**YAKINDOĞU ÜNİVERSİTESİ**

 **DİŞHEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

Prof.Dr.Atilla BERBEROĞLU

**PERİODONTAL TEDAVİDE KULLANILAN KEMOTERAPÖTİK AJANLAR**

Periodontal ceplerde 500’den fazla bakteri türü izole edilmiştir. Ancak bunların sadece birkaç türü periodontal lezyonlara neden olur. Periodontal açıdan en çok patojenite gösterenler Gr (-) anaerobik çubuklardır. Bunun yanı sıra patojen olan Gr (+) fakültatif ve anaerobik kok ve rotlar ve Gr (-) fakültatif rotlar da vardır. Birçok antibiyotik tüm bu patojenler üzerinde farklı şekillerde ve farklı derecelerde etki gösterir. Mekanik periodontal tedavi ile tüm supra ve subgingival bakteri kütlesi uzaklaştırılsa da, patojenlerin bir kısmı, periodontal dokuların içine işleyebilme yetenekleri veya periodontal aletlerin ulaşamayacağı yerlerde bulunmaları nedeniyle tedaviden etkilenmeyip subgingival bölgede kolonize olabilir ve hastalıkta nüks için risk oluşturabilirler.

Aslında, geride küçük miktarlarda olası perio-patojenlerin kalması dokularca tolere edilebilir. Ama mikroorganizmaların eliminasyonunda yetersizlik, tedavide başarısızlığa ve nükse yol açabilecek biyolojik bir etken olarak düşünülmelidir. Bu nedenle, antimikrobiyal ajanların periodontal tedaviye destek olarak kullanımı, mekanik işlemlerin etkilerini arttırabilir veya cerrahiye gereksinim duyan diş sayısını azaltabilir. Bu olgularda sistemik veya lokal olarak uygulanan antibiyotikler, günümüzde mekanik tedaviye destek olarak görülmekte ve kullanılmaktadır.

Kemoterapötik ajan, klinik tedavide fayda sağlama yeteneği olan aktif kimyasal bir maddeye denir. Kinik fayda antimikrobiyal işlev veya konak direncinin kuvvetlendirilmesi yönünde olabilir.

**Antibiyotikler**; mikroorganizmaları öldürebilme veya büyümelerini inhibe etme kapasitesine sahip, mikroorganizmaların bizzat ürettiği veya onlardan elde edilen maddelerdir.

Periodontal tedavide kullanılacak ideal bir antibiyotik;

* Allojenik ve nontoksik
* Spesifik
* Yan etkisi az
* Ucuz olmalıdır

Kemoterapötik ajanlar lokal veya sistemik olarak kullanılırlar.

***Lokal*** uygulamada; cep içerisinde direk olarak yüksek konsantrasyon elde edilir. Böylece, sistemik yan etkiye neden olmadan bakteri popülasyonunu azaltılır.

Mekanik tedavi ile istenilen sonuca varılamadığı durumlarda sistemik antibiyotik verilebilir.

Periodontolojide üç durumda antibiyotikler ***Sistemik*** olarak kullanılırlar.

* Akut periodontal hastalıklar
* Tek başına geleneksel mekanik tedaviye cevap vermeyen periodontal hastalıklar
* Sistemik hastalığı olan kişilerde profilaksi

Sistemik antibiyotikler topikal kullanılan antimikrobiyal ajanlara göre çeşitli avantajlara sahiptir. Seruma karıştıkları için derin cep tabanlarına, furkasyon bölgelerine ve gingival epitel ve bağ dokusuna ulaşabilirler. Keza, sistemik antibiyotikler oral mukoza ve diğer dokulardaki periodontal patojenleri de etkileme kapasitesine sahiptirler. Böylece, ağızdaki patojenleri elimine edip baskılarken, gelecekte periodontal ceplerde tekrar kolonize olmalarını ve rekkürensi de engellemiş olurlar. Ayrıca, hasta için sistemik antibiyotik tedavisi daha ucuz bir yöntemdir. Dezavantajları ise; İstenmeyen yan etkilerin oluşması ve rezistans geliştirmeleridir.

**Tetrasiklinler**

Bakteri ribozomlarının 30S alt ünitesine bağlanıp aminoasit t-RNA’nın bağlanmasını bloke ederek protein sentezini inhibe ederler. Bakteriostatik etkilidirler. En az selektif ve en geniş spektrumlu antibiyotiktirler. Son yıllarda yapılan araştırmalarda, tetrasiklinlerin antimikrobiyal özelliklerinin yanı sıra kollajen yapımını artıran ve kollajenaz enzimini inhibe ederek kollajen yıkımını azaltan etkilerinin de olduğu saptanmıştır. Özellikle agresif periodontitis tiplerinde baskın olan Aggregatibacter actionomycetemcomitans (Aa) üzerinde etkili olması ve/veya dişeti oluğu sıvısında en yüksek düzeyde bulunması gibi özellikleri nedeniyle periodontal tedavide yaygın olarak kullanılmaktadırlar. 1980’li yılların ikinci yarısından itibaren kollajen üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle de ön plana çıkmış, kronik periodontitisin cerrahi olmayan tedavisine yardımcı olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca, hastalıklı kök yüzeyini detoksifiye ettiğini gösteren araştırmalar da yayınlanmıştır. Daha sonra, kimyasal yapısı değiştirilerek özel tetrasiklin preparatları üretilmiştir. Diğer özellikleri ile birlikte toparlanıp özetlenecek olunursa;

1.Aa’ya etkilidir.

2.Antikollajenolitiktir, doku yıkımını önler.

3.Bakteriostatiktir, Gram(+)’lere etkilidir.

4.Hızlı üreyen bakterilere etkinliği daha fazladır.

5. Seruma göre dişeti oluğunda 2-10 kat daha fazla konsantrasyonda bulunur. (2-4μg/ml**)**

6.Yavaş salınım özelliği vardır.

7.Fibroblast ve bağ dokusu ataçmanını artırarak periodontal rejenerasyona katkıda bulunur.

8.Fosfolipaz A2 aktivitesini inhibe eder.

9.PMN’lerce üretilen reaktif oksijen ürünlerinin etkinliğini ortadan kaldırır.

10.Osteoklastların fonksiyonunu inhibe eder.

Semisentetik tetrasiklin grubu antibiyotiklerin periodontolojide kullanılan diğer uzun etkili üyeleri minosiklin ve doksisiklindir. Kullanımları sırasında dikkat edilecek nokta: Bunlar süt, yoğurt gibi besin ve antasit, antianemik ilaçlardaki +2 ve +3 değerlikli Ca, Fe, Zn, Al, Mg gibi metallerle şelat oluşturduklarından emilimleri azalır. Tetrasiklin ve oksitetrasiklin böbreklerden atılırken, minosiklin ve doksisiklin karaciğerde metabolizma edilir.

**Yan Etkileri**

* Gastro intersistial sistemde; bulantı, kusma, anoreksi, enterokolit,
* Süresi dolmuş preparatlarıyla Fanconi sendromu (sistinozis; renal tübüler fonksiyon bozukluğu) benzeri tablo
* Dişlerde ve kemiklerde disklorasyon ve gelişme bozuklukları, gebelerde ve 8 yaş altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır,
* Bebeklerde psödotümör serebri tablosu,
* Minosiklinle vestibüler bozukluklar,
* Doksisiklin hariç böbrek bozukluğu olanlarda kullanılmamalılar (azotemi),
* Fatal hepatorenal sendrom,
* Gebelerde ketoasidoz,
* Demeklosiklin ile fotosensitivite,
* Barsak florasını bozduklarından enterokolit, stomatit,

**İlaç etkileşimleri**

* Penisilinlerin etkisini azaltırlar,
* Karaciğer enzimini indükleyen ilaçlar özellikle doksisiklinin eliminasyonunu (yarılanma ömrünü)kısaltırlar.
* Güçlü diüretikler nefrotoksisitelerini arttırırlar
* Oral kontraseptiflerin etkilerini azaltırlar
* Oral antikoagülanların etkilerini potansiyalize ederler.

**Minosiklin**

*Streptomyces* *Rimosus*'tan elde edilen bir antibiyotik. Kimyevi yapısı bakımından sarı renkte bir sodyum tuzudur. Etki ettiği mikrobik saha bir hayli geniş: Gram (+) bakteriler, Gram (-) bakteriler, riketsiyalar, klamidyalar, mikroplazmalar. Kronik periodontitiste spiroketler ve motil çomaklar üzerine 3 ay süre ile etkili. Tetrasikline göre daha düşük yan etkisi var (Reversible vertigo). Dozaj: 2x1 200 mg/gün.

**Doksisiklin**

Minosiklin ile aynı spektruma sahip. Hastanın toleransı daha iyi. Dozaj: İlk gün 2x1 100mg, takip eden günler 1x1 100mg. Doksisiklin yeterli miktarda suyla alınmazsa veya alındıktan kısa süre sonra yatılırsa özofagusta mukozal irritasyona neden olabilir.

**Metronidazol**

Nitroimidazol türevidir. Bakterilerin DNA sentezi üzerine bakterisidal etki gösterir. Protozoa, *P.intermedia* ve *P*.*gingivalis*’e infeksiyonlara etkilidir. *Aa*’ya karşı diğer antibiyotiklerle kombine olarak kullanılmazsa etkili değildir. Gingivitis, NUG, kronik ve agresif periodontitis tedavisinde kullanılır. 250 mg oral yolla alındığında serum ve DOS da etkin konsantrasyona ulaşır.

**Penisilin**

Birçok ciddi enfeksiyonlarda kullanılan en yaygın antibiyotik grubudur. Doğal veya yarı sentetik olarak elde edilebilirler. Bakterisidal etkilidirler. Hastaların %10’u penisilinlere karşı alerjiktir.

β-laktamaz üreten mikroorganizmalara karşı etkisizdir. Bu nedenle amoksisilin + klavulanik asit kombinasyonu preparatlar üretilmiştir. Metronidazol + amoksisilin + klavulanik asit birlikte agresif periodontitiste kullanılır.

**Siprofloksazin**

GR negatif fakültatif ve bazı aneoroplar üzerinde etkilidir. Aa’ya duyarlıdır, metranidazol ile kombine kullanılabilir.

**Klindamisin**

Anaeroblara ve tetrasikline dirençli periodontitislerde kullanılır. Kolite neden olabilir, dikkatli olunmalıdır.

**Spiramisin**

Gram (+)’lere etkilidir. Gİ,Pİ,CD,DOS akışında olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.

**KOMBİNE ANTİBİYOTİK KULLANIMI**

Periodontal enfeksiyonlardan henüz tamamı aydınlatılamamış bir grup mikroorganizma tarafından oluşturulurlar. Bunlar anaerobik, mikroaerofilik, gram(-) ve gram (+) bakterilerden oluşan birçok türleri içerebilmektedir. Bu nedenle periodontal hastalıklara karşı etkili tek bir antibiyotik bulunmamaktadır. Seri halde veya kombine antibiyotik kullanımı yararlı olabilir. Dikkat edilmesi gereken en önemli husus: Bakteriostatik etkili antibiyotikler bakterisit etkili antibiyotikler ile beraber kullanılmaz. Metronidazol + Amoksisilin, Metronidazol + Augmentin, Metronidazol + Siprofloksasin kombinasyonları periodontal enfeksiyonlarda kullanılmaktadır.

**NONSTEROİDAL ANTİ-İNFLAMATUAR İLAÇLAR**

Filurbiprofen, ibuprofen, mefenamik asit, naproksen sodyum gibi ilaçların konağın immün yanıtında olumlu etkileri olduğu gösterildiğinden son zamanlarda periodontal hastalıkların tedavisi üzerindeki rolleri araştırılmaktadır.

**LOKAL UYGULAMALAR**

Sistemik olarak alınan antibiyotiklerin konsantrasyonları mikrobiyal biyofilm tabakası içine gömülmüş olan bakterileri ortadan kaldırmaya yetmemesi görüşü ve yüksek lokal konsantrasyonlar elde etmek amacıyla antimikrobiyal ajanların doğrudan ceplere tatbikleri düşünülmüştür. Lokal uygulamaların uzun süreli olmasını sağlamak için de yavaş salınım sağlayan sistemler geliştirilmiştir. Bu tip araçlar, enfekte olan bölgeye belirli bir süre antimikrobiyal ajan salınımı yaparak, tamamıyla elimine edilememiş biyofilm tabakasının içinde korunmakta olan bakterileri ortadan kaldırabilir. Ayrıca etkin ajanın doğrudan istenilen bölgeye uygulanabilmesi, sistemik olarak kullanılması mümkün olmayan antibiyotikleri kullanma imkanını sağlar. Kontrollü salınım yapan sistemler etken ilaç ve bu ilacın kontrollü salınımını yapan bir eleman içerirler. Periodontal cep içinde kullanılmak üzere çeşitli lokal salınım araçları geliştirilmiştir. Bu araçların bir kısmı rezorbe olmadığı halde biyolojik olarak ortamda eriyebilecek yapıdadır. Bir kısmında akış hızı kontrol edilebilir; Polimerize matriksler, polimer membranlar, monolitik matriksler, kaplı partiküller. Diyaliz tüpleri, fiber ve jel formundaki taşıyıcı sistemlerde akış hızının kontrolü mümkün değildir.

Etilen vinil asetat (EVA). %25 Tetrasiklin içerir. Dokuz günlük bir salınım süresi vardır. Siyanoakrilik bir yapıştırıcı ve profesyonel uygulama gerektirir. Uygulama zaman alıcı, zor ve ağrılıdır. Tedaviye dirençli lokalize bölgelerde ve konvansiyonel tedavi alması mümkün olmayan hastalarda kullanılabilir. Yine de elde edilen sonuçlar tartışmalıdır. Akrilik ve selüloz striplerin etki süreleri altı gün civarındadır klorheksidin ve metronidazol kullanılmıştır. Yüzde ikilik minosiklin içeren (Dentomycine- Periocline) ve %25’lik tetronidazol (Elyzol) Jeller piyasada bulunmaktadır.

Antibiyotiklerin lokal yolla (site spesifik) uygulanmalarının avantajları

* İlaç dozunu azaltır
* Tüm vücuda dağılmadan istenen bölgede yeterli konsantrasyonda kalır
* Sistemik yan etkileri azalır (Gastrik sorunlar gibi)
* Etkilenmiş alanların uzağındaki bölgelerde normal florayı değiştirmez
* Antibiyotiklere karşı direnç gelişimi daha zor
* Hasta tarafından kolayca kullanılabilir
* Oral hijyeni tam sağlayamayan mental ve fiziksel özürlülerde ve ortodontik aparey kullananlarda rahat ve uygun kullanım sağlar

Lokal antibiyotik uygulamasının dezavantajları

* Hastada aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşabilme riski
* Zaman alıcı bir işlem olması
* Pahalılığı
* Taşıyıcı sistemin doğru şekilde kullanılmaması sonucu dokulara zarar verebilme olasılığı
* Tedavi tamamlandıktan sonra taşıyıcı sistemin bölgeden tam olarak uzaklaştırılmasındaki güçlük (tedavi sonrasında enfeksiyon odağı oluşturma riski)

|  |
| --- |
| **PERİODONTAL HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE KULLANILAN ANTİBİYOTİKLER** |
| **Antibiyotik** | **Özellik** | **Sunum** | **Dozaj/Süre** |
| Amoxillin\*  | Geniş spektrum, sistemik kullanım  | 500 mg  | 3X1 / 8 gün  |
| Augmentin\*  | Penisilinaz enzimine dirençli, sistemik  | 1000 mg  | 2X1 / 8 gün  |
| Minocycline  | Geniş spektrum sistemik ve lokal  | 100-200 mg  | 1X1 / 21 gün  |
| Doxycycline  | Geniş spektrum sistemik ve lokal  | 100-200 mg  | 1X1 / 21 gün  |
| Tetracycline  | Geniş spektrum  | 250 mg | 3X1 / 8 gün |
| Cprofloxacin  | Gr (-) lere, sağlıklı flora oluşturma  | 5oo mg  | 2X1 / 8 gün  |
| Azithromiycin  | İltihap bölgesinde yoğunlaşma, sistemik  | 500 mg  | 1X1 / 4-7 gün  |
| Clindamycin  | Penisiline alerjiklerde, aneorobikler  | 300 mg  | 3X1 / 10 gün  |
| Metronidazole  | Aneorobik, sistemik ve lokal  | 250 mg, 500 mg  | 3X1 / , 2X1 8 gün  |
| **Kombinasyon**  |  |  |  |
| Metronidazole + Amoxillin Her birinden | 250 mg | 3X1 / 8 gün |
| Metronidazole + Cprofloxacin Her birinden | 500 mg | 2X1 / 8 gün |
| *\*Endikasyon*: Lokalize agresif periodontitis (LAP), generalize agresif periodontitis (GAP), sist. Hast. İlişkili periodontitis (SHP), Refraktory periodontitis (RP)\*\*Endikasyon: LAP, GAP, SHP, RP  |

