

SUSTAVNA ANTIBIOTSKA TERAPIJA U PARODONTOLOGIJI

**Doc. dr. sc. Andrej Aurer
Ivan Puhar, dr. stom.**

*Zavod za parodontologiju
Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu*

Vrijednost sustavne upotrebe antibiotika u zaustavljanju parodontnih bolesti ispitana je u mnogobrojnim studijama. Glavni kandidati za antibiotsku terapiju jesu pacijenti kojima konvencionalnom mehaničkom terapijom nije zaustavljen razvoj bolesti. Dokazano je da kao dodatak uobičajenoj terapiji može poboljšati rezultat liječenja.

Gingivitis i parodontitis dvije su najčešće infektivne bolesti parodonta. Obje bolesti u osnovi su uzrokovane supragingivnim i subgingivnim mikrobnim plakom koji ima svojstva biofilma. Povećan udjel nekih vrsta mikroba u subgingivnome plaku povezan je s aktivnim destruktivnim parodontitisom. U potencijalne parodontne patogene ubrajamo: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Peptostreptococcus micros*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema denticola*, različite *Enterobacteriaceae*, enterokoke i stafilokoke. Uklanjanje ili prikladna supresija parodont-patogenih bakterija u subgingivnoj flori prijeko su potrebni za cijeljenje parodonta. Protumikrobna terapija u parodontologiji obuhvaća mehaničko uklanjanje naslaga s površina zuba, održavanje oralne higijene te lokalnu i sustavnu protumikrobnu kemoterapiju.

Upalne parodontne bolesti ponajprije se liječe supragingivnim i subgingivnim struganjem zahvaćenih površina zuba. Kliničko poboljšanje izravno je povezano s redukcijom ili uklanjanjem subgingivnoga patogenog plaka. Većina subgingivnih bakterija osjetljiva je na protumikrobni učinak mehaničke terapije. Mehaničko i kirurško liječenje, u kombinaciji s pravilnim održavanjem oralne higijene, u većine osoba može zaustaviti i spriječiti daljnji gubitak parodontnoga pričvrstka. Ipak, unatoč korektno provedenoj konvencionalnoj terapiji, u nekih pojedinaca nije moguće zaustaviti destruktiju parodonta. 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. Razlog tomu je sposobnost navedenih vrsta mikroba da invadiraju gingivne epitelne stanice i subepitelno vezivno tkivo. Ciljana protumikrobna terapija možda može suzbiti ili ukloniti preostale parodontne patogene te poslužiti kao dodatak konvencionalnoj mehaničkoj terapiji. Mikrobiološka analiza 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, tj. razlikovati bolesti parodonta na temelju mikrobioloških izolata. To je zapažanje u skladu sa suvremenom koncepcijom prema kojoj je parodontna bolest rezultat interakcije između mikroorganizama i različitih čimbenika domaćina. Prema tome isti mikroorganizam u dvjema osobama može uzrokovati različite kliničke znakove bolesti.

Koncepcija protumikrobne terapije

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

Sustavna antibiotska terapija u parodontologiji temelji se na postavci da specifične bakterijske vrste uzrokuju destruktiju parodonta i da je u parodontnome džepu moguće postići baktericidne ili bakteriostatske koncentracije antimikrobnih lijekova. U usporedbi s mehaničkom terapijom i lokalnom primjenom, sustavna upotreba antibiotika ima nekih prednosti. Serumom je moguće djelovati na mikroorganizme u području račvališta ili dna dubokoga parodontnog džepa, a možda i na bakterije koje postoje u epitelnom ili vezivnom tkivu gingive ili na bakterije koje su kolonizirale oralne sluznice ili ekstraoralna mjesta. Nedostatci antibiotske terapije mogu biti nepoželjne popratne pojave i neredovito uzimanje lijeka. Budući da ne postoji parodontitis uzrokovan jednim određenim patogenom, nije moguće ciljano rabiti određeni antibiotik radi uklanjanja jednog patogena. U najboljem slučaju antibiotici će suprimirati neke od bakterija u subgingivnoj flori kroz ograničeno razdoblje.

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 hidro-

klorid, minociklin i doksiciklin. U dvostruko slijepim kliničkim studijama, utvrđeno je 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. Mogući uzrok napretka bolesti jesu mikroorganizmi koje tetraciklin nije prikladno suprimirao, poput *A. actinomycetemcomitans*. Terapija tetraciklinima može uzrokovati pojave superinfekcije enterobakterijama, stafilokokima ili *Candidom albicans*. 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. Pri izboru tetraciklinskih pripravaka prednosti doksiciklina su što se uzima jedanput na dan, rijetke su mu gastrointestinalne nuspojave i normalna je apsorpcija kalcija. Osim protumikrobnoga djelovanja, doksiciklin djeluje i kao inhibitor kolagenaze i drugih matriksnih metaloproteinaza odgovornih za razaranje kolagena tijekom parodontne infekcije, te se njegova djelotvornost djelomice temelji na tome mehanizmu. Minociklin kao dodatak mehaničkoj terapiji nije uspio ukloniti *A. actinomycetemcomitans* u svih pacijenata, a bolest se ponovno pojavila u 25% ispitanika unatoč redovitim recall terminima svaka 3 mjeseca. 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.

Penicilini

Penicilini inhibiraju sintezu stanične stijenke bakterija, a protumikrobni spektar prirodnih penicilina je uzak. Amoksisicilin 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. Amoksisicilin u kombinaciji s klavulonskom kiselinom indiciran je u postojanju oralnih bakterija koje proizvode β -laktamazu.

Ciprofloksacin

Ubraja se u fluorkinolonsku skupinu, djelotvoran je liječenju parodontnih superinfekcija uzrokovanih enterobakterijama, pseudomonasima i stafilokokima. Klinički izolati *A. actinomycetemcomitans* vrlo su osjetljivi na ciprofloksacin. 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.

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 pokazalo je 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. Podatci iz kliničkih istraživanja podržavaju njegovu upotrebu kod uznapredovalih kroničnih ili agresivnih parodontitisa.

Klindamicin

Klindamicin je piranozidni antibiotik sličan makrolidima, a ima širok protumikrobni spektar. Učinkovitost klindamicina ispitana je u nekoliko kliničkih studija. 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 otpornost nekih sojeva *A. actinomycetemcomitans* i *P. gingivalis* na klindamicin. Zbog mogućnosti nastanka opasnih popratnih pojava i otpornosti 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 uporaba antibiotika

Subgingivna flora u parodontnim bolestima sadržava različite patogene bakterije. One mogu biti različito 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 sinergističnoga djelovanja i sprječavanje razvoja rezistentnih bakterija. Nedostaci takve terapije mogu se očitovati povećanim javljanjem nepoželjnih posljedica.

Metronidazol u kombinaciji s amoksisicilinom ili ciprofloksacinom uspješno je upotrijebljen u liječenju uznapredovala parodontitisa, osobito infekcije s *A. actinomycetemcomitans*. Metronidazol i amoksisicilin in vitro imaju sinergistično djelovanje na *A. actinomycetemcomitans*. Kombinacija metronidazola s amoksisicilinom ili amoksisicilinom s klavulonskom kiselinom može eliminirati *A. actinomycetemcomitans* i druge parodontne patogene iz pa-

rodontnih džepova, i to na barem 2 godine. Metronidazol i ciprofloksacin mogu povoljno djelovati kod mješovitih parodontnih infekcija kod kojih postoje anaerobi, *A. actinomycetemcomitans*, enterobakterije i pseudomonasi. Budući da ta kombinacija ne djeluje na većinu gram-pozitivnih fakultativnih anaeroba, može potaknuti naseljavanje džepa streptokokima koji nemaju izražen parodontopatogeni potencijal. Obećavajuće rezultate daje tvornički proizvedena kombinacija metronidazola i spiramicina pod nazivom Rodogyl. Iako nedovoljno istražen, in vitro testovi pokazali su da je Rodogyl učinkovit u uklanjanju parodontnih patogena, osobito *Bacteroides species* i anaerobnih spiroheta. Također, utvrđene su izrazito visoke koncentracije u gingivalnom tkivu i sulkusnoj tekućini.

Indikacije

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

Mikrobiološku analizu trebalo bi provesti nakon završetka konvencionalne mehaničke terapije kako bi se ispitala potreba za antibiotskim liječenjem, a trebala bi obuhvatiti i određivanje protumikrobne osjetljivosti na pojedine lijekove. Analizu bi valjalo ponoviti 1-3 mjeseca nakon uzimanja antibiotika kako bi se provjerila eliminacija ili izrazita supresija patogena, ali i ispitalo postojanje moguće superinfekcije. Mikrobiološki uzorci uzimaju se iz pojedinih ili više kombiniranih aktivnih džepova. Uzorak kombiniran 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. Uzorke možemo uzeti sterilnom kiretom ili papirnatom štapićima, a uzorke valja odmah staviti u reducirani transportni medij.

Zaključak

Sustavna antibiotska terapija indicirana je u slučajevima bolesti kod kojih se unatoč temeljito provedenoj mehaničkoj terapiji nastavila parodontna destrukcija. Ozbiljne popratne pojave kao što su razvoj rezistentnih mikroorganizama i porast oportunističkih mikroorganizama ne opravdavaju rutinsku uporabu antibiotika u liječenju kroničnih, sporoprogredirajućih oblika bolesti. U osoba iz visoko rizičnih skupina, poput oboljelih od agresivnih oblika parodontnih bolesti ili parodontitisa vezanih za sustavno stanje, indicirana je uporaba antibiotika kao dodatak struganju i poliranju korijena.

Literatura

1. HAFFAJEE, AD., SOCRANSKY, SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol* 2000 1994.; 5.: 78.-111.
2. 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.
3. PETERSILKA GJ, EHMKE B, FLEMMIG TF. Antimicrobial effects of mechanical debridement. *Periodontol* 2000. 2002.; 28.: 56.-71.
4. FIVES-TAYLOR PM, MEYER DH, SRINIVASAN PK, MINTZ KP. Invasion of cultured epithelial cells by periodontal pathogens. *Am Soc Microbiol* 1994.; 12: 57.-68.
5. WALKER, C, KARPINIA K. Rationale for use of antibiotics in periodontics. *J Periodontol* 2002.; 73.: 1188.-96.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. RYAN ME, GOLUB, LM. Modulation of matrix metalloproteinase activities in periodontitis as a treatment strategy. *Periodontology* 2000. 2000.; 24: 226.-38.
11. 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.
12. 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.
13. BARONE, A., SBORDONE, L., RAMAGLIA, L., CIAGLIA, RN. Microbiota associated with refractory periodontitis. Prevalence and antibiotic susceptibility. *Minerva Stomatol* 1999.; 48: 191.-201.
14. HAFFAJEE AD, SOCRANSKY SS. Microbiological etiological agents of destructive periodontal disease. *Periodontol* 2000 1994; 5: 78-111.
15. VAN WINKELHOFF AJ, WINKEL EG, SLOTS J. Microbiology in diagnosis and treatment planning in periodontics. *J Parodontol Implantol*. 1994; 13: 439-50.