

Sustavna protumikrobna terapija parodontnih bolesti

Andrej Aurer
Darije Plančak

Zavod za parodontologiju
Stomatološkog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu

Sažetak

U ovom se članku ocjenjuje vrijednost sustavne protumikrobne terapije bolesti parodonta. Poznavati tip parodontne infekcije može biti važno u izboru protumikrobne terapije. Protumikrobno liječenje treba prilagoditi razlikama u osjetljivosti na antibiotike pojedinih parodontnih patogena.

U literaturi je opisano mnogo različitih vrsta antibiotske terapije što otežava odluku o izboru antibiotika u kliničkoj praksi. Vrijednost sustavne upotrebe antibiotika u zaustavljanju progresije parodontnih bolesti ispitana je u mnogobrojnim studijama. Glavni kandidati za antibiotsku terapiju jesu pacijenti kojima konvencionalnom mehaničkom terapijom nije zaustavljeno napredovanje bolesti. Opravdana je upotreba i u bolesnika s lokaliziranim agresivnim parodontitisom ili drugim rano razvijenim oblicima bolesti, te u pacijenata sa sustavskim bolestima koje utječu na parodontitis. Dokazano je da kao dodatak uobičajenoj terapiji može poboljšati ishod liječenja. Ozbiljne nuspojave koje sa sobom donosi sustavna uporaba antibiotika, kao što su razvoj rezistencije, te porast oportunističkih mikroorganizama, ne opravdavaju rutinsku uporabu antibiotika u liječenju kroničnih, sporoprogredirajućih oblika parodontnih bolesti.

Ključne riječi: *parodontitis, protumikrobna terapija, antibiotici, subgingivni patogeni.*

Acta Stomat Croat
2004; 57-65

PREGLEDNI RAD
Priljeno: 10. svibnja 2003.

Adresa za dopisivanje:

mr. sc. Andrej Aurer
Zavod za parodontologiju
Stomatološki fakultet
Gundulićeva 5, 10000 Zagreb

Uvod

Gingivitis i parodontitis dvije su najčešće infektivne bolesti parodonta. Gingivitis se javlja gotovo u svih ljudi. Uznapredovali parodontitis zahvaća 10 do 20 % odrasle populacije. Obje bolesti u osnovi su uzrokovane supragingivnim i subgingivnim mikrobnim plakom koji ima svojstva biofilma. Mikrobnii sastav patogenoga plaka istražen je u posljednja dva do tri desetljeća. Povećan udio nekih vrsta mikroba u subgingivnome plaku povezan je s aktivnim destruktivnim parodontitisom. U potenci-

jalne parodontne patogene ubrajamo: *Actinobacillus actinomycescomitans, Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, Bacteroides forsythus, Peptostreptococcus micros, Campylobacter rectus, Eikenella corrodens, Fusobacterium nucleatum, Treponema denticola*, različite *Enterobacteriaceae*, enterokoke i stafilokoke (1-3).

Eliminacija ili prikladna supresija parodont-patogenih bakterija u subgingivnoj flori prijeko je potrebna za cijeljenje parodonta. Protumikrobna terapija u parodontologiji obuhvaća mehaničko odstranjanje naslaga s površina zuba, održavanje oralne

higijene te lokalnu i sustavnu protumikrobnu kemoterapiju.

Upalne parodontne bolesti prvenstveno se liječe supragingivnim i subgingivnim struganjem zahvaćenih površina zuba. Kliničko poboljšanje izravno je povezano s redukcijom ili uklanjanjem subgingivnoga patogenog plaka (4-6). Većina subgingivnih bakterija osjetljiva je na protumikrobni učinak mehaničke terapije (7). Mehaničko i kirurško liječenje, u kombinaciji s pravilnim održavanjem oralne higijene, u većine osoba može zaustaviti i spriječiti daljni gubitak parodontnoga pričvrstka. Ipak, unatoč točno provedenoj konvencionalnoj terapiji, u nekim pojedincima nije moguće zaustaviti destrukciju parodonta. Refraktorni parodontitis i oslabljeni imuni odgovor domaćina (8) može biti vezan uz preostale subgingivne patogene (9, 10). Mnoge studije pokazale su da mehaničkom terapijom nije moguće ukloniti *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *B. forsythus*, *P. micros*, enterobakterije i neke druge bakterijske vrste (5, 6, 11-14). Razlog tomu je sposobnost navedenih vrsta mikroba da invadiraju gingivne epitelne stanice i subepitelno vezivno tkivo (15-18). Neki parodontni patogeni mogu rekolonizirati zubne površine iz spremnika na jeziku, tonzilama i na bukalnoj sluznici (19). Ciljana protumikrobna terapija možda može suzbiti ili ukloniti preostale parodontne patogene te poslužiti kao dodatak konvencionalnoj mehaničkoj terapiji (20).

Mikrobni sastav subgingivnoga plaka znatno se razlikuje u pojedinim pacijenata (21, 22). Novije su studije pokazale da neke od subgingivnih bakterija, uključujući *Actinobacillus actinomycetemcomitans* i *Porphyromonas gingivalis*, rijetko srećemo u parodontu zdravih, te da izazivaju stvaranje specifičnih protutijela u bolesnika s parodontitisom. Te bakterije spadaju u egzogene mikroorganizme i mogle bi predstavljati pravu parodontnu infekciju (23). Atipične (neoralne) patogene enterične bakterije moguće je izolirati iz pojedinih parodontnih lezija pa je u tome slučaju riječ o superinfekciji. Parodontne infekcije uzrokovane oralnim mikroorganizmima možemo smatrati endogenim parodontnim infekcijama. Poznavati tip parodontne infekcije može biti važno u izboru ispravne protumikrobne terapije parodontnih bolesti (24). Antibiotičko liječenje teških oblika parodontitisa treba prilagoditi različitoj osjetljivosti na antibiotike pojedinih parodontnih patogena (23, 25).

Mikrobiološka raščlamba pokazala je da ispitanici s istim kliničkim oblicima bolesti imaju različit bakterijski sastav subgingivnog plaka, ili pak da se iste bakterije mogu naći u različitim kliničkim oblicima bolesti. Zbog toga nije moguće povezati specifične bakterije s određenom kliničkom slikom, to jest razlikovati bolesti parodonta na temelju mikrobioloških izolata. To je zapažanje u skladu sa suvremenom koncepcijom po kojoj je parodontna bolest rezultat interakcije između mikroorganizama i različitih čimbenika domaćina. Prema tome isti mikroorganizam u dvjema osobama može dovesti do različitih kliničkih znakova bolesti (26).

Od prvih istraživanja u kasnim sedamdesetima uporaba antibiotika u liječenju parodontnih bolesti je kontroverzna. Vrijednost antibiotske terapije često se je krivo tumačila, precijenjivala ili pojednostavljivala. U ovom ćemo radu prikazati suvremena shvaćanja o sustavskoj protumikrobnoj terapiji u liječenju bolesti parodonta.

Povijest

Mikroskopske studije provedene početkom stoljeća otkrile su veliku množinu spiroheta i ameba u subgingivnom plaku (27, 28). Smatralo se da su ti mikroorganizmi uzrokom nastanka parodontne bolesti (piorea) te su se u liječenju rabili neo-salvarsan i ementin. Ti su anorganski spojevi arsenika nažalost imali vrlo opasne nuspojave. Zatim se pojavio prontosil, kemoterapeutik razvijen iz umjetnih boja, koji se u tijelu metabolizira u sulfonamid. Sulfonamidi se još uvijek upotrebljavaju u medicini. Početak antibiotske ere bilo je Flemingovo otkriće plijesni *Penicillium notatum* koja proizvodi tvar koja inhibira rast *Staphylococcus aureus*. Od tada su otkriveni mnogi antibiotici kojima se služimo u medicinskoj ili stomatološkoj praksi. Premda su koristi koje donosi upotreba antibiotika u borbi s bakterijskim infekcijama goleme, sve više se suočavamo s nepoželjnim učincima poput rezistencije, toksičnosti, pojave preosjetljivosti te interakcije s drugim lijekovima.

U parodontologiji se antibiotski lijekovi tradicionalno prepisuju bolesnicima koji ne odgovaraju na konvencionalnu mehaničku terapiju, ili kao dodatak kod parodontnih kirurških zahvata. U početku se izbor antibiotika temeljio na kliničkom iskustvu i uglav-

nom su se rabili penicilinski pripravci. Tetraciklin hidroklorid je ušao u širu upotrebu sedamdesetih godina, a prednosti koje je pružao bile su širok protumikrobni spektar i niska sustavska toksičnost. Prve kontrolirane kliničke studije o djelovanju antibiotske terapije počele su krajem sedamdesetih. Unatoč mnogobrojnim istraživanjima, još nije do kraja razjašnjeno koji je najdjelotvorniji antibiotik u parodontologiji. U literaturi je opisano mnogo različitih oblika antibiotske terapije, što otežava odluku o izboru antibiotika u kliničkoj praksi.

Koncepcija protumikrobne terapije

Cilj je protumikrobne terapije zaustaviti gubitak parodontnog pričvrstka i koliko je moguće, sačuvati estetiku mekih tkiva. Postupak uključuje odstranjivanje bakterijskog plaka i kamenca s površine korijena zuba, po potrebi i kirurški pristup, te upute o oralnoj higijeni i uklanjanje lokalnih retencijskih čimbenika.

Sustavna protumikrobna terapija u parodontologiji temelji se na postavci da specifične bakterijske

vrste uzrokuju destrukciju parodonta i da je u parodontome džepu moguće postići baktericidne ili bakteriostatske koncentracije antimikrobnih lijekova (29). U usporedbi s mehaničkom terapijom i lokalnom primjenom, sustavna upotreba antibiotika ima nekih prednosti. Serumom je moguće djelovati na mikroorganizme (Tablica 1) u području račvališta ili dna dubokoga parodontnog džepa, a možda i na bakterije koje postoje u epitelnom ili vezivnom tkivu gingive (30) ili na bakterije koje su kolonizirale oralne sluznice ili ekstraoralna mjesta (31, 32). Nedostaci antibiotske terapije mogu biti nepoželjne nuspojavae (Tablica 2) i neredovito uzimanje lijeka (33, 34).

Kako ne postoji parodontitis uzrokovan jednim određenim patogenom, nije moguće ciljano rabiti određeni antibiotik radi eliminacije jednog patogena. U najboljem slučaju antibiotici će suprimirati neke od bakterija u subgingivnoj flori kroz ograničeno razdoblje (35).

Većina istraživanja ispitivala je samo jednu vrstu antibiotika za sustavnu uporabu, umjesto da uspoređuju različite oblike terapije. Zbog toga je vrlo rijetko moguće dati jednoznačnu na dokazima teme-

Tablica 1. Svojstva antibiotika koji se upotrebljavaju u terapiji parodontitisa

Table 1. Properties of antibiotics used in periodontal treatment

Lijek / Drug	Doza (mg)/dan / Dose (mg)/ day	Trajanje terapije / Therapy duration	Konc. u plazmi (mg/ml) / Conc. in plasma (mg/ml)	Konc. u sulkusnoj tekućini (mg/ml) / Conc. in cervical fluid (mg/ml)	Poluvrijeme eliminacije (h) / Half-life (h)
penicilin-V / penicillin-V	4x500	7-10 dana / days	3	1-2	0.5
amoksicilin / amoxicillin	3x250/500	7-10 dana / days	8	3-4	1-2
doksiciklin; za inh. MMP-a / doxycycline; MMP inhibit	1x200	2-3 tjedna / weeks	2-3	2-8	12-22
	1x20	6-9 mjeseci / months			
tetraciklin / tetracycline	2x500	7-10 dana / days	3-4	5-12	2-3
klindamicin / clindamycin	3x600	7 dana / days	2-3	1-2	2-4
metronidazol / metronidazole	3x250/ 500	7 dana / days	6-12	8-10	6-12
azitromicin / azithromycin	1x500	3 dana / days	0.35	6-11	68
ciprofloksacin / ciprofloxacin	2x500	7 dana / days	2-3	nema podataka / no data	3-6

Preuzeto iz Lorian V. Antibiotics in laboratory medicine. 2nd ed. Baltimore: Williams, 1986:137.

From Lorian V. Antibiotics in laboratory medicine. 2nd ed. Baltimore: Williams, 1986:137.

Tablica 2. *Nepoželjne nuspojave antibiotika koji se upotrebljavaju u liječenju parodontitisa*Table 2. *Adverse effects of antibiotics used in periodontal treatment*

Protumikrobni lijek / Antimicrobial drug	Česte nuspojave / Common effects	Rijetke nuspojave / Infrequent effects
penicilini / penicillins	alergija, osip, mučnina, proljev / allergies, nausea, diarrhea	hematološka toksičnost, encefalopatija / hematological toxicity, encephalopathy
tetraciklini / tetracyclines	gastrointestinalne tegobe, kandidijaza, obojenje zuba u djetinjstvu, mučnina / gastrointestinal intolerance, candidiasis, dental staining in childhood, nausea	fotosenzitivnost, nefrotoksičnost / photosensitivity, nephrotoxicity
metronidazol / metronidazole	gastrointestinalne tegobe, mučnina, proljev, antabus učinak u kombinaciji s alkoholom / gastrointestinal intolerance, nausea, diarrhea, antabus effect in combination with alcohol	periferna neuropatija dlakav jezik / peripheral neuropathy, furred tongue
klindamicin / clindamycin	osip, mučnina, proljev / rash, nausea, diarrhea	pseudomembranozni kolitis, hepatitis / pseudomembranous colitis, hepatitis
azitromicin / azithromycin	mučnina, proljev, povraćanje / nausea, diarrhea, vomiting	reakcije preosjetljivosti, porast jetrenih enzima / hypersensitivity reactions, heightened liver enzymes
ciprofloksacin / ciprofloxacin	gastrointestinalne tegobe, osip, neugodan okus / gastrointestinal intolerance, rash, unpleasant taste	konvulzije, fotosenzitivnost / convulsions, photosensitivity

Preuzeto iz Mombelli A. The use of antibiotics in periodontal therapy. In: Lindhe J. ed. Clinical Periodontology and Implant dentistry. Munksgaard: Blackwell 2003: 502.

Adapted from: Mombelli A. The use of antibiotics in periodontal therapy. In: Lindhe J. ed. Clinical Periodontology and Implant dentistry. Munksgaard: Blackwell 2003: 502.

ljenu preporuku o antibiotskom liječenju određenih kliničkih parodontnih stanja (26).

Antibiotici u parodontnoj terapiji

Tetraciklini

Tetraciklini su skupina antibiotika sa širokim spektrom, bakteriostatskoga djelovanja. Oni su prvi protumikrobni lijekovi kojih je sustavna upotreba znanstveno ispitana u parodontologiji. U tu skupinu ubrajamo tetraciklin hidroklorid, minociklin i doksiciklin.

U dvostruko slijepim kliničkim studijama, Rams i Keyes (36) i McCulloch i sur. (37) pokazali su da sustavno uzimanje tetraciklina statistički znatno smanjuje dubinu džepova. Rizik od pojave parodontne destrukcije smanjen je za 43% u 7 mjeseci, a destrukcija nije zaustavljena u više od trećine pacijenata. Neki autori su opisali ponovnu pojavu bolesti nakon sustavne terapije tetraciklinom (38, 39). Mogući uzrok napredovanja bolesti jesu mikroorganizmi koje tetraciklin nije prikladno suprimirao, poput

A. actinomycetemcomitans (40). Terapija tetraciklinima može dovesti i do pojave superinfekcije enterobakterijama, stafilokokima ili *Candida albicans* (41-3).

Sveukupno, čini se da su starije studije pokazale povoljan učinak na *A. actinomycetemcomitans*, a novije studije to ne potvrđuju. To se dijelom može objasniti i porastom rezistencije na te antibiotike. Osim toga pozitivne rezultate našle su američke studije gdje postoje drugi serotipovi te bakterije koji imaju i drugačije čimbenike virulencija nego što je to u Europi. Pregledom literature nismo našli istraživanja europskih autora koja potvrđuju povoljan učinak tetraciklina na *A. actinomycetemcomitans*.

Pri izboru tetraciklinskih pripravaka prednosti doksiciklina su što se uzima jedanput na dan, rijetke su mu gastrointestinalne nuspojave i normalna je apsorpcija kalcija. Osobito je zanimljiva upotreba tzv. niskih doza doksiciklina (20-30 mg) u dužemu razdoblju (6-9 mjeseci). Dokazan je dobitak razine kliničkoga pričvrstka, bez razvoja rezistencije ili promjena u normalnoj parodontnoj mikroflori (44). Osim protumikrobnoga djelovanja, doksiciklin dje-

luje i kao inhibitor kolagenaze i drugih matriksnih metaloproteinaza odgovornih za razaranje kolagena tijekom parodontne infekcije, te se njegova djelotvornost djelomice temelji na tome mehanizmu (45).

Minociklin kao dodatak mehaničkoj terapiji nije uspio eliminirati *A. actinomycetemcomitans* u svih pacijenata, a bolest se ponovno pojavila u 25% ispitanika unatoč redovitim recall terminima svaka 3 mjeseca (46).

Čini se da je djelovanje tetraciklina optimalno u pacijenata s "refraktornim" kroničnim parodontitisom, no nije najbolji izbor za liječenje lokaliziranog agresivnog parodontitisa zbog neosjetljivosti *A. actinomycetemcomitans* na lijekove iz te skupine.

Metronidazol

Metronidazol je sintetski nitroimidazol. Djeluje baktericidno isključivo na anaerobne bakterije, uključujući i gram-negativne štapiće i spirohete, blokiranjem sinteze DNA. Zbog djelovanja na spirohete, učinkovit je u slučajevima nekrotizirajućih gingivitisa. Čini se da nije osobito djelotvoran u supresiji *A. actinomycetemcomitans*. Parodontni apscesi mogu se uspješno liječiti metronidazolom, a za terapiju agresivnoga parodontitisa protumikrobni spektar metronidazola nije dovoljno širok (47).

Penicilini

Penicilini inhibiraju sintezu stanične stijenke bakterija, a protumikrobni spektar prirodnih penicilina je uzak. Amoksicilin je semisintetski penicilin proširenoga spektra pa se u parodontologiji rabi jer djeluje na neke subgingivne bakterijske vrste poput *P. micros*, ali i *A. actinomycetemcomitans*. Može se koristiti u akutnim infekcijama, premda je uobičajena njegova uporaba u kombinaciji s metronidazolom. Amoksicilin u kombinaciji s klavulonskom kiselinom indiciran je u postojanju oralnih bakterija koje proizvode β -laktamazu (48).

Ciprofloksacin

Ubraja se u fluorokinolonsku skupinu, djelotvoran je u terapiji uroinfekata. Učinkovit je i u liječenju parodontnih superinfekcija uzrokovanih enterobakterijama, pseudomonasima i stafilokokima. Klinički izolati *A. actinomycetemcomitans* vrlo su osjetljivi na ciprofloksacin (49). Povoljna je činjenica da ne

djeluje na streptokoke, postojanje kojih se u subgingivnom području povezuje s parodontnim zdravljem. Porast broja streptokoka može odgoditi rekolonizaciju patogenim bakterijskim vrstama (50).

Azitromicin

Azitromicin spada u makrolidnu skupinu antibiotika, bakteriostatskog je djelovanja inhibirajući sintezu bakterijskih proteina. Spektar je širok pa pokriva i gram-negativne bakterije, uključujući i enterobakterije. Istraživanje prodora u parodont je pokazalo da postiže vrlo visoke vrijednosti u parodontnome tkivu, gingivnoj tekućini i u slini. U parodontnim tkivima zahvaćenim parodontitisom koncentracije su znatno veće nego u zdravu tkivu, što je vrlo korisno svojstvo toga lijeka (51). Podatci iz kliničkih istraživanja podržavaju njegovu upotrebu kod uznapredovalih kroničnih ili agresivnih parodontitisa (52).

Klindamicin

Klindamicin je piranozidni antibiotik sličan makrolidima, a ima širok protumikrobni spektar. Učinkovitost klindamicina ispitana je u nekoliko kliničkih studija (53, 54). Taj je lijek zaustavio gubitak pričvrstka u mnogih pacijenata i povećao postotak mjesta s dobitkom kliničkoga pričvrstka, čak i u onih koji su prošli neuspješnu antibiotsku terapiju. Pronađena je rezistencija nekih sojeva *A. actinomycetemcomitans* i *P. gingivalis* na klindamicin (55). Zbog mogućnosti nastanka opasnih nuspojava i pojave rezistencije nekih subgingivnih mikroorganizama nije prvi lijek izbora u terapiji parodontnih bolesti.

Može se zaključiti da antibiotska terapija jednim antibiotikom kao dodatak mehaničkoj terapiji ima povoljan utjecaj na sastav bakterijske flore i na smanjenje množine aktivnih džepova. Kliničko poboljšanje je rezultat supresije ukupnoga bakterijskog tereta i promjene u sastavu subgingivne bakterijske flore. Zbog složenosti sastava subgingivne mikroflore takav oblik antibiotske terapije ipak nije uvijek djelotvoran u eliminaciji egzogenih bakterijskih patogena.

Kombinirana i serijska uporaba antibiotika

Subgingivna flora u parodontnim bolestima sadrži različite patogene bakterije. One mogu biti raz-

ličito osjetljive na protumikrobne lijekove pa je kombinacija dvaju ili više antibiotika korisna mogućnost u liječenju parodontnih bolesti. Prednosti kombinirane antibiotske terapije jesu proširenje spektra protumikrobnoga djelovanja, pojava sinergističkoga djelovanja (Tablica 3) (56) i sprječavanje razvoja rezistentnih bakterija. Nedostatci takve terapije mogu se očitovati povećanim javljanjem nepoželjnih posljedica.

Tablica 3. Interakcija različitih antibiotika s metronidazolom
Table 3. Interaction of different antibiotics with metronidazole

Lijek u interakciji / Drug interacting	Metronidazol / Metronidazole
penicilin G / penicillin G	potencirani sinergizam / accentuated synergism
amoksicilin / amoxicillin	potencirani sinergizam / accentuated synergism
eritromicin / erythromycin	aditivni sinergizam / additive synergism
tetraciklin / tetracycline	aditivni sinergizam / additive synergism
ciprofloksacin / ciprofloxacin	potencirani sinergizam / accentuated synergism

Adaptirano prema: Pavičić. Treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis: Studies into antimicrobial interactions and long-term microbiological and clinical effects. Doctoral thesis, Department of Oral microbiology ACTA 1994; 141.

Adapted according to: Pavičić. Treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis: Studies into antimicrobial interactions and long-term microbiological and clinical effects. Doctoral thesis, Department of Oral microbiology ACTA 1994; 141.

Metronidazol u kombinaciji s amoksicilinom ili ciprofloksacinom uspješno je upotrijebljen u liječenju uznapredovala parodontitisa, osobito infekcije s *A. actinomycetemcomitans* (9, 39, 57, 58). Metronidazol i amoksicilin *in vitro* imaju sinergističko djelovanje na *A. actinomycetemcomitans*. Kombinacija metronidazola s amoksicilinom ili amoksicilinom s klavulonskom kiselinom može eliminirati *A. actinomycetemcomitans* i druge parodontne patogene iz parodontnih džepova, i to na barem 2 godine (57, 59). Metronidazol i ciprofloksacin mogu povoljno djelovati kod mješovitih parodontnih infekcija kod kojih postoje anaerobi, *A. actinomycetemcomitans*, enterobakterije i pseudomonasi (58, 59). Kako ta kombinacija ne djeluje na većinu gram-pozitivnih fakul-

tativnih anaeroba, može potaknuti naseljavanje džepa streptokokima koji nemaju izražen parodont-patogeni potencijal (60).

Serijska uporaba antibiotika indicirana je za kombinaciju antibiotika od kojih jedan ima baktericidno a drugi bakteriostatsko djelovanje. Kombinirana uporaba izazvala bi antagonistički učinak i terapijski neuspjeh. Takav oblik sustavne protumikrobne terapije trebalo bi upotrebljavati u osobito teškim slučajevima rekurentnog ili refrakternog parodontitisa, gdje nije zaustavljen gubitak pričvrstka unatoč ispravno provedenoj inicijalnoj terapiji ili se je u fazi održavanja bolest ponovno aktivirala premda je oralna higijena bila dobra i premda je i ponovljena mehanička subgingivna instrumentacija. Jedna od kombinacija djelotvorna u prevenciji rekurentnoga parodontitisa u pacijenata s visokim čimbenikom rizika jest doksiciklin i metronidazol (61).

Sustavna antibiotska terapija u parodontološkoj praksi

Glavni kandidati za antibiotsku terapiju parodontološki su pacijenti kojima konvencionalnom mehaničkom terapijom nije zaustavljeno napredovanje bolesti. Opravdana je upotreba i u oboljelih od lokaliziranog agresivnog parodontitisa ili drugih rano razvijenih oblika bolesti te u pacijenata sa sustavskom bolešću koja utječe na parodontitis. U pacijenata s akutnim ili rekurentnim parodontnim infekcijama, kao što su parodontni apsces, akutni nekrotično-ulcerozni gingivitis ili parodontitis (62) ili periimplantitisom (63), sustavska medikacija antibioticima stanje može poboljšati. Pacijentima sa stabilnim parodontitisom protumikrobno liječenje daje minimalno ili kratkotrajno poboljšanje.

Mikrobiološku raščlambu trebalo bi provesti po završetku konvencionalne mehaničke terapije kako bi se ispitala potreba za antibiotskim liječenjem, a trebala bi obuhvatiti i određivanje protumikrobne osjetljivosti na pojedine lijekove. Raščlambu bi valjalo ponoviti 1-3 mjeseca nakon uzimanja antibiotika kako bi se provjerila eliminacija ili izrazita supresija patogena, ali i ispitalo postojanje možebitne superinfekcije (23, 64, 65).

Mikrobiološki uzorci uzimaju se iz pojedinih ili više kombiniranih aktivnih džepova. Uzorak kom-

biniran iz više džepova daje bolji uvid u lepezu parodontnih patogena na koje treba djelovati protumikrobnom terapijom. Reprezentativni subgingivni uzorak dobivamo spajanjem uzoraka iz jednoga dubokog džepa koji krvari ili je gnojan, po svakom kvadrantu (66). Uzorke možemo uzeti sterilnom kiretom ili papirnatim štapićima, a uzorke valja odmah staviti u reducirani transportni medij (67).

Zaključak

Vrijednost sustavne upotrebe antibiotika u završavanju progresije bolesti ispitana je u mnogim studijama. Dokazano je da kao dodatak terapiji može u određenoj mjeri poboljšati ishod liječenja. Ozbiljne nuspojave kao što su razvoj rezistentnih mikroorganizama i porast oportunističkih mikroorganizama ne opravdavaju rutinsku uporabu antibiotika u liječenju adultnih, sporoprogredirajućih oblika bolesti. Sustavna antibiotska terapija indicirana je u slučajevima bolesti kod kojih se usprkos temeljito provedene mehaničke terapije nastavila parodontna destrukcija. U osoba iz visoko rizičnih skupina, poput oboljelih od agresivnih oblika parodontnih bolesti ili parodontitisa vezanih uz sustavsko stanje, indicirana je uporaba antibiotika kao dodatak struganju i poliranju korijena. Antibiotici nisu indicirani u liječenju kroničnoga gingivitis.

Literatura

1. HAFFAJEE AD, SOCRANSKY SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol* 2000; 5: 78-111.
2. SLOTS J, RAMS TE. Microbiology of periodontal disease. In: Slots J, Taubman MA, (eds.) *Contemporary oral microbiology and immunology*. St. Louis:CV Mosby Co, 1992: 425-43.
3. 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.
4. FERES M, HAFFAJEE AD, ALLARD K, SOCRANSKY SS. Change in subgingival microbial profiles in adult periodontitis subjects. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 597-609.
5. NIEMINEN A, SIREN E, WOLF J, ASIKAINEN S. Prognostic criteria for the efficiency of non-surgical periodontal therapy in advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 153-61.
6. RAMS TE, LISTGARTEN MA, SLOTS J. Utility of five major putative periodontal pathogens and selected clinical parameters to predict periodontal breakdown in patients on maintenance care. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 236-43.
7. PETERSILKA GJ, EHMKE B, FLEMMIG TF. Antimicrobial effects of mechanical debridement. *Periodontol* 2000; 28: 56-71.
8. SOCRANSKY SS, SMITH C, HAFFAJEE AD. Subgingival microbial profiles in refractory periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 260-8.
9. BRAGD L, DAHLEN G, WIKSTRÖM M, SLOTS J. The capability of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides gingivalis* and *Bacteroides intermedius* to indicate progressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 1997; 14: 95-9.
10. SERINO G, ROSLING B, RAMBERG P, HELLSTRÖM MK, SOCRANSKY SS, LINDHE J. The effect of systemic antibiotics in the treatment of patients with recurrent periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 411-8.
11. MOMBELLI A, SCHMID B, RUTAR A, LANG NP. Persistence patterns of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia/nigrescens* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* after mechanical therapy of periodontal disease. *J Periodontol* 2000; 17: 14-21.
12. MOMBELLI A, GMÜR R, GOBI C, LANG NP. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in adult periodontitis. II. Characterization of isolated strains and effect of mechanical periodontal treatment. *J Periodontol* 1994; 65: 827-34.
13. LAMONT RJ, JENKINSON HF. Subgingival colonization of *Porphyromonas gingivalis*. *Oral Microbiol Immunol* 2000; 15: 341-9.
14. BARBOSA FCB, MAYER MPA, SABA-CLAYFIE, CAI S. Subgingival occurrence and antimicrobial susceptibility of enteric rods and pseudomonads from Brazilian periodontitis patients. *Oral Microbiol Immunol* 2001; 16: 306-10.
15. DIBART S, SOCRANSKY SS, HAFFAJEE AD, LAI C-H. Detection of *Bacteroides forsythus* in epithelial cells from periodontal pockets. *J Dent Res* 1995; 74: 226.
16. FIVES-TAYLOR PM, MEYER DH, SRINIVASAN PK, MINTZ KP. Invasion of cultured epithelial cells by periodontal pathogens. *Am Soc Microbiol* 1994; 12: 57-68.
17. RUDNEY JD, CHEN R, SEDGEWICK GJ. Intracellular *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in buccal epithelial cells collected from human subjects. *Infect Immun* 2001; 69: 2700-7.
18. SANDROS J, PAPAPANOU P, DAHLEN G. *Porphyromonas gingivalis* invades oral epithelial cells *in vitro*. *J Periodont Res* 1993; 28: 219-26.
19. MÜLLER H-P, HEINECKE A, BORNEFF M, KIENCKE C, KNOPF A, POHL S. Eradication of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* from the oral cavity in adult periodontitis. *J Periodontal Res* 1998; 33: 49-58.
20. WALKER C, KARPINIA K. Rationale for use of antibiotics in periodontics. *J Periodontol* 2002; 73: 1188-96.
21. SOCRANSKY SS, HAFFAJEE A, DZINK JL. Relationship of subgingival microbial complexes to clinical features at the sampled sites. *J Clin Periodontol* 1988; 15: 440-4.

22. SOCRANSKY SS, HAFFAJEE A, DZINK JL, HILLMAN JD. Associations between microbial species in subgingival plaque samples. *Oral Microbiol Immunol* 1988; 3: 1-7.
23. SLOTS J. Primer for antimicrobial periodontal therapy. *J Periodontol* 2000; 35: 108-14.
24. BRATTON TA, JACKSON DC, NKUNGULA-HOWLETT T et al. Management of complex multi-space odontogenic infections. *J Tenn Dent Assoc* 2002; 82: 39-47.
25. KORNMANN KS, NEWMAN MG, MOORED J, SINGER RE. The influence of supragingival plaque control on clinical and microbial outcomes following the use of antibiotics for the treatment of periodontitis. *J Periodontol* 1994; 65: 848-54.
26. MOMBELLI A. The use of antibiotics in periodontal therapy. In: Lindhe J, (eds.) *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, 4th ed. Munksgaard: Blackwell 2003: 499-507.
27. KRITCHEVSKY B, SEGUIN P. The unity of spirochetoses in the mouth. *Dent Cosmos* 1924; 66: 511-20.
28. PRINZ H. A contribution to the history of Ementin. *Dent Cosmos* 1915; 57: 313-5.
29. SOCRANSKY SS, HAFFAJEE AD. Evidence of bacterial etiology: a historical perspective. *Periodontol* 2000 1994; 5: 7-25.
30. PAVIČIĆ MJAMP, VAN WINKELHOFF AJ, DUEQUE JH, STEURES RWR, DE GRAAFF J. Microbiological and clinical effects of metronidazole and amoxicillin in *Actinobacillus actinomycetemcomitans* associated periodontitis: A 2-year evaluation. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 107-12.
31. VAN WINKELHOFF AJ, VAN DER VELDEN U, CLEMENT M, DE GRAAF J. Intra-oral distribution of black-pigmented *Bacteroides* species in periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1988; 3: 83-5.
32. QUIRYNEN M, DE SOETE M, DIERICKX K, VAN STEENBERGHE D. The intraoral translocation of periodontopathogens jeopardises the outcome of periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 499-507.
33. 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: 761-71.
34. LORIAN V. Antibiotics in tissues. In: Lorian V, ed. *Antibiotics in laboratory medicine*. 2nd edn. Baltimore: Williams and Wilkins. 1986: 137-49.
35. MANSON JD, ELLEY BM. *Outline of Periodontics*, 4th ed. Oxford: Wright 2000; 240-62.
36. 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.
37. McCULLOCH CAG, BIREK P, OVERALL C, AITKEN S, LEE W, KULKARNI G. Randomised controlled trial of doxycycline in prevention of recurrent periodontitis in high risk patients: antimicrobial activity and collagenase inhibition. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 616-22.
38. RAMBERG P, ROSLING B, SERINO G, HELLSTRÖM MK, SOCRANSKY SS, LINDHE J. The long-term effect of systemic tetracycline used as an adjunct to non-surgical treatment of advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 446-52.
39. WALKER CB, GORDON JM, MAGNUSSON I, CLARK WB. A role for antibiotics in the treatment of refractory periodontitis. *J Periodontol* 1993; 64: 772-81.
40. MÜLLER HP, LANGE DE, MÜLLER RF. Failure of adjunctive minocycline-HCl to eliminate oral *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 498-504.
41. HELOVUO LB, HAKKARAINEN K, PAUNIO K. Changes in the prevalence of subgingival enteric rods, staphylococci and yeasts after treatment with penicillin and erythromycin. *Oral Microbiol Immunol* 1993; 8: 75-9.
42. SEFTON AM. Macrolides and changes in the oral flora. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11 (Suppl 1): 23-9.
43. FERES M, HAFFAJEE AD, GONCALVES C, ALLARD K, SOM S, SMITH C, GOODSON JM, SOCRANSKY SS. Systemic doxycycline administration in the treatment of periodontal infections. I. Effect on subgingival microbiota. *J Clin Periodontol* 1999; 26: 775-83.
44. CATON JG, CIANCIO SG, BLIEDEN TM et al. Treatment with subantimicrobial dose of doxycycline improves the efficacy of scaling and root planing in patients with adult periodontitis. *J Periodontol* 2000; 71: 521-32.
45. RYAN ME, GOLUB LM. Modulation of matrix metalloproteinase activities in periodontitis as a treatment strategy. *Periodontology* 2000 2000; 24: 226-38.
46. SHILOAH J, PATTERS MR, DEAN JW 3rd, TOLEDO G. The prevalence of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Bacteroides forsythus* in humans 1 year after 4 randomized treatment modalities. *J Periodontol* 1998; 69: 1364-72.
47. TONETTI MS, MOMBELLI A. Early onset periodontitis. In: Lindhe J, (eds.) *Clinical periodontology and implant dentistry*. Copenhagen: Munksgaard, 1998; 226-57.
48. MOMBELLI A. Antibiotics in periodontal therapy. In: Lindhe J, (eds.) *Clinical periodontology and implant dentistry*. Copenhagen: Munksgaard. 1998: 488-507.
49. EGUCHI T, SHIMIZU Y, FURUHATA K. Antibacterial activity of new quinolone and macrolide antibiotics against oral bacteria. *Kansenshogaku Zasshi* 2002; 76: 939-45.
50. SLOTS J, FEIK D, RAMS TE. *In vitro* antimicrobial sensitivity of enteric rods and *Pseudomonas* from advanced adult periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1999; 5: 298-301.
51. 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: 960-6.
52. 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.
53. MAGNUSSON I, LOW SB, McARTHUR WP, MARKS RG, WALKER CB, MARUNAİK J, TAYLOR M, PADGETT P, JUNG J, CLARK WB. Treatment of subjects with

- refractory periodontal disease. J Clin Periodontol 1994; 21: 628-37.
54. HAFFAJEE AD, DIBART S, KENT RL JR, 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: 618-27.
55. WALKER CB, GORDON JM. The effect of clindamycin on the microbiota associated with refractory periodontitis. J Periodontol 1990; 61: 692-8.
56. PAVIČIĆ MJAMP. Treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis: Studies into antimicrobial interactions and long-term microbiological and clinical effects. Doctoral thesis, Department of Oral microbiology ACTA (Academic Centre for dentistry Amsterdam) 1994; 133-46.
57. KLEINFELDER JW, MÜLLER RF, LANGE DE. Fluoroquinolones in the treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. J Periodontol 2000; 71: 202-8.
58. BUCHMANN R, MÜLLER RF, HEINECKE A, LANGE DE. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in destructive periodontal disease. Three-year follow up results. J Periodontol 2000; 71: 444-53.
59. BARONE A, SBORDONE L, RAMAGLIA L, CIAGLIA RN. Microbiota associated with refractory periodontitis. Prevalence and antibiotic susceptibility. Minerva Stomatol 1999; 48: 191-201.
60. HAFFAJEE AD, SOCRANSKY SS. Microbiological etiological agents of destructive periodontal disease. Periodontol 2000 1994; 5: 78-111.
61. AITKEN S, BIREK P, KULKARNI GV et al. Serial doxycycline and metronidazole in prevention of recurrent periodontitis in high-risk patients. J Periodontol 1992: 63-92.
62. CIANCIO SG. Systemic medications: clinical significance in periodontics. J Clin Periodontol 2002; 29: 17-21.
63. MOMBELLI A, LANG NP. Antimicrobial treatment of peri-implant infections. Clin Oral Impl Res 1992; 3: 162-7.
64. SLOTS J, CHEN C. The oral microflora and human periodontal disease. In: Tannock GW, (eds.) Medical importance of the normal microflora. London: Kluwer academic publishers. 1999: 101-27.
65. VAN WINKELHOFF AJ, WINKEL EG, SLOTS J. Microbiology in diagnosis and treatment planning in periodontics. J Parodontol Implantol. 1994; 13: 439-50.
66. MOMBELLI A, McNABB H, LANG NP. Black-pigmented gram-negative bacteria in periodontal disease. II. Screening strategies for detection of *P. gingivalis*. J Periodont Res 1991; 26: 308-13.
67. VAN STEENBERGEN TJM, PETIT MDA, TIJHOF CJ, VAN WINKELHOFF AJ, VAN DER VELDEN U, DE GRAAFF J. Survival in transport media of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia* in human subgingival samples. Oral Microbiol Immunol 1993; 8: 370-4.