri gibi; jel halinde de uygulanmaktadır (23,27). Tetrasiklin, doksisisiklin, metronida-

zol, spiramisin ve klorheksidin yukarıda sözü edilen şekillerde periodontal cep içine uygulanarak, tedaviye olan katkıları araştırılmıştır.

Tetrasiklin

Tetrasiklin fiber, etilen vinil asetat (polimer) ve buna emdirilmiş % 25'lik tetrasiklin HCl'den oluşur. Esnek bir şerit şeklindeki preparattan 14 gün boyunca sürekli olarak tetrasiklin salınmaktadır. Sistemik uygulamada dişeti oluğunda 8 µg/ml düzeyinde bulunan tetrasiklin lokal uygulamada 1590 µg/ml düzeyine çıkmaktadır. 10 günlük bir uygulamanın sonunda tetrasiklin fiber ile 12.7 mg'lık bir düzey elde edilirken, sistemik uygulamada bu miktar 10,000 mg düzeyindedir. Serum konsantrasyonu ise % 90 oranında daha azdır ve yan etki riski çok küçülmektedir (23).

Goodson ve ark. (15,16,17,18) tetrasiklinlerin lokal uygulama düşüncesini geliştirmek için bir seri araştırma yapmışlardır. Bu araştırma sonuçlarında elde ettikleri cesaret verici bulgular lokal uygulamaların önünü açmıştır. Yine Goodson ve ark. (13,14). Daha sonraki yıllarda tetrasiklin fiber sistemi ile yaptıkları araştırmalarında antibiyotik uygulanan periodontal ceplerde mekanik tedavi uygulananlara oranla sondalama derinliği, klinik ataşman düzeyi ve dişeti kanama indekslerinde anlamlı düzelmeler gözlemişlerdir. Newman ve ark. (40) idame tedavisindeki hastalarda derin ve aktif ceplerinde tetrasiklin fiber uygulandığında klinik parametrelerde tedavinin önceki aşamalarına göre anlamlı iyileşme olduğunu bildirmişlerdir.

Morrison ve ark. (38) tetrasiklin fiber sisteminin açığa çıkmış kök yüzeylerine tutunmuş periodontopatojen bakteriler üzerine etkisini incelemişlerdir. Mekanik tedavi uygulanan gruplarda kök yüzeylerinde bir miktar bakteri kaldığı gözlenirken, tetrasiklin uygulanan bölgelerde mikrobiyal flora antibiyotik etkisiyle inhibe olmuştur.

Tetrasiklin fiber sistemi ile yapılan araştırmalar olumlu sonuçlar vermekle birlikte bu şeritlerin uygulanmasında karşılaşılan manipülasyon zorluğu ve dokunun yapıştırıcı bir patla kapatılması zorunluluğu aşılması gereken bir engel olarak düşünülmelidir.

Doksisisiklin

Doksisisiklin polimer başlangıçta likit haldeyken, cep içine uygulandıktan sonra sertleşen ve içerdiği antibiyotiği yavaşça ortama salabilen bir sistemdir. Yapılan araştırmalarda doksisisiklin periodontopatojenlere karşı tam anlamıyla etkili bulunmuştur (1,19,36,45).

Polson ve ark. (43) eksperimentel araştırmalarında doksisisiklin polimer uyguladıkları derin ve aktif ceplerde iki ve dört aylık süreler sonunda cep derinliğinde, klinik ataşman kazancında önemli iyileşmeler olduğunu bildirmişlerdir. İleri derecede infekte olmuş ceplerde doksisisiklin uygulamasının cesaret verici sonuçlar verdiğini açıklamışlardır. Yine Polson ve ark. (41,42) in-vivo araştırmalarında derin ceplerde şırınga ile doksisisiklin polimer uygulamışlar ve dört aylık sonuçları açıklamışlardır. Bu sonuçlara göre doksisisiklin bölgeleri kontrol grubuna oranla cep derinliği, klinik ataşman kazancı açısından anlamlı üstünlükler göstermişlerdir. Erişkin periodontitisin klinik belirtilerini azaltmak için doksisisiklin polimerin etkili bir ajan olduğu araştırmacılar tarafından vurgulanmıştır.

Doksisisiklinin bir şırınga ile cep içine uygulanışı ve daha sonra polimerize olması ve bunun manipülasyonu doğal olarak teknik zorlukları da beraberinde getirmektedir. Ayrıca siyano akrilat ile dokunun kapatılması da gerekmektedir. Uygulamanın daha kolay olacağı tekniklerle doksisisiklin ile daha iyi sonuçlar alınacağı düşünülebilir.

Metronidazol

Periodontal cep içerisine metronidazol uygulamak için bugüne kadar diyaliz tüpleri, akril stripler, etil selüloz filmler, çinkooksit patlar, kollagen lifler kullanılmıştır (27). Son yıllarda antimikrobiğin jel halinde cep içine şırınga edilmesi denenmiş ve başarılı sonuçlar

alınmıştır. Yapılan incelemelerde jelin % 40'lık bölümünün cep içinde kalıp işlevini gördükten, kalan % 60'lık bölümünün ise hasta tarafından yutulduğu belirlenmiştir. Bu da jel içindeki aktif ilaç konsantrasyonunun saptanmasında yol gösterici olmuştur (27). Uygun yoğunlukta antimikrobik verildiğinde ise bunun yaklaşık 36 saat arzulan düzeyde kaldığı ileri sürülmüştür. Ancak klinik parametrelerin değerlendirilmesinde test ve kontrol grupları arasında anlamlı farklar oluşmadığı da açıklanmıştır (27).

Farklı araştırmacıların metronidazol jel çalışmalarında ise mekanik tedavinin antimikrobikle desteklediği uygulamalarda, test gruplarında klasik tedaviye oranla cep derinliklerinin azalmasında ve klinik ataşman kazancında belirgin üstünlük sağlandığı ileri sürülmüştür (7).

Suda eriyen diskler içinde % 80'lik metronidazolün cep içine yerleştirildiği çalışmada ise test grubunda daha düşük kemik rezorbsiyonunun görüldüğü belirtilmiştir (7,27).

Spiramisin

Spiramisin subgingival uygulamalarda son yıllarda üzerinde durulan bir diğer antibiyotiktir.

Küleççi ve ark. (24) erişkin periodontitisli bireylerin cepleri içlerine karboksimetil selüloz içinde % 0.5'lik spiramisin jel uygulamışlar ve dört haftalık tedavi süresi sonrası yedinci haftada sonuçları değerlendirmişlerdir. Buna göre test ve kontrol grupları arasında klinik parametreler ve ataşman kazancı açısından anlamlı farklar saptamamışlardır. Ancak spiramisinin salgılanma kapasitesi, optimal uygulama sıklığı, kullanım süresi açısından daha fazla araştırmada incelenmesi gerektiğine işaret etmişlerdir.

Klorheksidin

Klorheksidin periodontal tedavide uzun yıllardır kullanılan en etkili antiplak ağız gargarasıdır ve özellikle periodontal cerrahiyi desteklemek amacıyla önerilmektedir. Klorheksidin oral mukoza, dişeti ve dişin sert dokularına tutunabilmekte ve ortama yavaşça salınmaktadır (6). Son yıllarda cep içine bir taşıyıcı ile uygulanarak antiplak etki süresini uzatmak düşüncesiyle klorheksidin ile yeni çalışmalar yapılmıştır (55).

Soskolne ve ark. (54) ile Stabholz ve ark. (55) rezorbe olabilen bir hidrolize jelatin film içinde veya etil selüloz şeritler yardımıyla periodontal cepler içine yerleştirdikleri klorheksidin glukonatin tedaviye olan etkisini klinik ve mikrobiyolojik açıdan değerlendirmişlerdir. Araştırmaların sonuçlarına göre sondalanan cep derinliği ve ataşman kazancı düzeyinde test gruplarında önemli iyileşmeler gözlenmiş, ayrıca periodontopatojen mikroorganizmaların sayısında belirgin düşüşler saptanmıştır. Chip olarak da tanımlanabilen taşıyıcı ile klorheksidin ceplere uygulanmasında bir avantaj bunun bir doku yapıştırıcı ile tutturulmasının gerekmemesidir. Ancak yedi gün süreyle uygulama yapılan bölgenin fırçalanmamasının gerekliliği de periodontal tedavi prensipleri ile bağdaşmamaktadır (55).

Antiplak etkisi tartışılmaz olan klorheksidin geliştirilecek yeni ve kolay yöntemlerle periodontal cep içinde uzun süre kalabilecek duruma getirilmesi periodontal tedaviye çok önemli katkılar sağlayacaktır.

SONUÇ

Periodontal tedavi ağız hijyeni eğitimi, dıştaşı temizliği, subgingival küretaj, gingivektomi, gingivoplasti ve çeşitli tekniklerle uygulanan flap operasyonlarından oluşmaktadır. Bu işlemler mekanik tedavi olarak bir başlık altında toplanabilir. Ancak periodontal hastalığın mikrobiyal etyolojisine yönelik araştırmalar sonucunda elde edilen bulgular bu mekanik tedavinin antibakteriyel tedavi ile desteklenmesini gündeme getirmiş ve yukarıda sözü edilen

birçok antibiyotik denenmiştir. Periodontal cep içinde, hastalığın geliştiği yerde yapılabilecek antibakteriyel tedavi akla en yakın gelenidir. Sistemik uygulamanın kaçınılmaz olduğu durumlar dışında lokal uygulamanın yapılabilmesi periodontal tedaviye yeni ufuklar açacaktır. Yüksek dozdan ve çeşitli yan etkilerden uzaklaşarak uygun mikro dozlarla periodontopatojen mikroorganizmaların baskılanması mekanik tedavide hedeflere daha rahat ulaşılmasını getirecektir. Özellikle derin ve aktif ceplerin varlığında periodontal cerrahinin antimikrobiyal olarak desteklenmesi yararlı olmaktadır.

Ancak lokal uygulamalarda karşılaşılan teknik zorlukların aşılabilmesi ve bu uygulamaların rutin hale gelebilmesi için daha fazla çalışma yapılmasına gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Baker PJ, Evans RT, Coburn RA, Genco RJ: Tetracycline and its derivatives strongly bind to and are released from the tooth surface in active form, *J Periodontol* 54: 580 (1983).
- 2- Chin Quee T, Al-Joburi W, Lautre-Lemay C, Chan E S C, Lugovazl U, Bargouin J, Delorme E: Comparison of spiramycin and tetracycline used adjunctive in the treatment of advanced periodontitis, *J Antimicrobial Chemother* 22: 171 (1988).
- 3- Christersson LA, Zambon JJ: Suppression of subgingival *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline, *J Clin Periodontol* 20: 395 (1993).
- 4- Clark DC, Shenker S, Stulginsky P, Schwartz S: Effectiveness of routine periodontal treatment with and without adjunctive metronidazole therapy in mentally retarded adolescents, *J Periodontol* 54: 658 (1983).
- 5- Çintan S: *Periodontal Tedavide İlaçlar*, İ.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Ders Notları, İstanbul (1996).
- 6- Çintan S, Gökbuğet A, Tuncer Ö: Periodontal tedavide ilaçlar, *Dişhekimliğinde Klinik* 6: 88 (1993).
- 7- Çintan S, Külekçi G, Tuncer Ö: Periodontal hastalıkların tedavisinde antibiyotiklerin yeri, *Dişhekimliğinde Klinik* 11: 43 (1998).
- 8- Çintan S, Tuncer Ö: The effect of systemic tetracycline and ornidazole administration on patients with adult periodontitis, *Recent Advances in Periodontology: Vol II: Proceedings of the Fourth International Academy of Periodontology Meeting*, İstanbul (1990).
- 9- Drisko CH: Non-surgical pocket therapy: Pharmacotherapeutics, *Ann Periodontol* 1: 491 (1996).
- 10- Freeman E, Ellen RP, Thompson G: Gingival fluid concentrations and side effects of minocycline: a comparison of two dose regimens, *J Periodontol* 63: 13 (1992).
- 11- Genco RJ: Antibiotics in the treatment of human periodontal diseases, *J Periodontol* 51: 545 (1981).
- 12- Goené RJ, Winkel EG, Abbas F, Rodenburg JP, Van Winkelhoff AJ, de Graaff J: Microbiology in diagnosis and treatment of severe periodontitis. A report of four cases, *J Periodontol* 61: 61 (1990).
- 13- Goodson JM, Cugini MA, Kent RL, Armitage GC, Cobb CM, Fine D, Fritz ME, Green E, Imberdorf MJ, Killoy WJ: Multi-center evaluation of tetracycline fiber therapy: I. Experimental design, methods and baseline data, *J Periodont Res* 26: 361 (1991).
- 14- Goodson JM, Cugini MA, Kent RL, Armitage GC, Cobb CM, Fine D, Fritz ME, Green E, Imberdorf MJ, Killoy WJ: Multi-center evaluation of tetracycline fiber therapy: II. Clinical response, *J Periodont Res* 26: 371 (1991).

- 15- Goodson JM, Haffajee A, Socransky SS: Periodontal therapy by local delivery of tetracycline, *J Clin Periodontol* 6: 83 (1979).
- 16- Goodson JM, Holborow D, Dunn RL, Hogan P, Dunham SL: Monolithic tetracycline-containing fibers for controlled delivery to periodontal pockets, *J Periodontol* 54: 575 (1983).
- 17- Goodson JM, Hogan PE, Dunham SL: Clinical responses following periodontal treatment of local drug delivery, *J Periodontol* 56 (Suppl): 81 (1985).
- 18- Goodson JM, Offenbacher S, Farr DH, Hogan PE: Periodontal disease treatment by local drug delivery, *J Periodontol* 56: 265 (1985).
- 19- Gordon JM, Walker GB: Current status of systemic antibiotic usage in destructive periodontal disease, *J Periodontol* 64 (Suppl): 760 (1993).
- 20- Gordon JM, Walker CB, Hovliaras C, Socransky S: Efficacy of clindamycin hydrochloride in refractory periodontitis: 24-months results, *J Periodontol* 61: 686 (1990).
- 21- Gordon JM, Walker CB, Murphy JC, Goodson JM, Socransky SS: Concentrations of tetracycline in gingival fluid after single doses, *J Clin Periodontol* 8: 117 (1981).
- 22- Hull PS, Abu-Fanas SH, Drucker DB: Evaluation of two antibacterial agents in the management of rapidly progressing periodontitis, *J Dent Res* 68: 564 (1989).
- 23- Killoy WJ, Polson AM: Controlled local delivery of antimicrobials in the treatment of periodontitis, *Dental Clinics of North America, Advances in Periodontics, Part I*, 42: 263 (1998).
- 24- Külekçi G, Gökbuğtu A, Çintan S, Tunçel T: Spiramycin gel in the treatment of adult periodontitis, *Medical and Dental Aspects of Anaerobes*, s. 295, Science Reviews, Middlesex (1995).
- 25- Lindhe J, Liljenberg B, Adielson B: Effect of long term tetracycline therapy on human periodontal disease, *J Clin Periodontol* 10: 590 (1983).
- 26- Lindhe J, Liljenberg B, Adielson B, Barjesson I: Use of metronidazole as a probe in the study of human periodontal disease, *J Clin Periodontol* 5: 246 (1983).
- 27- Lindhe J, Karring T, Lang PL: Antibiotics in periodontal therapy, *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, Third Edition, s. 461, Munksgaard, Copenhagen (1998).
- 28- Listgarten MA, Lindhe J, Hellden L: Effect of tetracycline and/or scaling on human periodontal disease, *J Clin Periodontol* 5: 246 (1978).
- 29- Loesche WJ, Giordano JR, Hujoel P, Schwarcz J, Smith BA: Metronidazole in periodontitis: III. Reduced need for surgery, *J Clin Periodontol* 19: 103 (1992).
- 30- Loesche WJ, Schmidt E, Smith BA, Caffesse R, Stoll J: Metronidazole therapy for periodontitis, *J Periodontol* 22: 224 (1987).
- 31- Loesche WJ, Schmidt E, Smith BA, Morrison EC, Caffesse R, Hujoel P: Metronidazol in periodontitis: II. Effects upon treatment needs, *J Periodontol* 62: 247 (1991).
- 32- Loesche WJ, Syed SA, Morrison EC, Kerry GA, Higgins T, Stoll J: Metronidazole in periodontitis: I. Clinical and bacteriological results after 15 to 30, *J Periodontol* 55: 325 (1984).
- 33- Loesche WJ, Syed SA, Morrison EC, Laughton B, Grossman NS: Treatment of periodontal infections due to anaerobic bacteria with short-term treatment with metronidazole, *J Clin Periodontol* 8: 29 (1981).
- 34- Mahmood MM, Dolby AE: The value of systemically administered metronidazole in the modified Widman flap procedure, *J Periodontol* 58: 142 (1987).
- 35- Mariotti A, Monroe PJ: Pharmacologic management of periodontal diseases using systemically administered agent, *Dental Clinics of North America, Advances in Periodontics, Part I*, 42: 245 (1998).

- 36- McCulloch CAG, Birek P, Overall C, Atiken S, Lee W, Kulkarm G: Randomized controlled trial of doxycycline in prevention of recurrent periodontitis in high-risk patients: Antimicrobial activity and collagenase inhibition, *J Clin Periodontol* 17: 616 (1990).
- 37- Mills WH, Thompson GW, Boagrie GS: Clinical evaluation of spiramycin and erythromycin in control of periodontal disease, *J Clin Periodontol* 6: 308 (1979).
- 38- Morrison SL, Cobb CM, Kazakos GM, Killoy WJ: Root surface characteristics associated with subgingival placement of monolithic tetracycline-impregnated fibers, *J Periodontol* 63: 137 (1992).
- 39- Müller HP, Lange DE, Müller RE: Konzentrierung von Actinobacillus actinomycetemcomitans in subgingivaler Plaque nach kurzfristiger Minocycline-Therapie, *Dtsch Zahnärztl Z* 45: 462 (1990).
- 40- Newman MG, Kornman KS, Doherty FM: A 6 month multi-center evaluation of adjunctive tetracycline fiber therapy used in conjunction with scaling and root planing in maintenance patients: Clinical results, *J Periodontol* 65: 685 (1994).
- 41- Polson AM, Garrett S, Stoller NH, Bandt CL, Hanes PJ, Killoy WJ, Harrold CQ, Southard GL, Duke SP: Multi-center comparative evaluation of subgingivally delivered sanguinarine and doxycycline in the treatment periodontitis: I. Study design, procedures, and management, *J Periodontol* 68: 110 (1997).
- 42- Polson AM, Garrett S, Stoller NH, Bandt CL, Hanes PJ, Killoy WJ, Southard GL, Duke SP, Bogle GC, Drisko CH, Friesen LR: Multi-center comparative evaluation of subgingivally delivered sanguinarine and doxycycline in the treatment of periodontitis: II. Clinical results, *J Periodontol* 68: 119 (1997).
- 43- Polson AM, Southard GL, Dunn RL, Yewey GL, Godowski KC, Polson AP, Fulfs JC, Laster L: Periodontal pocket treatment in beagle dogs using subgingival doxycycline from a biodegradable system: I. Initial clinical responses, *J Periodontol* 67: 1176 (1996).
- 44- Rams TE, Keyes PH, Wright WE, Howard SA: Long term effects of microbiologically modulated periodontal therapy on advanced adult periodontitis, *J Am Dent Assoc* 111: 429 (1985).
- 45- Rifkin BR, Vernillo AT, Golub LM: Blocking periodontal disease progression by inhibiting tissue-destructive enzymes: A potential therapeutic role for tetracyclines and their chemically-modified analogs, *J Periodontol* 64: 819 (1993).
- 46- Saxén L, Asikainen S: Metronidazole in the treatment of localized juvenile periodontitis, *J Clin Periodontol* 20: 161 (1993).
- 47- Saxer UP, Guggenheim B: Ornidazole in the treatment of periodontal disease, *Acta Parodontologica* 12: 137 (1983).
- 48- Schroeder KL, Ramamurthy NS, Szczepanek KA: Low dose doxycycline prevents attachment loss in adult periodontitis, *J Dent Res* 71: 758 (1992).
- 49- Scopp IW, Froum SJ, Sullivan M, Kazandjian G, Wank D, Fine A: Tetracycline: A clinical study to determine its effectiveness as long term adjuvant, *J Periodontol* 51: 328 (1980).
- 50- Seymour RA, Heasman PA: *Drugs, Diseases and the Periodontium*. Chapter 10: Antibiotics in the management of periodontal disease, p. 180, Oxford University Press, Oxford (1992).
- 51- Slots J: Systemic antibiotics in periodontics, *J Periodontol* 67: 831 (1996).
- 52- Slots J, Mashimo P, Levine MJ, Genco RJ: Periodontal therapy in humans: 1. Microbiological and clinical effects of a single course of periodontal scaling and root planing and of adjunctive therapy, *J Periodontol* 50: 495 (1979).
- 53- Soder PO, Frithiof I, Wikner S, Wouters FR, Nedlich V, Söder B, Rubin B: The effect of systemic metronidazole after non-surgical treatment in moderate and advanced periodontitis, *J Periodontol* 61: 281 (1990).

- 54- Soskolne WA, Heasman PA, Stabholz A, Smart GJ, Palmer M, Flashner M, Newman HN: Sustained local delivery of chlorhexidine in the treatment of periodontitis. A multi-center study, *J Periodontol* 68: 32 (1997).
- 55- Stabholz A, Sela MN, Friedman M, Golomb G, Soskolne A: Clinical and microbiological effects of sustained release chlorhexidine in periodontal pockets, *J Clin Periodontol* 13: 783 (1986).
- 56- Sznajder N, Piovano S, Bernat MI, Flores L, Macchi R, Carraro JJ: Effect of spiramycine on human periodontal disease, *J Periodontol Res* 22: 255 (1987).
- 57- Van Winkelhoff AJ, Rams TE, Slots J: Systemic antibiotics therapy in periodontics, "*Periodontol 2000*" 10: 45 (1996).
- 58- Walsh MM, Buchanan SA, Hoover C, Newbrun E, Taggart EJ, Armitage GC, Robertson PB: Clinical and microbiological effects of single-dose metronidazole or scaling and root planning in the treatment of adult periodontitis, *J Clin Periodontol* 13: 151 (1986).
- 59- Watts T, Palmer R, Floyd P: Metronidazole, a double-blind clinical trial in untreated human periodontal disease, *J Clin Periodontol* 13: 939 (1986).
- 60- Westergaard J, Fiehn NE: Efficacy of doxycycline treatment on recurrent periodontitis, 2 years of observations, *J Dent Res* 70: 836 (1991).