

PERİODONTAL HASTALIĞIN TEDAVİSİNDE METRONİDAZOL'ÜN ETKİSİ

Dr. Atilla ÖZDEMİR*, Dr. Ahmet C. BAŞUSTAOĞLU**

Ö Z E T

Bu çalışmanın amacı metronidazol (MZ)'ün periodontal dokular ve subgingival mikroflora üzerindeki etkisini değerlendirmektir. İlk muayenede diş yüzeylerinden supragingival plağın eliminasyonundan sonra, cep derinliği ve gingival indeks (GI) ölçümleri yapıldı ve her hastada en derin cepten steril küretlerle mikrobiyolojik değerlendirme için subgingival mikrobiyal plak örnekleri elde edildi. Anaerob bakteriler izole edilen 10 hastaya 7 gün süreyle günde 3 kez 500 mg MZ kullanmaları önerildi ve takiben klinik ve mikrobiyolojik değerlendirmeler tekrar yapıldı. Tedavi sonrasında hastalarda anaerob bakteri belirlenemedi. Hastaların hemen hepsinde cep derinliklerinde ve GI'de azalma bulundu. Sonuçlar supragingival plak eliminasyonu ile beraber MZ tedavisinin cep derinliği ve GI de azalmaya neden olabileceğini ve derin periodontal cepleri olan hastalarda subgingival anaerob bakterilerin supresyonunda etkili olduğunu göstermiştir.

GİRİŞ

Periodontal hastalığın temelinde bakteriye! enfeksiyonun olduğu bilinen bir gerçektir (4, 8, 17). Bu nedenle antimikrobiyal ve kemoterapötik ajanların gelişmesi tedavi için yeni yolları karşımıza çıkarmıştır (2). Periodontal hastalıkla birlikte görülen mikroorganizmaların çoğunun anaeroblar olduğu belirtilmiştir (3, 9, 19,22). Antimikrobiyal spektrumu anaerobları içeren

SUMMARY

The Effect of Metronidazole In The Treatment of Periodontal Disease.

The aim of this study was to evaluate the effect of metronidazole on subgingival microflora and periodontal tissues. Following the elimination of supragingival plaque from the teeth surfaces, pocket depth and gingival index measurements were carried out and subgingival microbial plaque samples were obtained using sterile curettes from the deepest pocket on each patient for microbiological assesment at baseline. Ten patients which anaerobic bacteria were isolated, recommended to use metronidazole (MZ) 500 mg t'nree times a day for a period of 7 days. After 7 days threatment, clinical and microbiological assesments was performed once again and no any anaerobic bacteria were isolated. Patients had no detectable anaerob bacteria. Reduction in pockets probing depths and gingival index were achieved in almost all patients. The results suggest that the elimination of supragingival plaque with MZ therapy may reduce pocket depth and gingival index, It is effective for subgingival suppression of anaerob bacteria in patients with deep pocket.

metronidazol (MZ)'ün periodontal hastalıklarda kullanımı da bu yüzden çeşitli araştırmalara konu olmuştur (5, 9, 10).

Bu çalışmanın amacı supragingival plak ve diş taşlarının uzaklaştırılmasından sonra kısa

* Yrd. Doç. Dr. GATA Dişhek. Bil. Merk. Periodontoloji B.D.

** Yrd. Doç. Dr. GATA Mikrobiyoloji A.B.D.

sürekli sistemik MZ alan hastalarda klinik ve anaerobik mikrobiyal değişiklikleri incelemektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Klinik Değerlendirme :

Çalışmada yaş ortalaması 26,7 olan 17-35 yaşları arasında subgingival plakta anaerob bakteri belirlenen, Page ve Schroeder sınıflamasına göre «Juvenil» ve «rapidly progressive periodontitis» gruplarına giren 8 kadın 2 erkek hasta incelendi (13). Hastalarda sistemik hastalık, hamilelik, oral kontraseptif kullanımı olmamasına dikkat edildi. Ayrıca 6 ay öncesine kadar antibiyotik tedavisi ve periodontal tedavi görmemiş oldukları da belirlendi.

Hastaların ilk muayenelerinde 20 yaş dişleri hariç tüm mevcut dişlerin mezyal, distal, vestibül ve oral yüzlerinden gingival indeks (GI) ve periodontal cep (PC) derinliği değerleri elde edildi. Gingival indeks ölçümü Loe ve Silness metoduyla yapıldı (18). Cep derinliklerinin ölçümünde Williams periodontal sondu kullanıldı.

Subgingival plak örnekleri alınmadan önce «ultrasonic scaler» ile supragingival diş taşları ve ayrıca küretlerle supra gingival plak birikimleri dikkatli bir şekilde uzaklaştırıldı. Her hastada 5 mm'den fazla en derin ve GI değeri en az 2 olan birer bölge tespit edildi. Bu ceplerin mümkün olduğu kadar en apikalinden alınabilecek şekilde uygun steril Gracey küretlerle subgingival mikrobiyolojik örnek elde edildi.

Elde edilen örnekler Hemin (5 mg/lt), Vitamin K1 (10 mg/lt), L-cystine (400 mg/lt) ve yeast extract (5 gr/lt) ile zenginleştirilmiş 5 ml Thiogluccolate medium'a (Gibco BRL) atıldılar. Yapılan mikrobiyolojik değerlendirmeyle MZ'e duyarlı anaerob bakteri bulunan hastaların günde 3 kez 500 mg'lık MZ (Flagyl^R/Eczacıbaşı; Rhône-Poulenc) tabletlerinden 1 hafta süreyle kullanmaları önerildi. Bu süre sonunda PC, GI ve mikrobiyolojik örnekleme ilk muayenedeki gibi tekrarlandı.

Mikrobiyolojik Değerlendirme :

Bakteriyel örnekler etüvde «Thiogluccolate medium»'da 37°C'de 72 saat tutuldular ve katkılı (Trpticase soyagar 15 gr-BBL, Peptone 5 gr-BBL, Sodium Chloride 5 gr, Agar 20 gr-Difco, Yeast extract 5 gr-Difco, Hemin 5 mg-Difco, Vitamin K1 10 mg-Sigma, Lcystine 400 mg-Sigma, demineralize su 1 lt, defibrine koyun kanı 50 ml), pH 7'ye ayarlanan nonselektif kanlı ağara pasaj yapıldı. Bütün inkübasyonlar GasPak-100 anaerobik zarflar ve GaPak Jar (Becton Dickinson)'larda anaerobik şartlarda (% 85 N₂, % 20 H₂, % 5 CO₂) gerçekleştirildi. Anaerobik şartlar oksidasyon-redüksiyon indikatörü olarak kullanılan metilen mavisi stripleriyle (Becton Dickinson) izlenildi.

Kültürlerin başlangıç identifikasyonları koloni ve gram morfolojisine ve anaerobik özelliklerine göre yapıldı. Kesin tanımlamaları «Rapid ID 32 A System (bioMerieux, Fransa)» ile, antibiyotik duyarlılık testleri ise «ATB ANA (bioMerieux, Fransa)» kiti ile üretici firmanın önerilerine göre gerçekleştirildi. Kontrol organizmaları olarak Actinomyces odontolyticus ATCC 17929 ve Bacteriodes vulgatus ATCC 8482 suşları kullanıldı.

İstatistiksel Değerlendirme :

Periodontal cep (PC) ve GI ölçümlerinde tedavi öncesi ve sonrası arasında fark olup olmadığı «Wilcoxon Eşleştirilmiş iki Örnek Testi» ile değerlendirildi. Tedavi öncesi PC ve GI ölçümleri ile tedavi sonrası PC ve GI ölçümleri arasındaki korelasyon da istatistiksel olarak incelendi.

BULGULAR

Supragingival diş taşı ve plağın uzaklaştırılmasıyla beraber sistemik MZ kullanan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası PC (Tablo I), GI (Tablo II) ve izole edilen bakterilerin durumundaki (Tablo III) değişiklikler aşağıdaki tablolarda görülmektedir.

Tablo I. Ortalama Periodontal Cep Ölçümlerindeki Değişimler (mm)

Hastaların Kodları	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Tedavi Öncesi	2.44	2.51	6.05	3.25	5.80	2.78	2.21	3.76	5.40	3.50
Tedavi Sonrası	1.66	1.90	5.26	2.20	4.44	1.86	2.13	2.82	3.49	2.37

Tablo II. Ortalama GI derecelerindeki değişimler

Hastaların Kodları	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Tedavi Öncesi	1.20	0.51	2.54	1.03	2.14	1.16	0.69	1.62	2.49	1.11
Tedavi Sonrası	0.27	0.20	1.08	0.41	1.70	0.69	0.67	1.19	1.42	0.60

Tablo III. İzole Edilen Bakteri Dağılımları.

Hastaların Kodları	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Tedavi Öncesi	Fusobacterium nucleatum	Peptostreptococcus micros	Actinomyces naeslundii	Actinomyces viscosus	Fusobacterium nucleatum	Peptostreptococcus micros	Actinomyces naeslundii	Veillonella spp.	Actinomyces viscosus	Bifidobacterium spp.
Tedavi Sonrası	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

(-) Anaerob bakteri izole edilemedi
spp Species

Tedavi öncesi GI ve PC ölçümleriyle tedavi sonrası GI ve PC ölçümleri arasındaki ilişki de istatistiksel olarak incelenmiş ve yüksek derecede korelasyon tesbit edilmiştir. Sonuçlar Tablo IV ve V'de görülmektedir.

Wilcoxon Eşleştirilmiş iki Örnek testi kullanılarak PC (Tablo VII ve GI (Tablo VII) ölçümlerinde tedavi öncesi ve sonrası arasında fark olduğu istatistiksel olarak da belirlenmiştir.

Tablo IV. Tedavi öncesi GI ve PC ölçümü arasındaki korelasyon.

n	t	r	r ²	α	p
10	7.83	0.94	0.88	0.01	0.00
p<0.01		rs=0.99-0.66		0.75<r<0.95	

Tablo V. Tedavi sonrası GI ve PC ölçümleri arasındaki korelasyon.

n	t	r	r ²	α	p
10	3.50	0.77	0.59	0.01	0.008
r<0.01		rs=0.1-0.96		0.75<r<0.95	

Tablo VI. PC ölçümlerindeki tedavi öncesi ve sonrası farkın değerlendirilmesi.

n	α	p	p<0.010
10	0.010	0.005	p<0.010

Tablo VII. GI değerlerindeki tedavi öncesi ve sonrası farkın değerlendirilmesi.

n	α	p	p<0.010
10	0.010	0.0051	p<0.010

TARTIŞMA

Periodontal hastalıkta anaerobik floranın baskın olduğu, yani periodontal hastalıkların çoğu formlarının kronik anaerobik enfeksiyonlar olduğu belirlenmiştir (9, 21). Bu nedenle aktivite spektrumu anaeroblarla sınırlı bir antimikrobiyal ajan olan MZ'un sistemik kullanımı düşünülmüştür (9, 11, 15). Periodontal tedavide bakteri plağı, diş taşları ve sağlıksız sementin ortadan kaldırılması ve subgingival florada mevcut periodontal patojenlerin elimine edilmesi esas hedefdir (2). Periodontal tedaviyi desteklemek amacıyla antibiyotik uygulaması da sıklıkla başvurulan bir uygulamadır (12, 14). Özellikle inatçı periodontitlerde, mekanik girişimlerin yetersiz kaldığı yerlerde yüksek risk grubu hastalarda tedaviye destek oldukları belirtilmiştir (1, 15). Aynı şekilde ilave MZ tedavisiyle de; Derin cepler nedeniyle etkili bir «root planing» yapılamayan sahaların tedavisinde yada klasik tedaviye cevap alınamayan anaerobik periodontal enfeksiyonların varlığında bir avantaj sağlanabileceği üzerinde durulmuştur (3).

Klinik ve mikrobiyolojik parametreleri değiştirmedeki etkisi açısından MZ ve «root planing»i karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır. Buna göre ilaç tedavisinin ya daha az, ya da aynı düzeyde etkili olduğu bildirilmiştir (6, 7, 23). Leko-

vic ve arkadaşları «scaling» ve root planing» yapmadan sadece MZ verilmesiyle ortalama sondlama derinliklerin 0,4-2,4 mm. azaldığını, ayrıca sondlamada kanamanın da azaldığını ancak tamamen ortadan kalkmadığını belirtmişlerdir (6).

Jenkins ve arkadaşları da periodontitisli 10 hastada yaptıkları çalışmalarında MZ'ü hem tek başına hem de subgingival küretaj (SGK) ile beraber sistemik olarak uygulamışlar ve sonuçta tek başına MZ'ün süpürasyonu azalttığını, cep derinliklerinde ortalama 0,5 mm azalma olduğunu ancak küretajla beraber uygulandığında spiroketlerde önemli derecede azalmalar gözlenildiğini bildirmişlerdir (5).

MZ'ün akut nekrotizan ülseratif gingivitis gibi çok ağrılı akut anaerobik periodontal enfeksiyonlar dışında periodontal tedavide rutin olarak tek başına kullanılması tavsiye edilmemektedir (3). MZ'ün bir hafta gibi kısa bir süre verilmesiyle periodontal sağlıkta önemli bir düzelme sağlanabileceği, ancak diş yüzeyindeki plak ve diş taşının uzaklaştırılmasının da şart olduğu fakat ağız hijyeni yetersizse tedaviden fazla bir şey beklememek gerektiği de belirtilmiştir (5, 9). Bu çalışmada elde edilen klinik düzelmede MZ'ün anaerobik bakterileri elimine etmesi yanında, supragingival plak ve diş taşlarının uzaklaştırılmasının da etkili olduğu düşünülmüştür.

Periodontal tedavide MZ'ün maksimum yarar sağlayan kesin dozaj ve süresi belirli değildir. Ancak yüksek doz antibiyotik tedavisinin düşük dozdan daha mantıklı olduğu ileri sürülmüştür. Çünkü düşük dozun tedavide başarısız olabileceği, oysa yüksek dozun allerjik reaksiyon tehditini artırmadan, sadece biraz daha fazla toksisite riski yaratabileceği bildirilmiştir. MZ'ün en çok kullanılan kullanım şekli 7 gün süreyle günde üç defa 200-250 mg.dır (3). Soder ve arkadaşları 7 gün süreyle günde 3 defa 400 mg.(16), Van Oosten ve arkadaşları 6 gün süreyle günde 3 defa 500 mg. (20) yan etki olmaksızın kullanmışlardır. MZ'ün günde 3 kez 500 mg. gibi artan sistemik dozajının varsayılan patojenlerin büyük bir kısmını inhibe etmek için ceplerde devamlı bir terapötik seviye sağladığı

belirtilmiştir (3). Bu çalışmada da hastalardan herhangi bir yan etki şikayeti gelmemiştir.

Mikrobiyolojik testlerin periodontal tedaviyi değerlendirmekte yararlı olabileceği (21), antibiyotiklerin duyarlık testlerine göre seçilmesinin uygun olduğu(3) bilinmektedir. Yetersiz bilgi ile antibiyotik tedavisinin bir riski, patojenleri kontrol etmekte başarısız olmak ve/veya yeni patojenlerin eklenmesine neden olmaktadır (15). Toplumumuzda bilinçsizce antibiyotik kullanımının çok yaygın olduğu ve son altı ay içinde antibiyotik kullanmamış hasta bulmakta güçlük çekildiği bu çalışmada da görülmüştür. Bunda bilgi eksikliği, rutin mikrobiyolojik inceleme yapmanın güçlüğü yanında; çok geniş spektrumlu yeni antibiyotik veya kombinasyonlarının verdiği güvenin de etkili olduğu düşünülmüştür.

Uygun periodontitis hastaları için doğru şekilde seçilen antimikrobiyal ajanların, tedavi silahlarımızı önemli derecede artırabileceği ancak bakteri plağı ve diş taşlarının diş yüzeylerinden uzaklaştırılmasının ve iyi bir ağız hijyeninin sağlanmasının periodontal tedavide esas olduğu sonucuna varılmıştır.

K A Y N A K L A R

1. Aitken, S., Birek P., Kulkarni, G.V., Lee, W.L., McCulloch, C.A.G.: Serial Doxycycline and Metronidazole in Prevention of Recurrent Periodontitis in High-Risk Patients. J. Periodontol., 63 : 87-92, 1992.
2. Genco, R.J., Ciancio, S.G., Schallhorn, R.G., Goodson, J.M. : Emphasis. Nonsurgical Antibacterial Approaches to Periodontal Treatment. JADA, 116 : 22-32, 1988.
3. Greenstein, G. : The Role of Metronidazole in the Treatment of Periodontal Diseases. J. Periodontol., 64 : 1-15, 1993.
4. Helderman, W.H.P. : Microbial Etiology of Periodontal Disease. J. Clin. Periodontol., 8: 261-280, 1981.
5. Jenkins, W.M.M., Mac Farlane, T.W., Gilmour, W.H., Ramsay, I., Mac Kenzie, D. : Systemic Metronidazole in the Treatment of Periodontitis. J. Clin. Periodontol, 15 : 443-450, 1989.
6. Lekovic, V., Kenney, E.B., Carranza F.A.Jr., Endres, B. : The Effect of Metronidazole on Human Periodontal Disease. A Clinical and Bacteriological Study. J. Periodontol. 54 : 476-480, 1983.

7. Lindhe, J., Liljenberg, B., Adielson, B., Borjesson, I. : Use of Metronidazole as a Probe in the Study of Human Periodontal Disease. *J. Clin. Periodontol.*, 10 : 100-112, 1983.
8. Listgarten, M.A. : Structure of the Microbial Flora Associated with Periodontal Health and Disease in Man. A Light and Electron Microscopic Study. *J. Periodontol.*, 47 : 1-18, 1976.
9. Loesche, W.J. : Role of Anaerobic Bacteria in Periodontal Disease. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. Suppl.* 154 : 43-45, 1991.
10. Loesche, W.J., Grossman, N., Giordano, J. : Metronidazole in Periodontitis (IV). The Effect of Patient Compliance on Treatment Parameters. *J. Clin. Periodontol.*, 20 : 96-104, 1993.
11. Mc. Ghee, J.R., Michalek, S.M., Casell, G.H. : Dental Microbiology. Harper and Row, Publishers. Philadelphia. 1982.
12. Onan, U., Işık, G., Fıratlı, E. : Periodontal Tedavide Kullanılan Kemoterapötikler II : Antibiyotikler, Antibakteriyel Ajanlar ve Hassasiyet Giderici İlaçlar İÜ. *Dışhek. Fak. Derg.*, 26 : 42-47, 1992.
13. Page, R.C., Schroeder, H. : Periodontitis in Man and Other Animals. Karger, Basel. 1982.
14. Saxen, L., Asikainen, S. : Metronidazole in the Treatment of Localized Juvenile Periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, 20 : 166-171, 1993.
15. Slots, J., Rams, T.E. : Antibiotics in Periodontal Therapy : Advantages and Disadvantages. *J. Clin. Periodontol.*, 17 : 479-493, 1990.
16. Soder, P.O., Frithiof, L., Wikner, S. : The Effect Systemic Metronidazole after Non-Surgical Treatment in Moderate and Advanced Periodontitis in Young Adults. *J. Periodontol.* 61 : 281-288, 1990.
17. Theilade, J. : Development of Bacterial Plaque in the Oral Cavity. *J. Clin. Periodontol.*, 4: 1-12, 1977.
18. Tunalı, B. : Periodontolojide Klinik İndeksler, Aysu Ofset. İstanbul. 1991.
19. Vandesteen, G.E., Williams, B.L., Ebersole, J.L., Altman, L.C., Page, R.C. : Clinical, Microbiological and Immunological Studies of a Family With a High Prevalence of Early-Onset Periodontitis. *J. Periodontol.*, 55 : 159-169, 1984.
20. Van Oosten, M.A., Mikx, F.H., Renggli, H.H. : Microbial and Clinical Measurements of Periodontal Pockets During Sequential Periods of Nontreatment, Mechanical Debridement and Metronidazole Therapy. *J. Clin. Periodontol.*, 14 : 197-204, 1987.
21. Van-Winkelhoff, A.J., de-Graaff, J. : Microbiology in the Management of Destructive Periodontal Disease. *J. Clin. Periodontol.*, 18: 406-410, 1991.
22. Vincent, J.W., Cornett, W.O, Falkler, Jr., W.A., Montoya, R.G. : Biologic Activity of Type I and Type II *Fusobacterium nucleatum* Isolates from Clinically Characterized Sites. *J. Periodontol.*, 56: 334-339, 1985.
23. Walsh, M.M., Buchanan, S.A. Hoover, C.I. : Clinical and Microbiologic Effects of Single-dose Metronidazole or Scaling and Root Planing in Treatment of Adult Periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, 13 : 151-157, 1986.