

ANTİBİYOTİKLER PERİODONTAL TEDAVİDE NE ZAMAN VE NASIL KULLANILMALI?

WHEN AND HOW TO USE ANTIBIOTICS IN PERIODONTAL TREATMENT?

Pınar Gümüş Nurcan Buduneli

Ege Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Periodontoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

Yazışma Adresi:

Pınar Gümüş
Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji 35100 İzmir – Türkiye

E posta: gumuspınar@yahoo.com

Kabul Tarihi: 30 Nisan 2014

Balikesir Sağlık Bilimleri Dergisi
ISSN: 2146-9601
e-ISSN: 2147-2238

bsbd@balikesir.edu.tr
www.bau-sbdergisi.com

doi: [10.5505/bsbd.2014.85047](https://doi.org/10.5505/bsbd.2014.85047)

ÖZET

Periodontitisin etkeni subgingival alanda yerleşip çoğalan patojen mikroorganizmalardır. Patojen bakteriler, diş yüzeylerine tutunur ve biofilm adı verilen karmaşık yapı içinde kolonize olur. Biyofilm, bakteriler için antimikrobiyal maddelere karşı korunaklı bir ortam sağladığından mekanik olarak diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemleri yapılmaksızın tek başına uygulanan antibiyotikler ile periodontal tedavi sağlanamaz. Periodontal tedavide asıl hedef patojen bakterilerin diş yüzeylerinde yerleşmesini ve çoğalmasını önlemektir. Hastanın periodontal hastalıklar hakkında bilgilendirilmesi, iyi ağız bakımının öğretilmesi, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemlerini kapsayan cerrahsiz periodontal tedavi genellikle başarılı tedaviyi sağlar. Ancak, bazı durumlarda tedavinin etkinliğini arttırmak için tüm bu mekanik işlemlere ek olarak antibiyotiklerden de yararlanılır. Derleme türündeki bu makalede, hangi antibiyotikler, ne zaman, ne amaçla, nasıl periodontal tedavide mekanik işlemlere ek olarak kullanılmalı konularında güncel bilgilerin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sistemik antibiyotik, Periodontitis, Cerrahsiz periodontal tedavi

SUMMARY

Microorganisms that colonise in the subgingival area are the main cause of periodontitis. Pathogen bacteria adhere to the tooth surfaces and colonise in the complex structure called biofilm. The biofilm provides a protected area for the bacteria and therefore, without the mechanical debridement procedures, which comprise scaling and root planing the sole antibiotic application cannot provide effective periodontal treatment. The primary purpose of periodontal treatment is to prevent adhesion and colonisation of pathogen bacteria to the tooth surfaces. Non-surgical periodontal treatment comprising patient motivation and instruction on optimal plaque control, scaling and root planing usually results in effective periodontal treatment. However, additional antibiotic usage may be necessary in some instances to increase the efficiency of mechanical treatment procedures. This review article aims to provide a contemporary overview on which antibiotics to use, when and how to use them in periodontal treatment.

Key words: Systemic antibiotics, Periodontitis, Non-surgical periodontal therapy

GİRİŞ

Periodontal hastalıkların patogenezi çok faktörlü ve oldukça karmaşıktır. Hastalığa yol açan asıl sebep, biyofilm içindeki mikroorganizmalar olmakla birlikte, konak cevabını yönlendiren birçok genetik, çevresel ve sistemik faktör de periodontal hastalığın başlamasını, ilerlemesini ve şiddetini etkiler.^{1,2,3} Biyofilm; canlı veya cansız bir yüzeye yapışarak kendi ürettikleri polisakkarid bir matris içine gömülü halde yaşayan mikroorganizmaların oluşturduğu topluluğa verilen genel addır.⁴ Ağız bakımı eğitimi ile diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemlerini içeren cerrahsiz periodontal tedavi, çoğu hastada klinik başarıyı sağlar.

Bazı olgularda mekanik periodontal tedavi ile hedeflenen iyileşmenin sağlanamaması ve mikrobiyal dental plak içerisinde yer alan spesifik mikroorganizmaların hastalığa neden olduğunun saptanması, antimikrobiyal tedavinin pek çok araştırmanın konusu olmasına yol açmıştır.⁵

Periodontal tedavide antibiyotik kullanımı nasıl gündeme gelmiştir?

Mikrobiyal dental plak, periodontal hastalıkların etiolojisinde birincil etken olduğu için tedavide antibiyotiklerden yararlanmak düşünülmüştür. Özellikle de periodontopatojen olan spesifik mikroorganizmaların belirlenmesi hastalığın antibiyotik ile tedavi edilebileceği fikrinin doğurmuştur.⁵ Bugüne kadar yapılan çalışmalar

ile antibiyotiklerin tek başlarına periodontitis tedavisinde etkili olamayacağı gösterilerek^{6,7}, ancak cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak uygulanabilmesi üzerinde durulmuştur. Amerikan Periodontoloji Akademisi 1996 yılında yayınladığı raporda, antibiyotiklerin periodontal hastalıkların tedavisinde tek başına kullanılamayacağını ve sadece mekanik tedaviye ek olarak uygulanabileceğini bildirmiştir.⁸

Periodontal hastalıklar enfeksiyon mudur?

Periodontal hastalıklar, bazı yönleri ile klasik anlamda enfeksiyon hastalığına benzerlik gösterse de temelde çok önemli farklılıklar içerir. Bu farklar şöyle özetlenebilir:

Birçok mikroorganizma türü tarafından oluşturulan bir biyofilm tabakasının, periodontal hastalıkların patogeneğinde birincil etken olması ve özellikle birden fazla spesifik mikroorganizma türünün periodontopatojen olarak belirlenmesi, bölgenin, vücuttaki diğer dokulardan tamamen farklı olarak hem sert hem yumuşak dokuyu bir arada içermesi, biyofilm tabakası oluştuktan uzun süre sonra periodontal hastalık bulgularının ortaya çıkması, biyofilm içinde bulunan patojenler benzer olsa da hastalığın bireye ve bölgeye özgü seyir göstermesi, konağa ait genetik, çevresel ve sistemik faktörlerin hastalığın başlaması, seyri ve şiddetinde etkili olması şeklinde sıralanabilir.

Bilinen bu farklar, periodontal hastalıkların tedavi şeklini etkilemekte ve sadece antibiyotiklere dayalı bir tedaviyi geçersiz kılmaktadır.

Periodontal hastalık sadece antibiyotiklerle neden tedavi edilemez?

Mekanik tedavi olmaksızın tek başına uygulanan antibiyotik, patojen mikroorganizmaların iyi organize olmuş biyofilm tabakası içinde yer alması nedeniyle etkisiz kalır. Biyofilm içinde yer alan mikroorganizmalar antimikrobiyal ajanlara karşı, planktonik yani serbest halde bulunan mikroorganizmalara göre daha dirençlidir.^{9,10} Herhangi bir şekilde antimikrobiyal ajanlara dirençli olmayan bir mikroorganizma biyofilm oluştuğunda dirençli hale geçebilir ve biyofilmden ayrıldığında tekrar duyarlı hale dönüşebilir.^{11,12} Örneğin, beta-laktamaz üreten mikroorganizmalar, dişeti oluğu sıvısı içinde bu enzimin yoğunluğunu arttırarak penisilin etkinliğini azaltırken biyofilm içindeki Beta-laktamaz üretemeyen penisiline duyarlı mikroorganizmaların da korunmasını sağlar.¹²

Biyofilm ortamı, sadece antibiyotiklere değil, dezenfektanlara karşı da direnç gelişmesinde rol oynar. Biyofilm tabakası içindeki bakteriler, sıvı ortamda serbest bulunan bakterilere göre dezenfektanlara daha dirençlidir.¹⁴ Biyofilm içindeki hücrelerin kendi aralarındaki etkileşimleri sonucunda genetik yapılarında değişiklikler meydana gelir ve ekstrakromozomal DNA

değişimleri için ideal ortam oluşur. Sonuç olarak, direnç plazmidlerinin aktarılması sayesinde genetik yapısı değişen hücreler antimikrobiyal ajanlara karşı daha fazla direnç kazanmış olur.^{13,14}

Cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak antibiyotik kullanımı nasıl gündeme gelmiştir?

Cerrahisiz periodontal tedavinin, periodontal anatomiye, hastaya ve hekime bağlı çeşitli sınırlamaları vardır. Derin ve dar ceplerin varlığı, diş tipi, kök anatomisi ve furkasyon bölgeleri periodontal tedaviyi güçleştirerek mekanik tedavinin etkinliğini azaltır.¹⁵ Hastanın ağız bakımı becerisi ve hekimin deneyimi gibi faktörler de tedavinin başarısını doğrudan etkiler. Başlıca periodontopatojenlerden olan *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A.actinomycetemcomitans*) subepitelyal bağ dokusuna, *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*) ve *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) cep epitel hücrelerine, dentin tübüllerine invaze olabilmesi ve ağız mukozası, tonsiller ve dil üzerinde bulunan biyofilm tabakasının rezervuar oluşturması nedeniyle mekanik periodontal tedaviye ek olarak antibiyotik kullanımı düşünülmüştür.^{16,17,18,19} Yapılan çalışmalarda, ek olarak uygulanan antibiyotiğin mekanik tedaviye katkı sağladığı ve antibiyotiklerin bazı özel durumlarda tercih edilebileceği bildirilmiştir.^{15,20}

Mekanik periodontal tedavinin hangi aşamasında ek antibiyotik kullanılmalıdır?

Antibiyotikler; mekanik tedaviye başlamadan önce, mekanik tedavi ile eş zamanlı olarak veya cerrahisiz periodontal tedavinin tamamlandığı ve idame fazına geçildiği aşamada kullanılabilir. Bugüne kadar yapılan araştırmalarda, mekanik tedavinin farklı aşamalarında ek antibiyotik kullanımı değerlendirilmiştir.^{21,22,23,24} Bu konuda görüş ayrılıkları bulunmakla birlikte, biyofilm tabakasının mekanik tedavi ile parçalanması esasına dayanarak, mekanik tedavinin bittiği seansta antibiyotik tedavisine başlamak en uygun zamanlama olarak kabul edilmektedir.²⁴ Bu aşamada mikroorganizma sayısı azaltılmış, biyofilm tabakasının organizasyonu tüm diş bölgelerinde bozulmuş ve uzaklaştırılmış olacağı için ek olarak uygulanan antibiyotik daha fazla etki gösterebilir.²⁴

Bütün periodontitis hastalarında ek antibiyotik kullanmak gerekir mi?

Başlangıç ve orta düzey kronik periodontitis hastaları, cerrahisiz periodontal tedavi ile başarılı şekilde tedavi edilebilir. Sondalama derinliğinde azalma miktarı ve klinik ataşman kazancı başarılı bir idame süreci ile korunabilir. Bu nedenle, bazı özel durumlar dışında bu hastalarda ek olarak antibiyotik uygulamasına gereksinim yoktur. Derin ceplerle karakterize ileri ve yaygın kronik periodontitis hastaları ile yaygın agresif periodontitis hastalarında cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak antibiyotik

kullanımını öneren araştırmaların yanı sıra, antibiyotiğin ek fayda sağlamadığını vurgulayan araştırmalarda vardır.^{21-23,25-29} Sonuç olarak, ek antibiyotik kullanma kararını hekim olguya göre değerlendirmelidir.

Belirli mikroorganizmalar antibiyotik seğiminde hedef olmalı mıdır?

Enfeksiyon hastalıklarında hedefe yönelik antibiyotik tedavisi uygulamak direnç gelişimini önler ve enfeksiyonun daha kısa sürede tedavisini sağlar. Periodontal hastalıkların etiolojisinde çeşitli mikroorganizma türleri birlikte rol oynamaktadır. Bu nedenle, periodontal hastalıkta rol oynadığı kanıtlanmış olan mikroorganizmaların tümüne etkili olduğu bilinen geniş etki spektrumlu antibiyotikler tercih edilir. Mekanik tedaviye ek olarak kullanılan amoksisilin-metronidazol kombinasyonu, periodontitis tedavisinde en çok tercih edilen uygulamadır.^{15,30}

Hangi antibiyotik, hangi dozda ve ne kadar süre kullanılmalıdır?

Günümüzde, hangi antibiyotiğin, hangi doz ve sürede kullanılması gerektiği konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Çalışmalarda, metronidazol, amoksisilin, azitromisin, ornidazol, spiramisin, doksisiklin ve tetrasiklin üzerinde durulmuştur. Tetrasiklin; bakteriyostatik ve dar spektrumlu bir antibiyotiktir. Ayrıca, kolagenaz inhibisyonu yapar. Metronidazol; DNA sentezini engeller ve periodontal hastalıkların tedavisinde tercih edilen bir antibiyotiktir. Metronidazol ve azitromisin özellikle *P. gingivalis* üzerine etkilidir. Metronidazol ile beraber amoksisilin *A. actinomycetemcomitans* üzerine etkilidir. Metronidazol 8 saatte bir 500 mg olmak üzere 7 gün süreyle uygulanabilir. Azitromisin günde bir kez 500 mg verilerek 3 gün süreyle uygulanabilir. Kombine tedaviler etki spektrumunu genişletir ve bakterilerde direnç gelişme olasılığını azaltır. Kombine tedavi uygulanacaksa, 500 mg metronidazol, 500 mg amoksisilin 8 saatte bir olmak üzere 7 gün süreyle verilebilir.³⁰

Antibiyotik direnci gelişmemesi için nelere dikkat edilmelidir?

Antibiyotik kullanımı nadir olan Kuzey Avrupa ülkelerinde periodontitisli bireylerde subgingival mikroorganizmaların antibiyotik direncinin az olduğu bildirilmiştir. Antibiyotiklerin daha az denetimli kullanıldığı İspanya ve Kolombiya gibi Avrupa ülkelerinde ise antibiyotik direnci olan periodonto-patojen görülme oranının fazla olduğuna işaret edilmiştir.³¹ Antibiyotikler, çok çeşitli enfeksiyon hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Hastalar, periodontal hastalık dışında çeşitli nedenlerle antibiyotik kullanmış ve periodontitiste rolü olan mikroorganizmalar direnç kazanmış olabilir. Bu sebeple ek olarak antibiyotik uygulamasının klinik olarak

fayda sağlayıp sağlamayacağını öngörmek her zaman mümkün değildir.

Antibiyotik sistemik yolla mı lokal yolla mı kullanılmalıdır?

Lokal antibiyotikler de mekanik periodontal tedavinin yetersiz kaldığını düşündüğümüz bölgelere uygulanabilir. Ancak, lokal antibiyotiklerin uygulama zorluğu, pahalı olması, subgingival bölgede konsantrasyonun korunma zorluğu ve antibiyotik uygulanmayan bölgelerden tekrar enfekte olması gibi zayıf tarafları vardır.^{32,33} Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, lokal antibiyotik uygulamasının sistemik antibiyotiklere oranla daha iyi klinik sonuçlar sağladığı gösterilememiştir.³⁴ Mekanik periodontal tedaviye ek olarak sistemik antibiyotik kullanımı ile ilgili faktörler daha önceki çalışmalarda da irdelenmiştir.^{35,36} Sistemik antibiyotikler aynı anda ağızda birçok bölgede etkili olduğundan mekanik tedaviye ek olarak lokal uygulama yerine sistemik uygulama tercih edilmektedir.

SONUÇ

Periodontal tedavide antibiyotiklerin yerini belirlemek amacıyla bugüne kadar yapılan klinik ve laboratuvar araştırmaların tutarlı sonuçlar ortaya koyduğunu söylemek zordur. Ek antibiyotik kullanımının klinik sonuçlar üzerine etkisi tartışmalı konumunu korumaktadır. Sonuç olarak, güncel bilgiler doğrultusunda periodontal hastalıkların tedavisinde sistemik antibiyotiklerin yalnızca belirli durum ve hastalarda kullanılması ve mekanik tedavinin bittiği seansta ek antibiyotik kullanımına başlanması önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999;4:1-6.
2. Otomo-Corgel J, Pucher JJ, Rethman MP, Reynolds MA. State of the science: chronic periodontitis and systemic health. *J Evid Based Dent Pract* 2012; 12(Suppl):20-8.
3. Page RC, Kornman K. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol* 2000. 1997;14:9-11.
4. Kasimanickam RK, Ranjan A, Asokan GV, Kasimanickam VR, Kastelic JP. Prevention and treatment of biofilms by hybrid and nanotechnologies. *Int J Nanomedicine* 2013;8:2809-19.
5. Teles RP, Haffajee A, Socransky S. Microbiological goals of periodontal therapy. *Periodontol* 2000 2006;42:180-218.
6. Lindhe J, Liljenberg B, Adielson B, Borjesson I. Use of metronidazole as a probe in the study of human periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1983;10:100-12.
7. J. López JN, Gamonal JA, Martínez B. Repeated Metronidazole and Amoxicillin Treatment of Periodontitis. A Follow-Up Study. *J Periodontol*. 2000;71:79-89.
8. AAP. Systemic antibiotics in periodontics. *J Periodontol* 1996;67:831-38.
9. Gilbert P, Collier PJ, Brown MR. Influence of growth rate on susceptibility to antimicrobial agents: biofilms, cell cycle, dormancy, and stringent response. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1865-1868.
10. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999;284:1318-22.
11. Keren I, Kaldalu N, Spoering A, Wang Y, Lewis K. Persister cells and tolerance to antimicrobials. *FEMS Microbiol Lett* 2004;230:13-18.
12. Lewis K. Persister cells and the riddle of biofilm survival. *Biochemistry Mosc* 2005;70:267-74.
13. Werner G, Coque TM, Franz CM, Grohmann E, Hegstad K, Jensen L et al. Antibiotic resistant enterococci- tales of a drug resistance gene trafficker. *Int J Med Microbiol*. 2013;303:360-79.
14. Bridier A, Briandet R, Thomas V, Dubois-Brissonnet F. Resistance of bacterial biofilms to disinfectants: a review. *Biofouling*. 2011;27:1017-32.
15. Mombelli A, Cionca N, Almaghouth A. Does adjunctive antimicrobial therapy reduce the perceived need for periodontal surgery? *Periodontol* 2000 2011;55:205-16.
16. Müller HP, Heinecke A, Borneff M, Knopf A, Kiencke C, Pohl S. Microbial ecology of Actinobacillus actinomycetemcomitans, Eikenella corrodens and Capnocytophaga spp. in adult periodontitis. *J Periodontal Res* 1997;32:530-42.
17. Müller HP, Lange DE, Müller RF. Actinobacillus actinomycetemcomitans recovery from extracrevicular locations of the mouth. *Oral Microbiol Immunol* 1993;8:344-48.
18. Naito Y, Gibbons RJ. Attachment of Bacteroides gingivalis to collagenous substrata. *J Dent Res* 1988;67:1075-80.
19. Pertuiset JH, Saglie FR, Lofthus J, Rezende M, Sanz M. Recurrent periodontal disease and bacterial presence in the gingiva. *J Periodontol* 1987;58:553-58.
20. Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, Roldan S. A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2002;29(Suppl. 3):136-159.
21. Rooney J, Wade WG, Sprague SV, Newcombe RG, Addy M. Adjunctive effects to non-surgical periodontal therapy of systemic metronidazole and amoxycillin alone and combined. A placebo controlled study. *J Clin Periodontol* 2002;29:342-50.
22. Guerrero A, Griffiths GS, Nibali L, et al. Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non- surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2005;32:1096-107.
23. 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;29:54-61.
24. Herrera D, Bettina AB, Leon R, Roldan S, Sanz M. Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *J Clin Periodontol* 2008;35(Suppl. 8):45-66.
25. Gomi K, Yashima A, Nagano T, Kanazashi M, Maeda N, Arai T. Effects of full-mouth scaling and root planing in conjunction with systemically administered azithromycin. *J Periodontol* 2007;78:422-29.
26. Haffajee AD, Torresyap G, Socransky SS. Clinical changes following four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis: 1-year results. *J Clin Periodontol* 2007;34:243-53.
27. Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, et al. Clinical response of azithromycin as an adjunct to non-surgical periodontal therapy in smokers. *J Periodontol* 2005;76:426-36.
28. 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;72:275-83.
29. Xajigeorgiou C, Sakellari D, Slini T, Baka A, Konstantinidis A. Clinical and microbiological effects of different antimicrobials on generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2006;33:254-64.
30. Slots J, Ting M. Systemic antibiotics in the treatment of periodontal disease. *Periodontol* 2000 2002;28:106-76.
31. Rams TE, Degener JE, van Winkelhoff AJ. Antibiotic Resistance in Human Chronic Periodontitis Microbiota. *J Periodontol*. 2014;85:160-9.
32. Hanes PJ, Purvis JP. Local anti-infective therapy: pharmacological agents. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8:79-98.
33. Etienne D. Locally delivered antimicrobials for the treatment of chronic periodontitis. *Oral Dis* 2003;9(Suppl):45-50.
34. Herrera D, Matesanz P, Bascones-Martínez A, Sanz M. Local And Systemic Antimicrobial Therapy In Periodontics. *J Evid Base Dent Pract* 2012;12(Suppl):50-60.
35. Emingil G. Periodontal hastalıklarda sistemik antibiyotik kullanımı. *EÜ Dişhek Fak Derg* 2005;26:23-34.
36. Atilla G. Periodontal hastalıklarda enfeksiyon kontrolü: Hangi sistemik antibiyotik niçin ve ne zaman. *Dişhekimliği Dergisi* 2009;89:44-8.