

PERİODONTAL TEDAVİDE ANTİBİYOTİKLERİN KULLANIMI

USE OF ANTIBIOTICS IN PERIODONTAL THERAPY

*Gülay TÜTER**

ÖZET

Bu makalede; periodontal tedavide antibiyotik kullanımında son 20 yılda yapılmış çalışmaların değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Böylece a) ilave antibiyotik tedavisi ne zaman endike olabilir? b) hangi antibiyotik en etkili olabilir? c) kullanılacak antibiyotik hangi dozda olmalıdır? sorularına yanıt bulmada klinisyenlere yardımcı olmak ümit edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotikler; periodontal hastalıklar.

SUMMARY

The purpose of this article is to examine the existing literature for the last 20 years on the use of antibiotics in periodontal treatment. Hopefully, this will provide the clinician with some rationale to help decide a) whether an adjunctive antibiotic may be indicated, b) which antibiotic might be the most efficacious, c) what dosage to prescribe.

Key words: Antibiotics; periodontal diseases.

Makale Gönderiliş Tarihi : 01.11.2004

Yayına Kabul Tarihi: 10.01.2005

* *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD, Doç. Dr.*

PERİODONTAL HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE ANTİBİYOTİKLER

Periodontal hastalıkların tedavisinde antibiyotik kullanımına 1970'li yılların son dönemlerinde başlanmıştır. Bu dönemde bazı bakterilerin bazı hastalık türlerinin gelişiminden sorumlu olduğu görüşünün kabul edilmesiyle birlikte, antibiyotiklerin periodontal tedavide ek olarak kullanıma girmesi söz konusu olmuştur⁷.

Periodontal hastalıkların etyopatogenezinde mikrobiyal dental plağın temel faktör olduğu bilinmektedir. Bu nedenle periodontal yıkımın başarılı şekilde kontrolü için genellikle etkin plak kontrolüyle birlikte mekanik ve cerrahi periodontal tedaviler yeterli olmaktadır²⁴. Ancak ideal bakıma rağmen bazı vakalarda periodontal yıkımın sürdüğü gözlenmektedir. Konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen bu vakalarda, konvansiyonel tedaviye ek olarak antibiyotik tedavisi ile olumlu klinik cevap alınmaktadır. Bu noktada; antibiyotik seçimi, yarar-zarar oranı, doz rejimi, tedavinin süresi, klinik değerlendirme parametreleri ve ilave antibiyotik tedavisinin kısa ve uzun dönem yararları ne olmalıdır gibi sorular karşımıza çıkmaktadır^{21,41}.

Bu makalede, bahsedilen sorulara cevap aranarak periodontal hastalıkların tedavisinde antibiyotik kullanımı üzerinde durulmuş ve konu ana hatlarıyla işlenmiştir.

Periodontal tedavide antibiyotik kullanımıyla ilgili problemler

Periodontal cepteki antimikrobiyal aktivite; toplam bakteri miktarı, kök yüzeyleri ve periodontal dokulara mikroorganizmaların invazyonu²⁶, periodontal cebin supragingival alanlardan yeniden kolonize olma oranı, ilacın periodontal dokulara bağlanması, serum proteinleri veya hedeflenmemiş mikroorganizmalar tarafından ilacın tüketilmesi, beta laktamaz üreten mikroorganizmaların varlığı ve ilaca dirençli türlerin bulunması gibi birçok faktör tarafından etkilenmektedir^{38,45}.

Periodontitisin tedavisi çoğu bakteriyel enfeksiyonların tedavisinden oldukça farklıdır. Mevcut bakteriyel flora daima heterogenez ve komplekstir ve hastadan hastaya değişiklik gösterir. Tek bir bakteri türünün varlığı yada yokluğu direkt olarak hastalık ile her zaman ilişkili olmayabilir^{7,42}. Son yıllarda yapılan çalışmalar subgingival bakterilerin biyofilm bir yapı içerisinde bulunduğunu ortaya koymuştur. Biyofilm yapı, geçirgenliğinin çok sınırlı oluşu nedeniyle mikrobiyal dental plak matriksinden farklıdır ve bunun sonucunda da biyofilm yapı içerisindeki bakteriler antibiyotiklere, antiseptiklere ve konak savunmasının elemanlarına belirgin bir direnç göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, in vitro olarak subgingival plağın biyofilm modeli kullanılmış ve biyofilm içerisindeki bazı bakterilerin 2 mg/ml (2.000 µg/ml) antibiyotik konsantrasyonlarının

da bile canlılığını koruduğu tespit edilmiştir. Bu konsantrasyon sistemik salımla ulaşılan düzeyin 500 ila 1000 katıdır^{21,36,41}. Periodontal cep mikrobiyal florası kullanılan birçok antibiyotiğe karşı artan bir direnç göstermektedir³⁰, bu da ağız enfeksiyonlarının tedavisinde ve endokardit profilaksisinde problem oluşturur^{3,27}. Subgingival patojenlerin dirençli olduğu antibiyotiklerin kullanılması periodontal hastalık ilerleyişinin durdurulmasında başarısızlığa sebep olur ve hatta varolan hastalığı şiddetlendirebilir⁴⁵. Bu durumda tedavinin ekonomik yükünün artması da kaçınılmazdır. Bu noktada henüz direnç kazanılmamış yeni antimikrobiyal ilaçları kullanmak veya kombine tedaviye yönelmek gibi yaklaşımlar gündeme gelmektedir^{3,45}. Görüldüğü gibi periodontal hastalıkların tedavisinde antimikrobiyal ilaç kullanımı oldukça titiz bir yaklaşımı zorunlu kılmaktadır.

Periodontal tedavide antibiyotik kullanım endikasyonları

Periodontal hastalıklar çoğu zaman patojenik mikroorganizmaların kontrol altına alınmasıyla engellenmekte veya tedavi edilmektedir⁷.

Etkin periodontal tedavi; yeterli plak kontrolü, supragingival ve subgingival diş yüzeyi temizliği, supragingival ve subgingival antiseptikler ve bazen spesifik antimikrobiyal uygulamaları içeren tüm ağız dezenfeksiyonuna dayanmaktadır^{24,33}. Periodontal patojenler, dilin dorsumunda, bukkal mukozada ve diğer ağız bölgelerinde de lokalize olmaktadır. Tedavi edilmiş periodontal bölgelerin tekrar enfekte olmasını engellemek için terapi hedef patojenleri sadece periodontal alanlardan değil, baştan başa bütün orofaringeal boşluktan uzaklaştırmalıdır¹. Periodontal hastalıkların tedavisinde temel prensip mekanik temizlik (supra ve subgingival diş yüzeyi temizliği) olmasına rağmen bazı durumlarda el aletleriyle yapılan kazıma işlemleri tam bir kök yüzeyi temizliği sağlamada yetersiz kalabilmektedir^{20,37}. Cerrahi içermeyen periodontal tedavi, derinliği 5mm'yi geçen periodontal ceplerdeki subgingival eklentilerin tamamen uzaklaştırılmasını her zaman sağlayamamaktadır³⁷. Yine ilerlemiş furkasyon defektlerinde sadece mekanik temizlik yeterli olmayabilir. Böyle durumlarda periodontal lezyonların etkin bir biçimde ortadan kaldırılabilmesi için cerrahi tedavinin ve gerektiğinde ek antimikrobiyal stratejilerin kullanılması söz konusu olmaktadır³³. Bu durumlara ek olarak ilave antibiyotik kullanımını özellikle agresiv türdeki periodontal hastalıklar (Page ve Schroeder'in sınıflamasına göre juvenil periodontitis, prepubertal periodontitis, refraktori periodontitis gibi gruplar; Armitage'in 1999 yılında yaptığı yeni sınıflamada agresiv periodontitis başlığı altında toplanmıştır²³) ve tedaviye cevap vermeyen vakalarda endikedir^{17,35}.

Ülkemizde periodontal hastalıkların tedavisinde yan-

liş antibiyotik kullanımı hala önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle unutulmamalıdır ki: periodontal hastalıkların tedavisinde antibiyotik kullanımı kesinlikle mekanik tedaviye bir alternatif değildir, endike olduğu durumlarda da mekanik tedaviye ek olarak kullanılmalıdır⁴².

Periodontal tedavide antibiyotik seçimi

Klinik pratiğinde antibiyotik seçimi ampirik olarak veya mikrobiyolojik testlerin sonuçlarına göre yapılmaktadır. Ampirik antibiyotik terapi, mikrobiyolojik etkenleri bilinen periodontal hastalıklar için kullanılabilir²⁷. Periodontal hastalıklardaki mikrobiyal etkenlerin kompleks durumları antimikrobiyal terapiden önce mümkünse mikrobiyal analiz yapılmasını gerektirmektedir^{15,16}.

Antimikrobiyal ajan seçiminde; periodontal klinik durum, periodontopatik mikrobiyal floranın kompozisyonu, hastanın sağlık durumu, potansiyel ters ilaç etkileşimleri ve muhtemel ilaç etkileşimleri dikkate alınmalıdır. Bakteriostatikden çok bakterisid ilaçlar tercih edilmelidir. Kombine antibiyotik kullanımı birçok patojenin sebep olduğu periodontal hastalığa sahip bireylerde, tek bir antibiyotik ile mikroorganizmalara karşı etkili olunamadığı takdirde düşünülmelidir^{19,27,34}.

Sistemik antibiyotikler

Tetrasiklinler, dişeti oluşu sıvısında yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmeleri yönüyle periodontal hastalıklarda kullanım alanı bulmaktadır^{2,18,28,31}. Tetrasiklinler; Aa'nın temel patojen olduğu, Aa ile ilişkili periodontal hastalıkların (lokalize agresiv periodontitis gibi) tedavisinde kullanılmaktadır^{22,23}. Ancak miks enfeksiyonlarda subgingival patojenler yeterli oranda baskılanmayabilir, hastalık ilerleyişi sürebilir. Tetrasiklinin uzun dönem kullanımları dirençli türlerin gelişme olasılığından dolayı önerilmemektedir. Günümüzde konvansiyonel periodontal tedaviye ek olarak kullanılan Tetrasiklin preparatına rağmen eğer istenilen cevap alınamamış ve hastalık ilerleyişi sürüyorsa kombine antibiyotiklerin kullanımı söz konusu olmaktadır^{6,10,14}.

Metronidazol, güçlü bakterisid etkiye sahiptir. Metronidazole duyarlı gram (-), gram (+) basiller ve kokların arasında periodontal patojenlerde yer alır. Ancak periodontal patojenlerden olan gram (-) fakültatif anaeroblar Aa, Compylobacter rectus, Eikonella corrodens Metronidazol'e duyarlı değildir^{9,12,29}. Metronidazol periodontal abseler, ANUG ve refraktori periodontitis tedavisinde tercih edilmektedir. Ancak eğer tek başına yetersiz kaldığı düşünülürse kombine kullanılması önerilmektedir¹³. Bu konuda yapılan çalışmalarda; Metronidazol, Amoksisilin veya Amoksisilin-Klavulanat potasyumla kombine kullanıldı-

ğında lokalize juvenil periodontitis veya refraktori periodontitis hastalarının tedavisinde oldukça etkili bulunmuştur⁴⁴.

Penisilinler; geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Amoksisilin ve Amoksisilin-Klavulanat potasyum dışındaki diğer üyeleri için periodontal kullanım endikasyonu yaygın değildir. Özellikle refraktori ve agresiv periodontitis hastalarında kombine kullanımları söz konusudur²³. Amoksisilin-Klavulanik asit kombinasyonu tek başına Amoksisilin kullanımına göre tercih edilebilir. Ancak bu kombinasyonun Metronidazol-Amoksisilin kombinasyonundan daha fazla tercih edilmesine yönelik bir görüş söz konusu değildir⁴³.

Klindamisin özellikle refraktori periodontitis ile gram (-) anaerobik çubukların, beta hemolitik streptokokların ve Peptostreptokokların neden olduğu periodontal enfeksiyonların tedavisinde etkili olarak kullanılabilir^{32,38,42}.

Florokuinolon grubunun bir üyesi olan Siprofloksasin günümüzde tüm Aa zincirlerinin duyarlı olduğu tek antibiyotiktir. Streptokok türlerine karşı minimal etki gösterdiği için periodontal sağlıkla ilgili mikrofloranın oluşumunu teşvik eder. Refraktori periodontitis vakalarında tercih edilebilir³².

Periodontal hastalıkların tedavisinde kullanım alanı bulan sistemik antibiyotikler, kombine kullanımlar, kullanım süreleri, dozajlar ve en sık gözlenen yan etkiler bir tablo halinde verilmiştir (Tablo I).

Tablo I. Periodontal hastalıkların tedavisinde en sık kullanılan sistemik antibiyotikler, kombine kullanımlar, süre, doz ve yan etkileri.

Antibiyotik	Genel erişkin kullanım dozu	Tedavi süresi	En sık görülen yan etki
Tetrasiklin (Doksisisiklin)	200 mg ilk gün, takiben 100 mg	14 gün	Dişlerde renklenme, fotosensitivite, hipersensitivite, gastroentestinal sistemde etkiler, hamilelikte kontrendike
Metronidazol	250 - 500mg, 3x1	7 - 10 gün	Hamilelikte kullanılmaz, diare
Klindamisin	300 mg, 2x1	8 gün	Psödomembranoz kolit, diare, hamilelikte güvenli?
Penisilin (Amoksisilin)	250-500 mg,3x1	8 gün	Hipersensitivite, diare, hamilelikte güvenli ?
Florokuinolon (Siprofloksasin)	500 mg 2x1	8 gün	Fotosensitivite, hamilelikte kullanılmaz
Amoksisilin-Klavulanat potasyum (Augmentin) 500 mg	250 mg veya	10 gün	
Amoksisilin & Metronidazol	375 mg, 3x1	7 gün	
Metronidazol 250 mg, 3x1	500 mg, 2x1	8 gün	
Metronidazol & Siprofloksasin	500 mg, 2x1		

Topikal antibiyotikler

Topikal antibiyotikler, periodontal cep içerisinde sistemik yolla ulaşılandan daha güçlü bir konsantrasyona ulaşma yoluyla daha etkin bir tedavi sağlama düşüncesiyle kullanılmaktadır. Bu yolla ulaşılan konsantrasyon sıklıkla 1 mg/ml ye eşittir. Bu miktar da sistemik olarak ulaşılan konsantrasyonlara direnç gösteren bakterilerin çoğu için bakterisid etki sağlamaktadır²⁶. İlâveten antibiyotiklerin lokal olarak kullanımıyla vücudun diğer bölgelerindeki mikroflora üzerinde önemsiz düzeyde bir etki oluşmaktadır. Bu şekilde minimum yan etki ile tedavi sağlanabilir^{8,29}.

Tetrasiklin içeren kontrollü salınım sistemleri bu amaçla kullanılan ilk lokal salınım sistemleridir¹⁶. Bu amaçla kullanılan preparatlar arasında Tetrasiklin-HCl içeren lifler (12.7mg Tetrasiklin HCl; Actisite), %10 luk Doksisisiklin Hyclate (Atridox), Minosiklin (Arestin) ve Metronidazol içeren jeller sayılabilir⁴².

Bunlardan farklı olarak son yıllarda düşük doz doksisisiklin preparatları da (Periostat, 20 mg Doksisisiklin) mekanik periodontal tedaviye ek olarak kullanıma girmiştir^{11,25,39,40}.

Periodontal hastalıkların tedavisinde ilave antibiyotik kullanım kararı mutlaka iyi bir bilimsel ve klinik değerlendirme sonucu verilmelidir. Bu amaca yönelik olarak dikkate alınması gereken hususlar mevcuttur. Bunlar: antimikrobiyal tedavinin endikasyonunu iyi değerlendirmek, sağlıklı kişilerde enfeksiyon tedavisinde antimikrobiyal ilaç kullanımını olabildiğince kısaltmak, enfeksiyon etkeni mikroorganizmanın ve ona duyarlı antimikrobiyal ilacın saptanmasında mikrobiyolojik testlerin uygulanma olanaklarını arttırmak, etken mikroorganizmaya duyarlı antimikrobiyal ilaçlardan en dar spektrumlu, en etkili olanını kullanmak, antibiyotik kombinasyonlarına gerekli durumlarda öncelik vermek, proflaktik uygulanan antimikrobiyal ilaçların tek doz veya en çok bir gün süreyle kullanılmasına özen göstermek ve sistemik kullanılan antimikrobiyal ilaçlarla topikal uygulama yapmamak olarak sıralanabilir^{22,32,38,42}.

KAYNAKLAR

- Asikainen S, Chen C. Oral ecology and person-to-person transmission of *Actinobasillus actinomycetemcomitans* and *Prophyromonas gingivalis*. *Periodontol* 2000 20: 65-81, 1999.
- Atilla G, Balcan M, Bıçakçı N, Kazandı A. The effect of non-surgical periodontal and adjunctive minocycline-HCL treatments on the activity of salivary proteases. *J Periodontol* 67: 1-6, 1996.
- Ellen RP, McCulloch CAG. Evidence versus empiricism: rational use of systemic antimicrobial agents for treatment of periodontitis. *Periodontol* 2000 10:29-44, 1996.
- Feres M, Haffajee AD, Goncalves C, Allard KA, Som S, Smith C, Goodson JM, Socransky SS: Systemic doxycycline administration in treatment of periodontal infections (1). Effect on the subgingival microbiota. *J Clin Periodontol* 26: 775-783, 1999.
- Feres M, Haffajee AD, Goncalves C, Allard KA, Som S, Smith C, Goodson JM, Socransky SS. Systemic doxycycline administration in treatment of periodontal infections (2). Effect on antibiotic resistance of subgingival species. *J Clin Periodontol* 26: 784-792, 1999.
- Flemming TF, Milian E, Kopp C, Karch H, Klaiber B: Differential effects of systemic metronidazol and amoksisilin on *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *prophyromonas gingivalis* in intraoral habitats. *J Clin Periodontol* 25: 1-10, 1998.
- Goodson JM. Antimicrobial strategies for treatment of periodontal diseases. *Periodontol* 2000 5:142-168, 1994.
- Greenstein G, Polson A. The role of local drug delivery in the management of periodontal diseases:a comprehensive review. *J Periodontol* 69:507-520, 1998.
- Jenkins WMM, MacFarlane TW, Gilmour WH, Ramsay I, MacKenzie D: Systemic metronidazole in the treatment of periodontitis. *J Clin Periodontol* 16: 443-450, 1989.
- Kleinfelder JW, Müller RF, Lang DE: Baterial susceptibility to amoxicillin and potassium clavulanate in advanced periodontitis patients not responding to mechanical therapy: *J Clin Periodontol* 27: 846-853, 2000.
- Lee H, Ciancio SG, Tüter G, Ryan ME, Komarof E, Golub LM. Subantimicrobial dose doxycycline efficacy as a matrix metalloproteinase inhibitor in chronic periodontitis patients is enhanced when combined with a non-steroidal anti-inflammatory drug. *J Periodontol* 75:453-463, 2004.
- Lindhe J, Liljenberg B, Adilelson, Börjesson I: Use of metronidazol as a probe in the study of human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 10: 100-112, 1983.
- Loesche WJ, Giordano JR, Hujoel P, Schwarcz J, Smith BA. Metronidazole in periodontitis: reduced need for surgery. *J Clin Periodontology* 19:103-112,1992.
- Lopez NJ, Gamoral JA. Effects of metronidazole plus amoxicillin in progressive untreated adult periodontitis: Results of a single 1-week course after 2 and 4 months. *J Periodontol* 69: 1291-1298, 1998.
- Lopez NJ, Gamoral JA, Martinez B. Repeated metronidazole and amoxicillin treatment of periodontitis. A follow-up study. *J Periodontol* 71: 79-89, 2000.
- Lowenguth R, Morad V, Gandini L, Tyrrel H, Proskin HM, Van Dyke T. Effects of local delivery of tetracycline on the progression of juvenile periodontitis. *J Dent Res* 72:160 (specific issue), 1993.
- Lundstrom A, Johansson LA, Hamp SE. Effect of combined systemic antimicrobial therapy and mechanical plaque control in patients with recurrent periodontal disease. *J Clin Periodontol* 11: 321-330, 1984.
- Mandell RL, Socransky SS. Microbiological and clinical effects of surgery plus doxycycline on juvenile periodontitis. *J Periodontol* 59: 373-379,1988.
- Matisko MW, Bissada NF Short-Term sequential administration of amoksisilin/clavulanate potassium and doxycycline in the treat-

- ment of recurrent/progressive periodontitis. J Periodontol 64: 553-558, 1993.
20. Mombelli A, Schmid B, Rutar A, and Lang NP: Persistence of *Prophyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia nigrescens* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* after mechanical therapy of periodontal disease. J Periodontol 71:14-21, 2000.
 21. Nango S, Gollwitzer J, Sedlacek M, Walker C. Effect of antibiotics on subgingival plaque in a biofilm model. J Dent Res 81: (Spec. Issue) A- 209, 2002.
 22. Novak MJ, Polson AM, Adair SM. Tetracycline therapy in patients with early juvenile periodontitis. J Periodontol 59:366-372, 1988.
 23. Newman MG, Takei HH, Carranza FA. Carranza' s Clinical Periodontology, ninth edition, 675-688, 2002.
 24. Pattison AM. The use of hand instruments in supportive periodontal treatment. Periodontol 2000 12: 71-89, 1996.
 25. Preshaw PM, Hefti AF, Jepsen S, Etienne D, Walker C, Bradshaw MH. Subantimicrobial dose doxycycline as adjunctive treatment for periodontitis. J Clin Periodontol 31: 697-701, 2004.
 26. Rams TE, Slots J. Local delivery of antimicrobial agents in the periodontal pocket. Periodontology 2000 10:139-159,1996.
 27. Roberts MC. Antibiotic toxicity, interactions and resistance development. Periodontology 2000 28:280-297, 2002.
 28. Sakellari D, Goodson JM, Socransky SS, Kolokotronis A: Concentration of 3 tetracyclines in plasma, gingival crevice fluid and saliva. J Clin Periodontol 27: 53-60, 2000.
 29. Saxén L and Asikainen S: Metronidazol in the treatment of localized juvenile periodontitis. J Clin Periodontol 20: 166-171, 1993.
 30. Sedlacek M, Walker C, Nango S, Gollwitzer J. Growth dynamics of a model subgingival biofilm. J Dent Res 81: (Spec. Issue) A-363, 2002.
 31. Slots J, Rosling BG. Suppression of the periodontopathic microflora in localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline. J Clin Periodontol: 10:465-486, 1983.
 32. Slots J. Selection of antimicrobial agents in periodontal therapy. J Periodont Res 37:389-398, 2002.
 33. Slots J, Ting M. Systemic antibiotics in the treatment of periodontal disease. Periodontology 2000 28: 106-176, 2002.
 34. Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms:difficult therapeutic targets. Periodontology 2000 28:12-55, 2002.
 35. Söder B, Nedlich U, Jin LJ: Longitudinal effect of non-surgical treatment and systemic metronidazole for one week in smokers and non-smokers with refractory periodontitis. A 5-year study. J Periodontol 70: 761-771,1999.
 36. Stoller NH, Johnson LR, Trapnell S, Harrold CQ, Garrett S. The pharmacokinetic profile of a biodegradable controlled-release delivery system containing doxycycline compared to systemically delivered doxycycline in gingival crevicular fluid, saliva and serum. J Periodontol 69:1085-1091, 1998.
 37. Takamatsu N, Yano K, He T, Umeda M, Ishikawa I. Effect of initial periodontal therapy on the frequency of detecting *Bacteroides forsythus*, *Prophyromonas gingivalis*, and *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. J Periodontol 70:574-580,1999.
 38. The American Academy of Periodontology. Systemic antibiotics in periodontics (position paper). J Periodontol 67:831-838, 1996.
 39. Thomas J, Walker C. Long term use of subantimicrobial dose doxycycline does not lead to changes in antimicrobial susceptibility. J Periodontol 71:1472-1483, 2000.
 40. Walker C, Thomas J, Nango S, Lennon J, Wetzel J, Powala C. Long term treatment with sub-antimicrobial dose doxycycline exerts no bacterial effect on the subgingival microflora associated with adult periodontitis. J Periodontol 71:1465-1471, 2000.
 41. Walker C, Sedlacek M, Nango S, Gollwitzer J, Michalski S. An oral biofilm model for the study of antibiotic susceptibilities. J Dent Res 80: (Spec. Issue), 696, 2001.
 42. Walker C, Karpina K. Rationale for use of antibiotics in periodontics. J Periodontol 73:1188-1196, 2002.
 43. Winkel EG, Van Winkelhoff AJ, Barendregt DS, Van der Weijden GA, Timmerman MF, Van der Velden U. Clinical and microbiological 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 26: 461-468, 1999.
 44. Winkel EG, Van Winkelhoff AJ, Timmerman MF, Van der Velden U, Van der Weijden GA: Amoxicilin plus metronidazol in treatment of adult periodontitis patients. A double-blind placebo-controlled study. J Clin Periodontol 28: 296-305, 2001.
 45. Van Winkelhoff AJ, Rams TE, Slots J. Systemic antibiotic therapy in periodontics. Periodontol 2000 10:45-78, 1996.

Yazışma adresi

Doç. Dr. Gülay Tüter
Gazi Üniversitesi
Dışhekimliği Fakültesi
Periodontoloji AD
Bışkek Cad. 82. Sok.
06510 Emek – Ankara
Telefon: 0312 2126220 / 277
E- Posta: gulay@gazi.edu.tr