

# Antibiotici u liječenju parodontitisa

---

Šimunović-Erpušina, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:536183>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

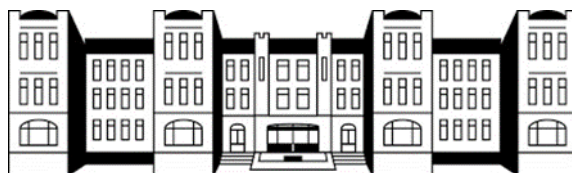
Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-04**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)

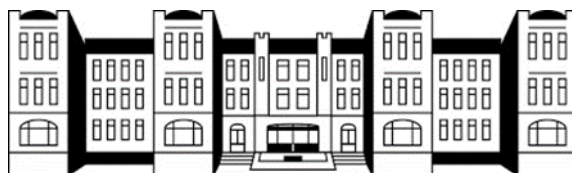




**SVEUČILIŠTE U RIJECI**  
**MEDICINSKI FAKULTET**  
**INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI**  
**SVEUČILIŠNI STUDIJ DENTALNE MEDICINE**

Marija Šimunović-Erpušina  
**ANTIBIOTICI U LIJEČENJU PARODONTITISA**  
**Diplomski rad**

**Rijeka, 2018**



**UNIVERSITY OF RIJEKA**

**MEDICAL FACULTY**

**INTEGRATED UNDERGRADUATE AND GRADUATE**

**UNIVERSITY STUDY OF DENTAL MEDICINE**

Marija Šimunović-Erpušina

**ANTIBIOTICS IN PERIODONTAL THERAPY**

**Graduate thesis**

**Rijeka, 2018**

Mentor rada: Doc.dr. sc. Jelena Prpić, dr. med.dent., specijalist parodontolog

Diplomski rad obranjen je dana \_\_\_\_\_ u Rijeci, na Medicinskom fakultetu Sveučilišta

u Rijeci, na Studiju dentalne medicine, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc. dr. sc. Jelena Prpić, dr. med.dent., specijalist parodontologije

2. Izv. prof. Irena Glažar, dr. med. dent., specijalist oralne patologije

3. Izv. prof. dr. sc. Alen Braut, dr. med.dent, specijalist dentalne patologije i endodoncije

Rad sadrži 49 stranica, 1 tablicu, 43 literaturnih navoda.

## KAZALO RADA

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. SVRHA RADA</b> .....	6
<b>3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU</b> .....	7
<b>3. 1. Sistemska antibiotska terapija parodontitisa</b> .....	7
3. 1. 1. Tetraciklini .....	7
3. 1. 1. 1. Djelovanje .....	7
3. 1. 1. 2. Farmakokinetika .....	7
3. 1. 1. 3. Interakcije .....	8
3. 1. 1. 4. Nuspojave .....	8
3. 1. 1. 5. Primjena u parodontologiji .....	9
3. 1. 2. Metronidazol .....	10
3. 1. 2. 1. Djelovanje .....	10
3. 1. 2. 2. Farmakokinetika .....	10
3. 1. 2. 3. Interakcije .....	11
3. 1. 2. 4. Nuspojave .....	11
3. 1. 2. 5. Primjena u parodontologiji .....	11
3. 1. 3. $\beta$ -laktamski antibiotici .....	12
3. 1. 3. 1. Djelovanje .....	12
3. 1. 3. 2. Farmakokinetika .....	12
3. 1. 3. 3. Interakcija .....	13
3. 1. 3. 4. Nuspojave .....	13
3. 1. 3. 5. Primjena u parodontologiji .....	14
3. 1. 4. Fluorokinoloni .....	15
3. 1. 4. 1. Djelovanje .....	15
3. 1. 4. 2. Farmakokinetika .....	15
3. 1. 4. 3. Interakcije .....	16
3. 1. 4. 4. Nuspojave .....	16
3. 1. 4. 5. Primjena u parodontologiji .....	17
3. 1. 5. Makrolidi .....	17
3. 1. 5. 1. Djelovanje .....	17
3. 1. 5. 2. Farmakokinetika .....	18
3. 1. 5. 3. Interakcije .....	19
3. 1. 5. 4. Nuspojave .....	19
3. 1. 5. 5. Primjena u parodontologiji .....	19

3. 1. 6. Klindamicin .....	20
3. 1. 6. 1. Djelovanje .....	20
3. 1. 6. 2. Farmakokinetika .....	20
3. 1. 6. 3. Interakcije .....	21
3. 1. 6. 4. Nuspojave .....	21
3. 1. 6. 5. Primjena u parodontologiji .....	21
<b>3. 2. Kombinirana i serijska antibiotska terapija .....</b>	<b>22</b>
<b>3. 3. Lokalna antibiotska terapija parodontitisa .....</b>	<b>24</b>
3. 3. 1. Subgingivni irigansi .....	24
3. 3. 2. Gelovi i masti .....	25
3. 3. 2. 1. Dentomycin® ili Periocline® .....	25
3. 3. 2. 2. Elyzol® .....	25
3. 3. 3. Filmovi .....	26
3. 3. 4. Vlakna .....	26
3. 3. 4. 1. Actisite® .....	26
3. 3. 4. 2. Periodontal Plus AB® .....	26
3. 3. 4. 3. Periocol® - TC .....	27
3. 3. 5. „In situ“ oblikujući implantati .....	27
3. 3. 6. Mikrokapsule .....	27
3. 3. 7. Nanočestice .....	28
<b>4. RASPRAVA .....</b>	<b>29</b>
<b>4. 1. Zbog čega je antibiotska terapija neučinkovita u liječenju parodontnih bolesti? .....</b>	<b>29</b>
<b>4. 2. Primjena sistemskih antibiotika .....</b>	<b>30</b>
<b>4. 3. Kada ne primijeniti antibiotsku terapiju? .....</b>	<b>33</b>
<b>4. 4. Lokalna antibiotska terapija – da ili ne .....</b>	<b>33</b>
<b>5. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>35</b>
<b>6. SAŽETAK .....</b>	<b>36</b>
<b>7. SUMMARY .....</b>	<b>37</b>
<b>8. LITERATURA .....</b>	<b>39</b>
<b>9. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>44</b>

## 1. UVOD

Parodontitis je kompleksna, upalna bolest kod koje abnormalni odgovor domaćina na prisutnost specifičnih patogenih bakterija uzrokuje destrukciju potpornih tkiva zuba. Također, može dovesti i do gubitka zuba (1-6). Bolest je multifaktorijalne etiologije, što znači da sama prisutnost mikroorganizama nije dovoljna da uzrokuje patološko stanje, već postoje i čimbenici koji utječu na pojavnost bolesti.

Rizik za razvoj parodontne bolesti većeg intenziteta dokumentirani su za čimbenike kao što su: muški spol, starija dob, te niski društveni i ekonomski status. Nadalje, neka sustavna stanja kao što je *diabetes mellitus* mogu pridonijeti povećanom riziku od parodontitisa. Pokazalo se da pacijenti sa slabijom metaboličkom kontrolom imaju povećan gubitak pričvrstka i kosti u odnosu na one s dobrom kontrolom. Isto tako, dugotrajni dijabetes i rani početak bolesti doprinose povećanju rizika. Prisutnost specifičnih bakterija u gingivnom plaku kao što se *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* i *Prevotella intermedia* povećavaju rizik za razvoj parodontitisa. Kod različitih populacijskih skupina mogu biti važni različiti čimbenici, pa tako, rasa ili dob imaju važnu ulogu. Pušenje duhana predstavlja značajan rizik za teški oblik bolesti parodonta. Uzrokuje progresiju bolesti i do dva puta brže u odnosu na nepušače, dok prestanak pušenja znatno usporava gubitak kosti. Imunološka kompetencija domaćina također je važna u nastanku parodontne bolesti. Kod istraživanja učestalosti pojavnosti bolesti kod pacijenata s HIV-om, pokazalo se da osobe koje nisu na terapiji retrovirusnim lijekovima pet puta češće obolijevaju od parodontne bolesti u odnosu na liječene pacijente. Nadalje, sve više se istražuje utjecaj drugih faktora: osteopenija/osteoporoza, pogotovo ona izazvana nadomjesnom hormonskom terapijom kod postmenopauzalnih žena, te psihosocijalni stres i način nošenja sa životnim situacijama (1).

Bakterije u usnoj šupljini formiraju dentobakterijski plak, koji ima značajke biofilma. Biofilm se sastoji od jedne ili više skupina bakterija koje su, pomoću fimbrija ili fibrila,

pričvršćene za čvrstu podlogu i uložene u matriks. Matriks ili glikokaliks se sastoji uglavnom od vode i vodenih otopina te je zaslužan za održavanje integriteta biofilma, sprječavanje isušivanja i napada štetnih tvari. Unutar matriksa, postoje praznine ili vodeni kanali koje služe za prijenos tvari kroz biofilm. Bakterijske vrste unutar biofilma imaju sposobnost zaštite od suparničkih mikroorganizama, mehanizama obrane domaćina te od tvari u okolini koje potencijalno mogu biti toksične ili smrtonosne. Također, mogu stvarati različite enzime:  $\beta$ -laktamaze, katalaze, superoksid dismutaze, koji se otpuštaju u matriks te stvaraju neprobojnu zaštitu od antibiotika i oksidirajućih iona koje stvaraju fagociti. Stvaranjem elastaza ili celulaza koje se otpuštaju u matriks izazivaju oštećenje tkiva. Biofilmovi omogućavaju uzimanje hranjivih tvari i procesiranje, križno hranjenje, odnosno sposobnost da jedna vrsta osigurava hranu drugoj, odstranjivanje štetnih tvari metabolizma i razvoj odgovarajuće fizičko-kemijske okoline. Jedna od značajki biofilma je i sposobnost bakterija unutar biofilma da međusobno komuniciraju. Nakupljanjem signalnih molekula, uzrokuju regulaciju ekspresije specifičnih gena (1, 7).

Bakterije unutar biofilma su povezane tako da formiraju šest bakterijskih kompleksa. *Actinomyces* vrste čine poseban kompleks. Postoji nadalje žuti kompleks koji čine članovi roda *Streptococcus*. *Capnocytophaga* vrste, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* serotipa a, *Eikenella corrodens* i *Campylobacter concisus* čine zeleni kompleks, a *Veillonella parvula* i *Actinomyces odontolyticus* čine ljubičasti kompleks. Navedene su skupine rani kolonizatori površine zuba, te njihov rast prethodi naseljavanju Gram-negativnih vrsta, koje čine narančasti i crveni kompleks za koje se smatra da su glavni uzročnici parodontnih bolesti. Narančasti kompleks čine *Campylobacter gracilis*, *Campylobacter rectus*, *Campylobacter showae*, *Eubacterium nodatum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium periodonticum*, *Peptostreptococcus micros*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, te *Streptococcus*



*constellatus*. Crveni kompleks se sastoji od *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* (1).

Liječenje parodontne bolesti obuhvaća eliminaciju, odnosno supresiju parodontnih patogena u subgingivnoj mikroflori (8). Provodi se mehaničkim čišćenjem debridmana površine korijena zuba, adekvatnom oralnom higijenom te antibiotskom kemoterapijom (2-6, 8, 9).

Antibiotici su lijekovi koji se koriste u kemoterapiji bakterijskih infekcija. Premda ta granica nije oštra, dijele se na bakteriostatike i baktericide. Naime, neki antibiotski lijekovi u manjim koncentracijama su bakteriostatici, a u velikim baktericidi. Istodobna primjena baktericidnog i bakteriostatskog antibiotika može uzrokovati antagonističko međudjelovanje koje se najčešće očituje kao gubitak aktivnosti aktivnijeg (baktericidnog) antibiotika.

Ciljna mjesta djelovanja antibiotika mogu biti:

1. Stanična stijenka bakterije. Penicilini, cefalosporini, bacitracin i vankomicin ometaju ugradnju peptidoglikanske mrežice, koja je dio stijenke bakterije. Stijenka ne može održavati osmotski gradijent prema okolini i dolazi do njenog puknuća.
2. Inhibicija sinteze bjelančevina. Tetraciklini, kloramfenikol, eritromicin, linkomicin, klindamicin i aminoglikozidi ometaju sintezu peptidnih lanaca u ribosomima.
3. Poremećaj propusnosti stanične membrane. Polimiksini čine staničnu membranu neselektivno propusnom te uzrokuju gubitak vitalnih metabolita stanice.
4. Inhibicija nukleinskih kiselina. Rifampicin i metronidazol zaustavljaju sintezu DNA i mRNA te onemogućuju gensku transkripciju.
5. Utjecaj na intermedijarni metabolizam. Sulfonamidi i trimetoprim djeluju kao kompetitivni antagonisti staničnih metabolita.

Antibiotski lijekovi mogu imati široki ili uski spektar djelovanja na Gram-pozitivne i Gram-negativne bakterije (10, 11). Prednost ima odabir lijeka užeg spektra djelovanja zbog djelotvornosti takvog lijeka na točno određenog uzročnika bolesti. Također, antibiotici užeg spektra djelovanja manje utječu na bakterijsku floru sluznica, smanjujući opasnost od nastanka superinfekcija (10).

Antibiotsko liječenje može biti inicijalno ili empirijsko, kada terapija djeluje na pretpostavljenog uzročnika, te ciljano ili specifično liječenje kada je poznata osjetljivost mikroorganizma i etiologija bolesti (7).

Također, njihova primjena može biti sistemska i lokalna. Opravdanost upotrebe sistemskih antibiotika je smanjenje količine bakterija kako bi se omogućilo razrješavanje upale parodontnih tkiva (8, 12). Unatoč dobro provedenoj mehaničkoj terapiji, u nekih pacijenata nije moguće zaustaviti progresiju bolesti, odnosno, mehaničkom terapijom nije moguće učinkovito ukloniti određene bakterijske vrste, zbog njihove mogućnosti invazije gingivalnih epitelnih stanica i subepitelnog spojnog tkiva. Također, imaju mogućnost rekolonizacije površine zuba iz mjesta koje se ponašaju kao bakterijski rezervoari, kao što su jezik, tonzile, oralna sluznica (2, 8, 12). Stoga, prednost antibiotske terapije u odnosu na druge mogućnosti je mijenjanje kompleksnosti i patogenosti mikroorganizama u usnoj šupljini (13). Lokalni antibiotici bi se trebali primjenjivati kada postoje mjesta gdje još perzistira upala parodontnih tkiva te u slučajevima gdje kirurška terapija nije izvediva, poželjna ili prihvatljiva za pacijenta (3).

Prema kemijskoj strukturi antibiotici ili antimikrobni (metronidazol) se dijele na:

<b>Sulfonamidi</b>	Sulfametoksazol+trimetoprim Sulfasalazin	
<b>β-laktami</b>	Penicilin	Topljivi ili kristalini penicilini Penicilini produljena djelovanja Bipenicilini Oralni penicilini
	Polusintetski penicilini	Penicilini otporni na β-laktamazu Penicilini proširena spektra djelovanja Aminopenicilini Amidopenicilini Karboksipenicilini Ureidopenicilini
	Cefalosporini	Četiri generacije
	Monobaktami	Aztreonam
	Karbapenemi	Imipenem
<b>Aminoglikozidni antibiotici</b>	Streptomycin, Amikacin, Dibekacin, Netilmicin, Tobramicin	
<b>Tetraciklini</b>	Doksaciklin	
<b>Kloramfenikol</b>		
<b>Makrolidi</b>	Eritromicin, Azitromicin, Klaritromicin, Telitromicin	
<b>Makrolidima slični:</b>	Klindamicin, Linkomicin	
<b>Metronidazol</b>		
<b>Polipeptidi i ostali</b>	Bacitracin, Polimiksini, Vankomicin, Teikoplanin, Linezolid, Heksetidin	

(10).

Idealni antibiotik za liječenje parodontne bolesti bi trebao imati sljedeća svojstva: ciljano djelovanje na parodontne patogene, biokompatibilnost, netoksičnost, učinkovitost kao monoterapija, da se ne upotrebljava se kao terapija drugih bolesti, te bi konačno trebao biti jeftin. Uglavnom se primjenjuju: tetraciklini, metronidazol, β-laktamski antibiotici, fluorokinoloni, makrolidi, i klindamicin. U nekim slučajevima, neophodna je kombinacija lijekova da bi se eliminirali svi parodontni patogeni (14).

## **2. SVRHA RADA**

Svrha ovog rada je dati pregled antibiotika koji se koriste u liječenju parodontne bolesti, kao i opravdanost antibiotske terapije s obzirom na sve veću pojavnost bakterijske rezistencije prema tim lijekovima.

### 3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

#### 3. 1. Sistemska antibiotska terapija parodontitisa

##### 3. 1. 1. Tetraciklini

Tetraciklini su skupina bakteriostatskih antibiotika širokog spektra (10,15). Prvu generaciju čine tetraciklin, 7-klortetraciklin i oksitetraciklin. Metaciklin, doksiciklin i minociklin predstavljaju drugu generaciju. Treću generaciju čini tigeciklin, a omadaciklin i eravaciklin su četvrta generacija struktura molekule tetraciklina, te se trenutno nalaze u trećoj fazi kliničkog ispitivanja (16).

##### 3. 1. 1. 1. Djelovanje

Djelotvorni su protiv većine Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija, uključujući *Bacillus anthracis*, *Actinomyces*, *Clostridium* i *Listeria spp.* Također, djeluju i kod infekcija *Rickettsia*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Nocardia* i *Spirochaetae*. Reverzibilno inhibiraju sintezu proteina vežući se za 30S i 50S podjedinicu bakterijskog ribosoma te tako zaustavljaju elongaciju peptidnog lanca (10, 15). 6-deoksi-6-demetiltetraciklin predstavlja najmanju jedinicu molekule tetraciklina koja je odgovorna za farmakološko djelovanje, odnosno za inhibiciju ribosoma (16).

##### 3. 1. 1. 2. Farmakokinetika

Nakon oralne primjene, apsorpcija tetraciklina se događa u gornjem dijelu tankog crijeva. Dio ostaje u lumenu crijeva, utječe na sastav crijevne flore, te se izlučuje fecesom. Apsorpciju otežava stvaranje netopljivih kelata zbog prisutnosti hrane u želucu, te prisutnost dvovalentnih kationa ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ),  $\text{Al}^{3+}$  te mliječnih proizvoda. Lužnati pH, također, smanjuje apsorpciju tetraciklina (15).

Vežu se za serumske proteine i dobro se raspodjeljuju u sva tkiva i tjelesne tekućine, osim u cerebrospinalni likvor. Tetraciklini prolaze kroz placentu, dopiru do fetusa te se izlučuju u mlijeku.

Dijelom se izlučuju putem žuči gdje je koncentracija deset puta veća nego ona u serumu. Dio lijeka dospjeva u enterohepatičku cirkulaciju i doprinosi održavanju serumske koncentracije. 10% do 50% apsorbirane doze se izlučuje bubregom. Doksiciklin i tigeciklin se ne odstranjuju bubrežnim mehanizmima te ne zahtijevaju prilagodbu doze u bubrežnom zatajenju. 10% do 50% se izlučuje fecesom (10, 15).

### 3. 1. 1. 3. Interakcije

Tetraciklini se ne bi trebali kombinirati s baktericidnim antibioticima. Ioni kalcija, magnezija, željeza i aluminija stvaraju s tetraciklinima netopljive kelatne spojeve koji se ne mogu apsorbirati. U kombinaciji s općim anestetikom metoksifluranom povećava se nefrotoksičnost. Karbamazepin, fenitoin, barbiturati i kronični unos alkohola induciraju jetrene enzime koji metaboliziraju lijek, te skraćuju poluvrijeme eliminacije lijeka. Tetraciklini povećavaju učinak antikoagulansa te povećavaju brzinu i stupanj apsorpcije digoksina (10, 15).

### 3. 1. 1. 4. Nuspojave

Osim reakcije preosjetljivosti, koje su rijetke, mogu se pojaviti nuspojave koje su posljedica toksičnosti lijeka ili utjecaja lijeka na mikrobnu floru (10, 15).

Kao posljedica iritacije probavnog sustava, javlja se mučnina, povraćanje i proljev. Također, dolazi do promjene crijevne flore supresijom osjetljivih koliformnih bakterija i prekomjernog rasta otpornih koliformnih bakterija, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Staphylococcus*, *Clostridium* i *Candida*. Posljedično se javljaju probavne smetnje, analni svrbež, vaginalna ili oralna kandidijaza ili enterokolitis, koji može rezultirati i smrću (10, 15).

Ordiniranjem tetraciklina kod trudnica ili male djece, dolazi do njegovog odlaganja u kosti i zube, zbog afiniteta tetraciklina prema kalciju. Odlaganjem u zube uzrokuju tamno-žute do smeđe diskoloracije i hipoplaziju cakline. Zbog toga je kontraindicirana primjena tetraciklina u trudnih žena, kao i u djece mlađe od 8 godina (10, 15).

Također, može doći do oštećenja jetrene funkcije, posebno pri intravenskoj primjeni velikih doza, trudnoći i kod preegzistirajuće jetrene bolesti. Dok, kod istovremene primjene tetraciklina i diuretika može doći do zadržavanja dušika, zbog oštećenja bubrega. Osim doksiciklina, tetraciklini, kod bubrežnih bolesnika, se mogu akumulirati do toksičnih vrijednosti.

Intravenskom primjenom tetraciklina može doći do venske tromboze, dok se intramuskularna primjena se izbjegava zbog bolne lokalne iritacije. Sistemska primjena tetraciklina može uzrokovati osjetljivost na sunčanu svjetlost ili ultraljubičasto zračenje, a pri primjeni doksiciklina u dozama višim od 100 mg, te minociklina u dozama od 200- 400 mg na dan mogu se pojaviti omaglica, vrtoglavica, mučnina i povraćanje (15).

### 3. 1. 1. 5. Primjena u parodontologiji

Rams i Keyes (17) i McCulloch i sur. (18), u dvostruko slijepim kliničkim istraživanjima su pokazali da uzimanje tetraciklina smanjuje dubinu sondiranog džepa. Također su pokazali da rizik pojavljivanja parodontne bolesti nakon 7 mjeseci se smanjio za 48%, a destrukcija se nije zaustavila u oko jedne trećine pacijenata. Neka istraživanja pokazuju da tetraciklini nedovoljno suprimiraju *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, iako imaju sposobnost koncentriranja u parodontalnim tkivima, te da to dovodi do daljne progresije bolesti. (8, 19). Druga istraživanja ipak pokazuju da je učinkovit u liječenju agresivnog parodontitisa (10, 14). To se objašnjava prisutnošću serotipova *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* koji su osjetljivi na djelovanje tetraciklina i takvi bakterijski serotipovi su prisutni u Sjevernoj Americi. Serotipovi koji su prisutni u Europi pokazuju rezistenciju prema tetraciklinima (8). Preporučena

doza tetraciklina je 250 mg, 4 puta na dan kroz 14 dana (8, 12, 14) ili doksiciklina 200 mg, jedan put na dan kroz 8 dana (12).

Osim antibiotskog djelovanja, djeluju i na modulaciju domaćinova odgovora. Naime, inaktivacijom matriks-metaloproteinaza, inhibiraju kolagenolitičku aktivnost i to pri dozama koje su niže od onih koje su potrebne za antibakterijski učinak. U tu svrhu se najčešće koristi doksiciklin u subantimikrobnoj dozi i to u liječenju kroničnog parodontitisa (20). Uz mehaničku instrumentaciju, dolazi do značajnog smanjenja dubine sondiranja i povećanja razine kliničkog pričvrstka u odnosu na samostalnu ne-kiruršku parodontnu terapiju (8, 14, 19). Nadalje, lijek se veže za zubnu strukturu, inhibira osteoklastičnu aktivnost i stimulira osteoblastičnu aktivnost. Prema tome, smanjuje se gubitak kosti i stimulira koštana regeneracija (21). Istovremeno, nema pojave rezistencije ili promjene u normalnoj parodontalnoj mikroflori (8). Preporučena doza za taj učinak je 100 mg dva puta prvi dan, a nakon toga 100 mg jednom na dan kroz 21 dan (2, 14). Drugi terapijski režim je 20-30 mg tijekom 6-9 mjeseci (8).

### 3. 1. 2. Metronidazol

#### 3. 1. 2. 1. Djelovanje

Metronidazol je sintetički nitroimidazolol. Najprije se koristio kao antiprotozoik, a kasnije se utvrdilo da je jako djelotvoran pri bakterijskim infekcijama. Ima baktericidno djelovanje. Djeluje protiv anaerobnih bakterija, uključujući i Gram-negativne sojeve. Također, djeluje i na *Spirochaete*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, sojeve *Helicobacter* i protozoe (8, 10, 15). Veže se za bakterijsku DNK te sprječava sintezu nukleinskih kiselina (8, 10).

#### 3. 1. 2. 2. Farmakokinetika

Metronidazol se dobro apsorbira nakon oralne primjene, ali se primjenjuje i rektalno i intravenski. Jednostavnom difuzijom se raspodjeljuje po tjelesnim tekućinama i tkivima, uključujući cerebro-spinalni likvor, slinu, te prelazi placentnu barijeru. Za proteine plazme



veže se 10-20% lijeka , a u jetri se odvija biotransformacija u proizvode oksidacije i konjugate s glukuronskom kiselinom. Većina lijeka se izlučuje urinom. Kod pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre eliminacija metronidazola je usporena (10, 15).

### 3. 1. 2. 3. Interakcije

Istodobna primjena metronidazola i antikoagulantnih lijekova produljuje protrombinsko vrijeme. Barbiturati i fenitoin smanjuju antimikrobni učinak metronidazola. Cimetidin, antagonist histaminskih receptora H<sub>2</sub>, smanjuje klirens metronidazola. Metronidazol ima učinak koji je sličan disulfiramu, tj. inhibira alkohol-dehidrogenazu. Uz istodobnu primjenu alkohola dolazi do mučnine, povraćanja, glavobolje, grčeva. Tijekom primjene litija i metronidazola, potenciraju se štetni učinci litija (10, 15).

### 3. 1. 2. 4. Nuspojave

Nuspojave koje se javljaju nakon uzimanja metronidazola su posljedica štetnog djelovanja na probavni sustav, pa se tako javljaju: mučnina, povraćanje, proljev, stomatitis, crni dlakavi jezik, metalni okus u ustima, suha usta. Također, javlja se glavobolja, vrtoglavica. Rijetko se javljaju teži učinci na središnji živčani sustav: ataksija, encefalopatija, konvulzije. Javljaju se alergijske reakcije s osipom, urtikarijom ili angioedemom. Mogu se pojaviti i nesanica, slabost, omaglica, kandidijaza sluznice, dizurija, tamna mokraća, parestezije, neutropenija. Opisana je i hepatotoksičnost, te se kod pacijenata s oštećenjem jetrene funkcije, ali i bubrežne funkcije, treba prilagoditi doza (10, 15).

### 3. 1. 2. 5. Primjena u parodontologiji

S obzirom na to da je učinkovit protiv anaeroba, kao što su *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, ali i vrsta *Spirochaete*, koristi se u liječenju nekrotizirajuće parodontne bolesti i parodontnog apscesa. Nije antibiotik izbora pri infekcijama *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* i terapiji agresivnog parodontitisa (8, 14). Preporučena doza je 250 mg

tri puta na dan tijekom 7-10 dana (12). Drugi terapijski režim je 400 mg tri puta dnevno kroz 8 dana (2).

### 3. 1. 3. $\beta$ -laktamski antibiotici

Skupina antibiotičkih lijekova koji sadrže  $\beta$ -laktamski prsten u svojoj strukturi nazivaju se  $\beta$ -laktamski antibiotici (10). Ta velika skupina lijekova obuhvaća peniciline, cefalosporine, monobaktame i peneme (10, 15).

U parodontologiji, za liječenje parodontne bolesti, se najčešće koriste penicilini proširenog spektra djelovanja. U prvom redu tu su aminopenicilini: amoksicilin i kombinacija amoksicilina i klavulanske kiseline (8). Amoksicilin i klavulanska kiselina se koriste u infekcijama gdje uzročnici produciraju  $\beta$ -laktamazu za koju veže klavulanska kiselina i štiti penicilin (10). Također, koristi se i fenoksimetilpenicilin ili penicilin V (3).

#### 3. 1. 3. 1. Djelovanje

Penicilini blokiraju bakterijsku transpeptidazu (10). Tako ometaju reakciju transpeptidacije tijekom sinteze stanične stijenke. Stanična stijenka je vanjski sloj koji u potpunosti obavija citoplazmatsku membranu. Odgovorna je za oblik bakterijske stanice i štiti stanicu od štetnih vanjskih utjecaja kao što je visoki osmotski tlak. Građena je od peptidoglikana, odnosno, ukriženo isprepletenih polimera polisaharida i polipeptida (mureina i mukopeptida). Interferencijom penicilina, onemogućuje se vezivanje peptidoglikana te dolazi do gubitka čvrstoće bakterijske stanice (15). Stanica ne može održavati osmotski gradijent prema okolini i dolazi do njenog pucanja. Penicilini su baktericidi i najdjelotvorniji su u fazi aktivnog rasta bakterijske stanice i sinteze stanične stijenke (10, 15).

#### 3. 1. 3. 2. Farmakokinetika

Penicilin V spada u skupinu oralnih penicilina i ima nisku bioraspoloživost (15).

Ampicilin i njegov strukturni analog, amoksicilin pripadaju aminopenicilinskoj skupini. Primjenjuju se *per os*, stabilni su u kiselom mediju i dobro se apsorbiraju. Kod većine oralnih penicilina, hrana smanjuje njihovu apsorpciju, ali to nije slučaj i kod amoksicilina (15). Nakon apsorpcije, u većini tkiva se postižu iste koncentracije kao i u serumu. Nešto niže koncentracije se nalaze u očnoj, perikardijalnoj i peritonealnoj tekućini (10, 15). Također, žlijezde, živci, koštana srž, skeletni mišići i srčani mišić sadržavaju male količine lijeka (10). Teško prolazi u likvor, ali kod akutnih upala, kao što je to bakterijski meningitis, postiže terapijsku koncentraciju (10, 15). Izlučuje se u slini i mlijeku. Lako prelazi u fetalni krvotok. Penicilinski antibiotici se uglavnom izlučuju bubrezima, a mali postotak lijeka se izlučuje drugim putovima, na primjer, žuči. Potrebna je prilagodba doznog intervala lijeka (10, 15).

### 3. 1. 3. 3. Interakcija

Istovremeno korištenje penicilina i probenicida, lijeka koji se koristi za liječenje gihta, usporava izlučivanje penicilina. Velike doze penicilina usporavaju izlučivanje metotreksata, interferirajući s renalnom tubularnom sekrecijom. Kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji dolazi do produljenja protrobinskog vremena (10, 15).

### 3. 1. 3. 4. Nuspojave

Čak i ako se ordiniraju u visokim koncentracijama, penicilini su netoksični za čovjeka. Razlog tome je ciljno mjesto djelovanja samog antibiotika. Stanična stijenka je građena od ukriženo povezanih mukopeptida mureina, karakteristične za bakterijsku stanicu, koje nema u organizmu čovjeka (10).

Neželjeni učinci mogu se pojaviti za vrijeme ili nakon terapije penicilina i posljedica su prevelikih doza. Tijekom intramuskularne primjene injekcije velike koncentracije može doći do boli na mjestu primjene, a ako se primjenjuje intravenski u istu krvnu žilu duže vrijeme, dolazi do flebitisa ili tromboflebitisa. Oralna primjena penicilina dovodi do gastroenteroloških tegoba, a pri dugotrajnoj primjeni velikih doza, može doći do neutropenije.

Primjenom ampicilina ili amoksicilina, može doći do pojave nealergijskog osipa te je ta neželjena pojava najčešće povezana s neopravdanom primjenom aminopenicilina u virusnim bolestima (10, 15). Također, ampicilin može uzrokovati pseudomembranozni kolitis. Primjenom penicilina mogu se pojaviti sekundarne gljivične infekcije.

Kod pacijenata sa zatajenjem bubrega, visoke doze penicilina mogu izazvati epileptične napade (15).

Najveći broj nuspojava vezan je za preosjetljivost na penicilin. Između svih penicilina postoji ukrižena alergijska reakcija. Antigensku determinantu čine razgradni produkti penicilina, peniciloińska kiselina i produkti alkalne hidrolize, koji se vežu za bjelančevine domaćina (10, 15).

Alergijska reakcija se može pojaviti kao rana i kasna reakcija preosjetljivosti. Rana reakcija se pojavljuje odmah pa do jedan sat nakon aplikacije. Javlja se kod osoba koje su već ranije bile u kontaktu s penicilinom i imaju stvorena protutijela. Mogu se pojaviti blagi simptomi kao što su lupanje srca, vrtoglavica, znojenje, ali nerijetko dolazi i do teških simptoma angioedema ili anafilaktičkog šoka. Kasne reakcije se pojavljuju 5-14 dana nakon terapije penicilinom i ne ovisi o prethodnom kontaktu s lijekom. Očituju se pojavom eritematoznih i urtikarijskih promjena, morbiliformnog egzantema, ili kao *erythema nodosum* ili purpura. Može se pojaviti i u obliku serumske bolesti s urtikarijama, povišenom temperaturom, poliadenopatijom i oteklinama zglobova (10).

### 3. 1. 3. 5. Primjena u parodontologiji

Amoksicilin ima proširen antimikrobni spektar. U parodontologiji se upotrebljava zbog visoke osjetljivosti subgingivnih bakterijskih vrsta: *Peptostreptococcus micros* i *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* u slučajevima akutnih infekcija kao što su

lokalizirane i generalizirane forme agresivnog parodontitisa (8, 14). Preporučena doza je 500 mg tri puta dnevno tijekom 8 dana (2, 14).

Amoksicilin u kombinaciji s klavulanskom kiselinom je indiciran u slučajevima prisutnosti oralnih bakterija koje su sposobne producirati  $\beta$ -laktamazu (8). Koristi se u terapiji kroničnog i agresivnog parodontitisa (12). U Republici Hrvatskoj je dostupan u količini od 875 mg + 125 mg klavulanske kiseline i dolazi u obliku filmom obloženih tableta od 1 g. Primjenjuje se 2 puta dnevno, 7 dana (22, 23).

### 3. 1. 4. Fluorokinoloni

Fluorokinoloni su fluorirani analozi nalidiksične kiseline i protiv mnogih Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija postižu baktericidne aktivnosti u krvi i tkivima, za razliku od ranijih kinolona (15).

#### 3. 1. 4. 1. Djelovanje

Kinoloni, pa tako i fluorokinoloni imaju baktericidno djelovanje prema osjetljivim bakterijama, a njihovo djelovanje je usmjereno na bakterijsku sintezu DNA. Naime, dolazi do inhibicije bakterijske topoizomeraze II (DNA giraza) čime se sprječava normalna transkripcija i replikacija DNA. Uzrok tome je blokiranje relaksacije pozitivno zavijene DNA. Također, inhibiraju i topoizomerazu IV što sprječava separaciju repliciranje kromosomske DNA tijekom dijeljenja stanica kćeri (15).

#### 3. 1. 4. 2. Farmakokinetika

Fluorokinoloni, nakon oralne primjene dobro se apsorbiraju i distribuiraju u tkiva i tjelesne tekućine. Divalentni i trovalentni kationi ometaju apsorpciju oralnih fluorokinolona. Zbog toga lijek se uzima dva sata prije ili četiri sata poslije uzimanja proizvoda koji sadrže navedene katione. Intravenski primijenjen lijek postiže slične serumske koncentracije kao i

oralno primijenjen. Fluorokinoloni se najvećim dijelom izlučuju bubrezima te je potrebna prilagodba doze u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 50 mL/min (15).

#### 3. 1. 4. 3. Interakcije

Gatifloksacin, levofloksacin, gemifloksacin i moksifloksacin su fluorokinoloni koji produžuju QTc-interval te je potreban oprez ili ih potpuno izbjegavati kod pacijenata koji su na terapiji antiaritmicima klase IA (kinidin, prokainamid), klase III (sotalol, ibutilid, amiodaron). Također, potreban je oprez ili izbjegavanje kod pacijenata na terapiji lijekovima za koje je poznato da produžuju QTc-interval kao što su eritromicin ili triciklički antidepresivi.

Zbog nedovoljno dokaza o njihovoj sigurnosti, fluorokinolone treba izbjegavati tijekom trudnoće (15).

#### 3. 1. 4. 4. Nuspojave

Najčešće nuspojave fluorokinolona su mučnina, povraćanje i proljev. Rijetko se pojavljuju glavobolja, omaglica, nesаница, kožni osip te abnormalnosti jetrenih enzima. Tijekom uporabe lomefloksacina i pefloksacina može se pojaviti fotosenzitivnost. U pacijenata s produženim QTc-intervalom ili kod pacijenata s ne korigiranom hipokalijemijom, potreban je oprez ili ih potpuno izbjegavati zbog njihova učinka produljena QTc-interval. Taj učinak se javlja kod primjene gatifloksacina, levofloksacina, gemifloksacina, moksifloksacina.

Fluorokinoloni mogu izazvati oštećenje hrskavice u razvoju te artropatiju, pa zbog toga se ne preporučuju kod djece mlađe od 18 godina. Ipak u nekim slučajevima se mogu koristiti kod mlađih (kod pseudomonasnih infekcija u pacijenata s cističnom fibrozom), budući da je artropatija reverzibilna.

Zbog velikog afiniteta fluorokinolona za vezivna tkiva, s koncentracijama u kosti i hrskavici koje prekoračuju vrijednosti izmjerene u serumu, čini ih idealnim za infekcije kosti i zglobova (24). U odraslih se rijetko može pojaviti tendinitis, a posljedično i ruptura tetive.

Faktori rizika za razvoj tendinitisa ili rupture tetive su: terapija kortikosteroidima, zatajenje bubrega, *diabetes mellitus*, pacijenti stariji od 60 godina te postojanje muskularnoskeletnih poremećaja (15). Stoga Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) preporučuje primjenu fluorokinolona samo kod pažljivo odabranih pacijenata (24).

#### 3. 1. 4. 5. Primjena u parodontologiji

U parodontologiji se najčešće koristi ciprofloksacin zbog svoje djelotvornosti protiv Gram-negativnih sojeva, svih fakultativnih i nekih anaerobnih putativnih parodontnih patogena, uključujući i crijevne bakterije, *Pseudomonas* ili *Staphylococcus* vrste, prisutnih u parodontnim superinfekcijama. Također, svi sojevi *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* su jako osjetljivi na ciprofloksacin.

S druge strane, ciprofloksacin je neaktivan protiv streptokoka. Prisutnost *Streptococcus* vrste u subgingivnom području je povezana s parodontnim zdravljem. Povećana količina *Streptococcus* sojeva odgađa rekolonizaciju patogenih bakterijskih vrsta (8, 14).

Preporučena doza je 500 mg dva puta dnevno tijekom 8 dana (2).

#### 3. 1. 5. Makrolidi

Makrolidi su skupina spojeva kojima je zajednički laktonski prsten na koji su vezani deoksi šećeri. Tu se ubrajaju eritromicin, klaritromicin i azitromicin (10, 15).

##### 3. 1. 5. 1. Djelovanje

Djelovanje makrolida, eritromicina i klaritromicina, je učinkovito protiv aerobnih Gram-pozitivnih bakterija, posebno protiv *Streptococcus* vrsta i *Corynebacterium diphtheriae*. Zatim, djelotvorni su protiv *Spirochaete*, *Mycoplasma* i *Chlamydia* vrsta, dok na Gram-negativne uglavnom ne djeluju, osim *Gonococcus*, *Meningococcus*, *Haemophilus* i *Legionella* vrsta. Azitromicin ima širi spektar djelovanja. Ima slabije djelovanje protiv Gram-pozitivnih

bakterija, a učinkovitiji je protiv Gram-negativnih vrsta: *Haemophilus influenzae*, *Gonococcus*, *Chlamydia*, atipične *Mycobacterium* i *Legionella* vrsta, te na *Toxoplasma gondii*.

Ovisno o koncentraciji, mogu djelovati baktericidno, a aktivnost je povećana pri višem pH. Djelovanje im se temelji na inhibiciji sinteze proteina. Vežu se na 50S podjedinicu ribosomske RNA te blokiraju translakaciju aminoacila te stvaranje početnog kompleksa (13).

### 3. 1. 5. 2. Farmakokinetika

S obzirom da se eritromicinska baza brzo razgrađuje u kiselom okolišu želuca, peroralna primjena lijeka zahtjeva acidorezistentni oblik. Također, postoje i drugi, oralni oblici lijeka koji se jako dobro apsorbiraju - stearati, esteri, pogotovo laurilska sol propionilnog estera eritromicina. S druge strane, hrana ometa apsorpciju tijekom oralne primjene lijeka. Postoje i intravenski pripravci (15). Lijek se dobro raspoređuje po svim tkivima te prelazi placentnu barijeru i dolazi do fetusa. Iznimka je središnji živčani sustav, gdje lijek ne dopire (10, 15). Većina lijeka se izlučuje putem žuči i fecesa, a oko 5% se izlučuje urinom, odnosno dijalizom. Prilagodba lijeka kod bubrežnih bolesnika nije potrebna (15).

Posebnost azitromicina, kada se primjenjuje oralno, u dozi od 500 mg, je u tome što stvara nisku serumsku koncentraciju. S druge strane, jako dobro prodire u većinu tkiva (osim središnjeg živčanog sustava) i tkivnih tekućina, gdje spada i gingivalna sulkusna tekućina, te stvara 10-100 puta više koncentracije od serumskih. Poluvrijeme eliminacije je 2-4 dana, što dovodi do polaganog oslobađanja lijeka iz tkiva. Zbog navedenih svojstava lijeka, dozira se jednom na dan te se skraćuje samo liječenje. Nakon oralne primjene, brzo se apsorbira te se iznimno dobro se podnosi. Aluminijevi i magnezijevi antacidi odgađaju apsorpciju lijeka i snižavaju njegovu vršnu serumsku koncentraciju. Preporučuje se upotreba lijeka 1 sat prije ili 2 sata nakon jela (15).



### 3. 1. 5. 3. Interakcije

Eritromicin, odnosno njegovi metaboliti inhibiraju enzime citokroma P450. Povećava serumsku koncentraciju drugih lijekova kao što su teofilin, oralnih antikoagulansa, ciklosporina te metilprednizolona (10, 15).

Azitromicin, zbog svoje strukture laktonskog prstena od 15 ugljikovih atoma, ne utječe na inaktivaciju citokrom P450 enzime. Posljedično, nema interakcija s lijekovima kao eritromicin i klaritromicin (15).

### 3. 1. 5. 4. Nuspojave

Oralno primijenjeni makrolidi stimuliraju crijevni motilitet te uzrokuju gastrointestinalnu nepodnošljivost. Javljaju se i drugi štetni učinci kao što su anoreksija, mučnina, povraćanje i proljev (15).

Alergijske reakcije su rijetkost, ali može doći do pojave vrućice, eozinofilije i osipa. Jedan vid alergijske reakcije je pojava akutnog kolestatskog hepatitisa kada dolazi do pojave vrućice, žutice i oštećenja jetrene funkcije (10, 15).

### 3. 1. 5. 5. Primjena u parodontologiji

Zbog svojih svojstava, azitromicin je makrolid koji se najčešće primjenjuje u parodontologiji. Široki spektar djelovanja, koji uključuje anaerobe, Gram-negativne i crijevne bakterije, čini ga pogodnim za tu primjenu. Druga prednost lijeka su izuzetno visoke vrijednosti u parodontnim tkivima, gingivnoj sulkusnoj tekućini i slini. Također, upaljena parodontna tkiva pokazuju znatno više koncentracije lijeka u odnosu na zdrava (8). To se objašnjava sposobnošću lijeka da prodire u fibroblaste i fagocite. Aktivnim transportom se prenosi u upalno područje pomoću fagocita. Tijekom fagocitoze dolazi do rupturiranja fagocita i otpuštanja lijeka direktno u područje upale (14).

Indiciran je za liječenje uznapredovalog kroničnog ili agresivnog parodontitisa (8), dok ga novija istraživanja preporučuju kao pomoćno terapijsko sredstvo za povećanje razine kliničkog pričvrstka (14).

Preporučena početna doza je 500 mg, nakon čega slijedi doziranje od 250 mg na dan tijekom 5 dana (14), dok drugi izvori preporučuju 500 mg jednom dnevno tijekom 3 dana (12) ili 4-7 dana (2).

### 3. 1. 6. Klindamicin

Klindamicin je klorirani derivat linkomicina i jako je sličan makrolidima (10, 15).

#### 3. 1. 6. 1. Djelovanje

Interferira sa stvaranjem inicijalnog kompleksa i reakcijama translokacije aminoacila te se tako sprječava sintezu proteina. Mjesto vezanja klindamicina, ali i eritromicina je isto, odnosno, 50S podjedinica bakterijskog ribosoma. Javlja se ukrižena rezistencija između klindamicina i makrolida zbog mutacije veznog mjesta na ribosomu (10, 15).

Antibiotik je širokog spektra te ima bakteriostatsko djelovanje, ali ovisno o koncentraciji, može biti i baktericid (8, 10). Djelotvoran je protiv *Streptococcus*, *Staphylococcus* i *Pneumococcus* vrste. Također, djeluje i protiv anaeroba, posebno na rod *Bacteroides*, ali i na Gram-pozitivne i Gram-negativne bakterijske vrste. S druge strane, enterokoki i Gram-negativne aerobne vrste su obično rezistentne (15).

#### 3. 1. 6. 2. Farmakokinetika

Oralno primjeni klindamicin se dobro apsorbira i oko 90% lijeka veže se za proteine plazme. Dobro prodire u većinu tkiva, posebno kosti, a iznimka je središnji živčani sustav (10, 15). Također, dobro prodire i u apsces zbog aktivnog unosa i koncentriranja fagocita.

Kod bubrežnih bolesnika nije potrebna prilagodba doze jer se većina lijeka metabolizira u jetrima. Aktivni lijek i aktivni metaboliti se eliminiraju žući i mokraćom (15).

### 3. 1. 6. 3. Interakcije

Kombinaciju klindamicina i neuromuskularnih blokatora (kurarea: pankuronij) treba primjenjivati s oprezom, zbog mogućih interakcija.

Eritromicin ili kloramfenikol u kombinaciji s klindamicinom se ne smije primjenjivati. Razlog je antagoniziranje djelovanja eritromicina, odnosno, kloramfenikola zbog afiniteta prema sličnim podjedinicama 50S bakterijskih ribosoma (10).

### 3. 1. 6. 4. Nuspojave

Česte nuspojave obuhvaćaju gastrointestinalne poremećaje kao što su proljev i mučnina. Moguća je i pojava pseudomembranoznog kolitisa uzrokovanog bakterijom *Clostridium difficile* (10, 15).

Kao alergijska reakcija na lijek pojavljuju se makulopapularni osip na koži, obično 7-10 dana nakon početka terapije, a česta je manifestacija na sluznicama. Na oralnoj sluznici pojavljuju se glositis i stomatitis (10). Također, moguća je pojava i anafilaktičkog šoka, urtikarije, angioedema, fiksne erupcije izazvane lijekovima, bulozne erupcije, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza, akutna febrilna neutrofilna dermatitoza (Sweetov sindrom), Stevens-Johnson sindrom, sindrom preosjetljivosti uzrokovan lijekom (DISH, od engl. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome) (25).

Rijetko se javlja oštećenje jetrene funkcije i neutropenija (15).

### 3. 1. 6. 5. Primjena u parodontologiji

Nekoliko kliničkih istraživanja potvrdilo je učinkovitost klindamicina (26, 27). U velikog broja pacijenata zaustavljen je gubitak kliničkog pričvrstka i povećao se broj mjesta s povećanjem kliničkog pričvrstka.

Međutim, klindamicin nije prvi antibiotik izbora za liječenje parodontne bolesti. Razlog tome je mogućnost pojave opasnih nuspojava i pojava rezistencije nekih subgingivnih

mikroorganizama. Neki sojevi *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* i *Porphyromonas gingivalis* pokazuju rezistenciju na sam lijek (8).

Preporučeni režim za liječenje kroničnog parodontitisa je 300 mg četiri puta dnevno ili 600 mg dva puta dnevno, tijekom 8 dana (28, 29, 30).

### **3. 2. Kombinirana i serijska antibiotska terapija**

Parodontnu bolest karakterizira prisutnost različitih mikrobnih vrsta koje su različito osjetljive na pojedine antibiotske lijekove. Terapijska opcija korištenja dva ili više antibiotika može biti korisna u liječenju te bolesti. Neke prednosti takve terapije su proširenje spektra antimikrobne aktivnosti, sinergističko djelovanje i prevencija razvoja rezistencije bakterija. Glavni nedostatak takvog terapijskog postupka je češća pojavnost štetnih učinaka korištenih lijekova (8).

Određeni antibiotici ciljaju određeni dio subgingivnog biofilma, pa tako metronidazol djeluje na Gram-negativne anaerobe crvenog i narančastog kompleksa (*Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis* i *Treponema denticola*), dok je njegov učinak na *Actinomyces* vrste, *Streptococcus* i *Capnocytophaga*, ali i na neke fakultativne anaerobe (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) minimalan. Amoksicilin svojim širokim spektrom djelovanja snižava količinu Gram-negativnih anaeroba, ali i *Actinomyces* vrste (12). Stoga, kod infekcije s *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, koja je povezana s etiologijom agresivnog parodontitisa i ne može se uspješno liječiti struganjem i poliranjem korijena ili parodontnom kirurgijom, primjenjuje se originalna formula van Winkelhoffa (takozvani van Winkelhoffov koktel): 250 mg metronidazola s 375 mg amoksicilina tri puta na dan, kroz sedam dana, u kombinaciji s mehaničkim subgingivnim debridmanom (31). Na hrvatskom tržištu nije dostupna doza od 375 mg amoksicilina, pa se primjenjuje doza od 500 mg (32). Oba antibiotika su baktericidi, djeluju sinergistički te pokrivaju široki spektar bakterijske mikroflore. Klinička i mikrobiološka evaluacija nakon 2-4 i 9-11 mjeseci, ne pokazuje prisutnost *Aggregatibacter*

*actinomycescomitans* u subgingivnom području (31). U direktnoj usporedbi metronidazola u kombinaciji s amoksicilinom i azitromicina, koji ima relativno jednostavnu primjenu, pokazalo se da nema značajnije razlike u sondiranju dubine džepa i razini kliničkog pričvrstka. Kod svih pacijenata je bio prisutan uznapredovali, vrlo teški oblik parodontitisa koji pokazuje visoke vrijednosti dubina sondiranja. Međutim, 1 godinu nakon liječenja, značajnije poboljšanje u vidu smanjenja dubine sondiranja i povećanja razine kliničkog pričvrstka je pokazala terapija metronidazola u kombinaciji s amoksicilinom. Terapijska kombinacija struganja i poliranja korijena i metronidazol u kombinaciji s amoksicilinom jedina značajno smanjuje patogene crvenog kompleksa. S druge strane, ista terapijska kombinacija kod duhanskih pušača se pokazala neučinkovitom u redukciji narančastog kompleksa, u odnosu na ne pušače. To je bitno zbog toga što bakterije narančastog kompleksa prethode kolonizaciji crvenog kompleksa, te se njihova supresija smatra važnim ciljem u parodontnoj terapiji (13).

Kombinacija metronidazola i ciprofloksacina je iznimno učinkovita u miješanim infekcijama, a posebno protiv *Aggregatibacter actinomycescomitans*. Metronidazol cilja Gram-negativne anaerobe crvenog i narančastog kompleksa, dok ciprofloksacin djeluje na fakultativne anaerobe. Uz to, izražen je profilaktički učinak ciprofloksacina: reducira i eliminira patogene mikroorganizme i omogućuje povećanje broja *Streptococcus spp*, povezanih s parodontnim zdravljem (14). Neki autori smatraju da bi navedena kombinacija lijekova bila učinkovita u terapiji parodontitisa povezanog s crijevnim štapičastim bakterijama i *Pseudomonas* vrstama te u pacijenata alergičnih na penicilin (13). U Republici Hrvatskoj je dostupna doza metronidazola od 400 mg (33), stoga se primjenjuje 400 mg metronidazola u kombinaciji s 500 mg ciprofloksacina dva puta dnevno tijekom 8 dana (2).

Serijska upotreba antibiotika odnosi se na primjenu bakteriostatika i baktericida, ali nikako u kombinaciji (istovremeno) jer dolazi do antagonističkog učinka i terapijskog neuspjeha. Taj tip antimikrobnog liječenja indiciran je u slučajevima gdje se gubitak kliničkog

pričvrstka ne može zaustaviti unatoč provedenoj inicijalnoj terapiji ili u slučajevima reaktivacije bolesti u fazi održavanja iako je oralna higijena zadovoljavajuća i bila je provedeno subgingivna instrumentacija. U visoko rizičnih pacijenata za nastanak rekurentnog parodontitisa preporučuje se doksiciklin i metronidazol (8). Također, serijski se može primijeniti bakteriostatik-tetraciklin i baktericidni antibiotik-amoksisilin (14).

### **3. 3. Lokalna antibiotska terapija parodontitisa**

Lokalna primjena antibiotika može se postići pomoću sustava za kontrolirano otpuštanje djelatne tvari koji osiguravaju sporo i produženo djelovanje unutar parodontnog džepa. Konstruirani su tako da održavaju koncentraciju lijeka iznad minimalne inhibitorne koncentracija unutar gingivalne sulkusne tekućine. Ovisno o polimeru koji je korišten za njihovu izradu, mogu biti biorazgradivi ili bionerazgradivi, koji zahtijevaju naknadno uklanjanje. Tu se ubrajaju tanke prevlake, vlakna, gelovi, masti, implantati, mikročestice, i nanočestice (21).

#### **3. 3. 1. Subgingivni irigansi**

Subgingivni irigansi su vodene otopine koje mogu sadržavati antimikrobna sredstva. Terapeut aplicira irigans direktno u parodontni džep uz pomoć irigatora. Aktivna tvar može biti tetraciklin ili tetraciklin hidroklorid (21). Tetraciklin – hidroklorid je bakteriostatsko sredstvo koje inhibira sintezu bakterijskih proteina. Također, ima afinitet vezanja za tvrda zubna tkiva i stvara spremište lijek. Tako omogućava dužu izloženost terapijskom sredstvu (34).

Osim toga, može sadržavati N-metil-2-pirolidin koji se dodaje irigansima kako bi se olakšalo prodiranje u okolna potporna tkiva. Nedostaci takve primjene su brzo ispiranje aktivne tvari i kratko vrijeme djelovanja na mjestu primjene (21).

### 3. 3. 2. Gelovi i masti

Gelovi i masti su polukruti oblici za direktnu primjenu u parodontne džepove. Gelovi su lako topivi polimeri koji se lako odstranjuju protokom gingivalne sulkusne tekućine, stoga je njihova retencija otežana. Danas, također, postoje mukoadhezivni polimeri koji su u sastavu gela te produžuju njihovu retenciju. S druge strane, masti u svom sastavu imaju masnu bazu koja omogućava dužu retenciju na mjestu primjene (21).

3. 3. 2. 1. Dentomycin® ili Periocline® je mast koja u svom sastavu ima 2% minociklin hidroklorida. U parodontnom džepu, nakon jedne primjene 0.05 ml masti, postiže koncentraciju od 1300 µmg/ml jedan sat nakon i postupno se smanjuje, te nakon sedam sati pada na 90 µmg/ml (21). Dolazi do povećanja razine kliničkog pričvrstka za oko 0.64 mm (5, 35), ovisno o dubini džepa (34).

Minociklin hidroklorid je bakteriostatik u normalnim terapijskim dozama. Nakon samo jedne primjene kao dodatak mehaničkoj instrumentaciji dolazi do smanjenja broja *Spirochaete*, pokretljivih organizama kao i crno-pigmentiranih vrsta što dovodi do poboljšanja. Također, na ishod terapije utječu i oralna higijena te učestalost primjene minociklina (34).

Preporučuje se ponovna primjena nakon dva, četiri, šest tjedana, te izbjegavanje daljnje primjene tijekom 6 mjeseci (3).

3. 3. 2. 2. Elyzol® je bionerazgradivi, polučvrsti prljavobijeli gel koji se sastoji od 25% metronidazola i uljne baze (2, 21). Metronidazol se akumulira unutar obligatnih anaerobnih bakterija, utječe na sintezu nukleinskih kiselina i uzrokuje smrt stanice (34). Uljna baza omogućuje zadržavanje lijeka u parodontnom džepu do 24-36 sati nakon aplikacije (21). 24 sata nakon aplikacije koncentracija metronidazola u gingivalnoj sulkusnoj tekućini ostaje iznad minimalne inhibitorne koncentracije (34).

### 3. 3. 3. Filmovi

Filmovi su krute, tanke opne koje se mogu smjestiti u parodontni džep. Dostupni su u raznim oblicima i veličinama, ali mogu se i oblikovati u željeni oblik.

Postoje filmovi koji su načinjeni od biorazgradivih polimera koji mogu biti prirodnog (etilceluloza) ili sintetičkog (polikaprolakton) podrijetla, a mogu sadržavati metronidazol ili minociklin hidroklorid. Osiguravaju sporo i kontrolirano otpuštanje lijeka u područje parodontnog džepa, te se mogu zadržavati od nekoliko dana do nekoliko tjedana (21).

### 3. 3. 4. Vlakna

Vlakna se, također, smještaju direktno u parodontni džep, ali, za razliku od filmova, imaju veću fleksibilnost. Također, osiguravaju neprekidno oslobađanje lijeka u parodontni džep (21). Tetraciklin u takvom obliku primjene može održavati subgingivne koncentracije iznad 1300 µg/ml gingivne sulkusne tekućine tijekom 7 dana te može prodrijeti u površinsko meko tkivo parodontnog džepa. Međutim, pokazuje malo i privremeno antimikrobno djelovanje koje se očituje smanjenjem dubine sondiranja koje je manje od 0.5 mm (34). U nekim slučajevima, dubina sondiranja se smanjuje za 0.7 mm (5).

3. 3. 4. 1. Actisite® je sustav koji je impregniran s 25% tetraciklina hidroklorida, a pakiran je kao nit promjera 0.5 mm i dužine 23 cm. Smješta se u parodontni džep dubok 5 mm ili dublji, kako bi se izbjegla dislokacija. Osigurava otpuštanje tetraciklina tijekom 14 dana. Vlakna nisu biorazgradiva, pa zahtijevaju dodatni posjet stomatologu koji odstranjuje vlakna (21). Okolno meko tkivo je neko vrijeme prošireno te omogućuje bolji pristup i vidljivost za dodatnu mehaničku instrumentaciju, nakon čega se skuplja i dolazi do poboljšanja (2).

3. 3. 4. 2. Periodontal Plus AB® se sastoji od biorazgradivih vlakana kolagenih fibrila. Konstantno otpušta tetraciklin i do 14 dana (21).



3. 3. 4. 3. Periocol® - TC je sterilni uložak kolagenih vlakana, ribljeg podrijetla, impregniranih s 2 mg tetraciklin hidroklorida. Osigurava otpuštanje lijeka 8 – 12 dana. Vlakna se razgrađuju unutar parodontnog džepa. Za bolji učinak, preporučuje se njihova primjena svaka 3 mjeseca u džepovima dubljim od 5 mm (21).

### 3. 3. 5. „In situ“ oblikujući implantati

Implantati su injektibilne formulacije koje, nakon aplikacije u parodontni džep, prelaze iz tekućeg u kruto stanje kao rezultat tiksotropije ili reopeksije. Tiksotropija je stanje smanjenja viskoznosti u uvjetima stresa (temperatura, pH...), dok je reopeksija ili obrnuta tiksotropija porast viskoznosti u odnosu na vrijeme ili stres. Na primjer, reopeksija se kod materijala očituje u tekućem stanju pri visokim temperaturama, dok pri nižim temperaturama prelaze u kruto stanje.

Atridox® je injektibilni, biorazgradivi, tiksotropni gel sastavljen od 10% doksiciklina hilkata. Gel se zadržava u parodontnom džepu 7 do 21 dan. U parodontnom džepu postiže koncentraciju od 250 µg/ml (2) koja opada tijekom 24 h (3). Preporučuje se kao dodatno terapijsko sredstvo mehaničkoj instrumentaciji za rezidualne parodontne lezije dubine najmanje 6 mm (21).

### 3. 3. 6. Mikro kapsule

Mikro kapsule su čestice veličine 1 do 1000 µm. Mogu biti biorazgradive ili bionerazgradive, a materijali od kojih su načinjene mogu biti prirodnog ili umjetnog podrijetla. Mogu se direktno aplicirati u parodontni džep ili se dodati prikladnom mediju (gel, pasta). Lijek se kontinuirano otpušta kombinacijom difuzije lijeka iz polimerne strukture ili erozijom polimera.

Jedan takav sustav je i Arestin® koji sadrži inkapsulirani minociklin (20 – 60 µm). Dolazi u formi biorazgradivog i bioadhezivnog gela koji osigurava kontinuirano oslobađanje

lijeka tijekom 14 dana. Isporučuje se u obliku šprice s nastavcima koji omogućuju subgingivnu aplikaciju (2, 21). Mali broj istraživanja pokazuje povećanje razine kliničkog pričvrstka oko 0.24 mm (5, 35).

### 3. 3. 7. Nanočestice

Nanotehnologija predstavlja budućnost primjene lijekova. Prednost nanočestica u odnosu na ostale načine primjene lijekova je njihova veličina koja im omogućava dopiranje do ciljanih stanica. Smatra se da u inficirane stanice ulaze endocitozom i oslobađaju lijek na ciljano mjesto (21).

#### **4. RASPRAVA**

U liječenju parodontne bolesti antibiotici ne čine osnovu kao što je to u drugim bakterijskim infekcijama. Zasižno, kada se koriste kao dodatno terapijsko sredstvo dolazi do poboljšanja, barem kratkotrajno. Smatra se da su poboljšanje oralne higijene sa subgingivnim debridmanom, ključni terapijski postupci, te dodatna primjena antibiotika možda neće donijeti dodatnu korist u svim slučajevima. Također, potrebno je voditi računa o štetnim nuspojavama koje se pojavljuju tijekom primjene antibiotika, alergije te bakterijska rezistencija (6).

Ipak, istraživanja pokazuju da antibiotici, kao dodatak mehaničkoj instrumentaciji površine korijena zuba, donose dodatnu korist u vidu povećanju kliničkog pričvrstka i redukcija dubine sondiranja. Promjene su mogu očekivati u prosjeku nakon 6 mjeseci od antibiotske terapije kod pacijenata s kroničnim ili agresivnim parodontitisom (4). Promjena u razini kliničkog pričvrstka je izraženija kod dubljih džepova te postoji minimalan učinak na džepove manje od 4 mm. Također, izraženiji je učinak kod agresivnog parodontitisa u odnosu na kronični (36).

##### **4. 1. Zbog čega je antibiotska terapija neučinkovita u liječenju parodontnih bolesti?**

Razlozi zbog kojih terapija antibioticima može biti neučinkovita su organizacija mikroorganizama u biofilmu koja uključuje formiranje trodimenzionalne strukture uklopljene u matriks ekstracelularnih polimernih tvari iz okoline i onih koje sami sintetiziraju. Ekstracelularni polimeri biofilma služe kao difuzijska barijera za antibiotike i antiseptike, te onemogućuje prodiranje tih sredstava u dublje dijelove biofilma u dovoljno visokoj koncentraciji. Također, bakterije proizvode različite enzime koji inaktiviraju antibiotike i čine ih neučinkovitim (1, 6, 7).

Nadalje, bakterije u biofilmu su fenotipski promijenjene: rast i razvoj su im jako usporeni, metaboličke potrebe su manje, nego u tekućem mediju (1, 7). Djelovanje nekih

antibiotika je usmjereno na stanice koje se dijele, odnosno, takve stanice su osjetljivije na djelovanje antibiotika u odnosu na one koje se sporije dijele kakve su prisutne u biofilmu (6).

Da bi antibiotik bio djelotvoran za liječenje parodontne bolesti, trebala bi postojati dovoljno velika koncentracija antibiotika u parodontnom tkivu, ali i subgingivno izvan parodontnog tkiva. Također, smatra se da je prosječni volumen parodontnog džepa 0,5 ml, a brzina toka gingivalne tekućine 20  $\mu$ l/h. To znači da će se, sredstvo postavljeno u džep, otplaviti u prosjeku za jednu minutu. Čak i ako je sredstvo jako koncentrirano, ono će biti razrijeđeno za nekoliko minuta, a njegova minimalna inhibicijska koncentracija će biti ispod razine za oralne mikroorganizme (1).

#### **4. 2. Primjena sistemskih antibiotika**

Sistemske antibiotici dopiru u parodontno tkivo transudacijom iz seruma, zatim putem sulkularnog i spojnog epitela ulaze u gingivni sulkus. Koncentracija antibiotika u gingivnom sulkusu može biti preniska da bi uzrokovala antimikrobni učinak bez mehaničkog narušavanja strukture biofilma. Nadalje, sistemski antibiotici smanjuju broj bakterija prisutnih na jeziku i drugim dijelovima oralne sluznice. Tako odgađaju re-kolonizaciju subgingivnih područja (2).

Primjena antibiotika je opravdana u akutnim i teškim parodontnim stanjima kao što su nekrotizirajuća parodontna bolest, parodontni absces, agresivni parodontitis i kronični parodontitis koji ne odgovara na terapiju (9). Također, antibiotici se primjenjuju kao dodatak kirurškoj i nekirurškoj parodontnoj terapiji te kao profilaksa medicinski kompromitiranih pacijenata (4).

Nekrotizirajuća parodontna bolest je akutno, vrlo bolno stanje, karakterizirano crvenom i otečenom gingivom, ulceracijom interdentalne papile, halitozom, ponekad i limfadenopatijom i pireksijom. Terapija uključuje subgingivni debridman, poboljšanje oralne higijene, vodice za ispiranje usta, analgetike, motiviranje na prestanak pušenja, te eventualno nutricionističko

savjetovanje (6). Ako su prisutni sistemski znaci, indicirana je upotreba antibiotika (12). Preporučuje se metronidazol 400 mg tri puta dnevno minimalno pet dana, odnosno, u slučaju teže infekcije, terapija se produžuje na sedam dana (3). Amoksicilin također može biti učinkovit, samostalno ili kao dodatak metronidazolu (6).

Parodontni apsces je lezija s opsežnim oštećenjem potpornog tkiva te je prisutno lokalizirano nakupljanje gnoja (12). Terapija parodontnog apscesa uključuje terapiju akutne lezije, a nakon što se akutno stanje stavi pod kontrolu, pristupa se liječenju početne i/ili preostale lezije (1). Terapija akutnog stanja treba se temeljiti na drenaži kroz lumen parodontnog džepa putem subgingivne instrumentacije površine korijena (37), a procjena potrebe sistemske antibiotske terapije se treba temeljiti na lokalnim i sistemskim čimbenicima (38). Antibiotici koji se mogu primjenjivati su metronidazol u dozi od 250 mg tri puta na dan tijekom 7-10 dana, zatim, amoksicilin u dozi od 500 mg tri puta dnevno tijekom pet dana ili penicilin V 500 mg četiri puta dnevno tijekom pet dana. Kod alergije na penicilin, primjenjuje se klindamicin 300 mg četiri puta dnevno ili 600 mg dva puta dnevno kroz pet dana (3).

Agresivni parodontitis karakterizira značajan gubitak kliničkog pričvrstka, a stupanj destrukcije nije proporcionalan sa stupnjem lokalnih čimbenika (plak, kalcifikacije). Često je povezan s prisutnošću *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* i/ili *Porphyromonas gingivalis*. Cilj terapije agresivnog parodontitisa je eradikacija ili supresija tih patogena te se u tu svrhu upotrebljavaju sistemski antibiotici (6, 12). Debridman bi se morao završiti unutar 7-14 dana, a dodatnu antibiotsku terapiju propisati odmah nakon zadnjeg tretmana (3). Pacijenti koji su uzimali antibiotik u inicijalnoj fazi terapije, pokazali su veće poboljšanje u odnosu na one koji su primili antibiotik u fazi održavanja (4). Primjena sistemskih antibiotika, metronidazola i amoksicilina, s nekirurškom terapijom pokazuje poboljšanje. Primjenjuje se 250 mg metronidazola i 375 mg amoksicilina, tri puta dnevno tijekom sedam dana (31), odnosno 500 mg amoksicilina jer navedena doza nije dostupna (32). Postoje dvije studije (39, 40) koje su

odvojeno ispitivale učinak terapije s ili bez amoksicilina i metronidazola. Oba istraživanja su sadržavala stroge protokole koji su uključivali debridman, ispiranje klorheksidinom, te četkanje jezika. Pokazalo se da su, nakon kratkotrajnog poboljšanja obje terapije bile učinkovite i da među njima nije bilo značajne razlike. Međutim, Aimetti smatra da navedena terapija koja je uključivala metronidazol i amoksicilin pokazuje značajnije rezultate tek nakon 6 mjeseci (41).

U suzbijanju *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* učinkovitima su se pokazale terapije metronidazola, metronidazol u kombinaciji s amoksicilinom te subgingivnog debridmana. Između te tri grupe nije bilo značajnije statističke razlike, ali nakon 3 mjeseca do 1 godine, pacijenti koji su bili na antibiotskoj terapiji pokazali su daljnje smanjenje dubokih džepova, u odnosu na one koji su imali samo struganje i poliranje korijenova. Nadalje, kombinacija metronidazola i amoksicilina se pokazala učinkovitijom kod dubokih i srednje dubokih džepova, u odnosu samo na struganje i poliranje korijenova ili terapiju metronidazolom. Isto tako, pacijenti koji su bili antibiotskoj terapiji, pokazali su niže vrijednosti parodontnih patogena crvenog i narančastog kompleksa nakon 1 godine (13).

U slučaju preosjetljivosti na penicilin, primjenjuje se azitromicin od 500 mg jednom na dan tijekom tri dana. Primjenjuje se i doksiciklin u dozi od 200 mg prvi dan, a nakon toga, 100 mg jednom dnevno tijekom 21 dan. Djelovanje doksiciklina se ne ograničuje samo na njegovu antibiotsku aktivnost, već uključuje i modulaciju domaćinova odgovora. Ima antikolagenazni učinak, protuupalni učinak, inhibira resorpciju kosti i potiče stvaranje kliničkog pričvrsta (3, 14).

Kronični parodontitis je oblik parodontne bolesti koje karakterizira sporo napredovanje bolesti koja u bilo kojem stadiju može akutno egzacerbirati, kada dolazi do gubitka pričvrstka (1). Većina pacijenata pokazuje poboljšanje zahvaljujući dobroj oralnoj higijeni, subgingivnom debridmanu te redovitom kontroliranju. Sistemski antibiotici, u kombinaciji s mehaničkim čišćenjem, mogu osigurati dodatnu korist (12). U kontroli bolesti, učinkoviti su se pokazali

metronidazol, kao i kombinacija metronidazola i amoksisilina. Silva i suradnici su dokazali da najbolji učinak imaju kombinacija metronidazola i amoksisilina sa struganjem i poliranjem korjenova (4, 42). Usprkos dobrim farmakološkim svojstvima i jednostavnoj primjeni, dodatna terapija azitromicinom se nije pokazala zadovoljavajućom u slučajevima slabog do umjerenog kroničnog parodontitisa te u duhanskih pušača. To se objašnjava činjenicom da je azitromicin bakteriostatik, a učinkovita terapija zahtjeva jako brzu i opsežnu redukciju ukupne količine bakterija, posebno striktnih anaerobnih patogena, kako bi se omogućila rekolonizacija „dobrim“ bakterijama. Smatra se da je taj cilj teško postići i pomoću drugih bakteriostatskih lijekova kao što su i drugi makrolidi i tetraciklini. S druge strane, kada se uspoređuje terapija azitromicinom i terapija metronidazola u kombinaciji s amoksisilinom u liječenju uznapredovale parodontne bolesti, nema značajnije razlike (13).

#### **4. 3. Kada ne primijeniti antibiotsku terapiju?**

Antibiotici su kontraindicirani kod pacijenata s neadekvatnom oralnom higijenom te ako prije nije provedeno subgingivno odstranjivanje plaka i kalcifikacija. Inače, dolazi do razvoja bakterijske rezistencije i pojave superinfekcija. Također, kontraindicirana je primjena antibiotika kod pacijenata s kroničnim parodontitisom, osim kod oblika koji ne reagiraju na terapiju (3, 8).

Monoterapija antibioticima, odnosno, primjena antibiotika širokog spektra bez subgingivnog debridmana, dugoročno, ima loše rezultate. Većina istraživanja ne podržava ovakav pristup. Najčešće dolazi do promjene sastava subgingivne bakterijske flore te do razvoja multiplih parodontnih apscesa (12).

#### **4. 4. Lokalna antibiotska terapija – da ili ne**

Značajka lokalne antibiotske terapije lokalizirane infekcije, parodontitisa, je primjena manjih doza topikalnih sredstava unutar džepa, izbjegavanje štetnih sistemskih učinaka antibiotika, manja mogućnost nastanka rezistencije, brzo djelovanje, manja inaktivacija lijeka,

manje ovisna o suradljivosti pacijenta (21). U isto vrijeme, ciljani mikroorganizmi se duže izlažu većim koncentracijama lijeka (14).

Gingivalna sulkusna tekućina ne može otplaviti biofilm, dok se antibiotici jako brzo eliminiraju iz parodontnog džepa, ne održavajući dovoljno visoku koncentraciju lijeka dovoljno dugo. Ujedno je to glavni problem upotrebe lokalnih antibiotskih pripravaka. U upaljenim mjestima dolazi i do bržeg protoka gingivalne sulkusne tekućine. Na brzo odstranjivanje lijeka iz džepa utječe i visoka inhibitorna koncentracija biofilma koja je 2-1000 puta veća nego u odnosu na stanice u tekućoj kulturi (6).

Lokalna primjena antibiotika je indicirana u pacijenata s lokaliziranim lezijama i mjestima koji ne odgovaraju na terapiju ili recidiviraju (3, 5). Učinkovitost takve primjene antibiotika je često upitna s obzirom da parodontni patogeni zahvaćaju cijelu usnu šupljinu (plitka mjesta, slina, oralna sluznica), a lokalni antibiotici djeluju samo na duboka subgingivna područja (43, 13). Ne bi trebala biti tretman izbora u liječenju te bi se trebala primjenjivati samo u odabranim slučajevima (3). Prema tome, lokalna terapija može biti učinkovita, ali postoji minimalna razlika u odnosu na samo struganje i poliranje korjenova (2).



## 5. ZAKLJUČCI

Domaćinov upalni odgovor ima ključnu ulogu u razvoju parodontne bolesti. Stoga, u liječenju parodontne bolesti naglasak treba biti na održavanju dobre oralne higijene, eliminaciji faktora rizika te debridmanu površine korijena. Poseban naglasak u terapiji treba biti na mehaničkoj instrumentaciji parodontnog džepa te je to osnovni terapijski postupak koji čini složeni subgingivni biofilm manje patogenim. Nadalje, narušavanje biofilma i kalcifikata s površine korijena zuba olakšava djelovanje antibiotika na subgingivne patogene. Uloga antibiotika u liječenju parodontne bolesti mora biti samo dodatak mehaničkom liječenju, s obzirom na to da antibiotici ne mogu eliminirati subgingivni plak koji je čvrsto adheriran za površinu zuba.

Upotreba antibiotika bi trebala biti ograničena na određene akutna stanja, uključujući i agresivni parodontitis te pacijente koji imaju slab odgovor na uobičajenu terapiju. Primjena je opravdana i kod medicinski kompromitiranih pacijenata.

Za terapeuta je jako bitno postavljanje ispravne kliničke dijagnoze te određivanje uzročnika bolesti. Potrebno je poznavati svojstva antibiotika, kliničke i laboratorijske parametre u pacijenta, kao i osjetljivost uzročnika. Sve to ima za cilj odabir odgovarajućeg antibiotika i odgovarajuće doze kako bi osigurala maksimalna korist, a istovremeno se minimizirala mogućnost nastanka bakterijske rezistencije koja postaje sve veći problem u liječenju bakterijskih infekcija.

## 6. SAŽETAK

Glavna karakteristika parodontne bolesti je upala potpornog aparata zuba. Dolazi do destrukcije parodontnog ligamenta, alveolarne kosti, a moguć je i gubitak zuba. Cilj terapije parodontitisa je zaustaviti daljnju progresiju bolesti, povećanje kliničkog pričvrstka, smanjenje sondiranja dubine džepa, krvarenja na sondiranje i gnojenja. Također je bitno motivirati pacijente da održavaju oralnu higijenu. Kao ključni faktor se navodi prisutnost biofilma te u većine pacijenata učinkovita kontrola biofilma dovodi do značajnog poboljšanja. U slučajevima parodontnog apscesa, nekrotizirajuće parodontne bolesti, agresivnog parodontitisa i kroničnog, koji slabo odgovara na terapiju, indicirana je primjena antibiotika kao dodatak mehaničkoj terapiji. Zbog svoje organizacije, biofilm je otporan na djelovanje antibiotika, stoga, antibiotska monoterapija u liječenju parodontitisa je neučinkovita. Antibiotici koji su ispitivani za sustavnu terapiju parodontitisa su tetraciklin, metronidazol,  $\beta$ -laktamski antibiotici, fluorokinoloni, makrolidi i klindamicin. Kako bi dobili sinergično djelovanje antibiotika, proširili spektar djelovanja antibiotika i smanjili mogućnost razvoja bakterijske rezistencije, antibiotici se mogu kombinirati., pa se tako kombiniraju metronidazol i amoksiciklin te metronidazol i ciprofloksacin. U slučajevima koji ne odgovaraju na terapiju, moguća je serijska primjena antibiotika, bakteriostatika i baktericida (doksaciklin i metronidazol te tetraciklin i amoksiciklin). Za lokalnu primjenu antibiotika koriste se različita sredstva pomoću kojih se osigurava sporo otpuštanje aktivne tvari i duže djelovanje u parodontnom džepu. Dolaze u obliku subgingivnih irigansa, gelova i masti, filmova, vlakna, implantati, mikrokapsula i nanočestica, a mogu sadržavati tetracikline (najčešće doksiciklin i minociklin) i metronidazol. Najveći nedostatak takve primjene antibiotika je brzo odstranjivanje antibiotika iz parodontnog džepa te kratko vrijeme djelovanja.

## 7. SUMMARY

The main characteristic of periodontal disease is the occurrence of inflammation in the tooth-supportive tissues. Periodontal disease can lead to destruction of the periodontal ligament, alveolar bone and possibly tooth loss. Aims of periodontal therapy are to stop further disease progression, to minimize symptoms and, if it is possible, to regain lost tissue. It is also important to motivate the patients to maintain their periodontium healthy because its health greatly depends on patient's oral hygiene. Presence of the biofilm is the key factor for the occurrence of the periodontal disease. Once the effective biofilm control has been established, it results in significant improvement in most patients affected by periodontal disease. In cases of periodontal abscess, necrotising periodontal disease, aggressive periodontitis and chronic periodontitis which respond poorly to conventional therapy, antibiotic therapy is indicated as adjunctive to mechanical treatment. Organized biofilm is resistant to antibiotic activity and antibiotic monotherapy is ineffective in periodontal therapy. Antibiotics used for systemic therapy of periodontitis are tetracyclines, metronidazol,  $\beta$ -lactam antibiotics, fluoroquinolones, macrolides and clindamycin. In order to obtain synergistic antibiotic activity, to expand spectrum of antibiotic activity and to reduce the possibility of developing bacterial resistance, antibiotics can be combined: metronidazole plus amoxicillin and metronidazole plus ciprofloxacin. Cases which do not respond to therapy, can be treated with serial use of antibiotics where bacteriostatics and bactericides are combined (doxycyclin and metronidazol, tetracyclin and amoxicillin). Topically applied antibiotics can be present in various forms that enable release of their active substance and provide longer activity in periodontal pocket. They are available in the form of subgingive irrigations, gels and ointments, films, fibers, *in situ* forming implants, microspheres and nanoparticles, and may contain tetracyclines (most often doxycycline and minocycline) and metronidazole. The major disadvantage of such antibiotics is their rapid removal from the periodontal pocket and a short time of action.



## 8. LITERATURA

1. Jan Lindhe. Klinička parodontologija i dentalna implantologija. 4th ed. Zagreb: Nakladni zavod globus; 2004.
2. Krayner JW, Leite RS, Kirkwood KL. Non-Surgical Chemotherapeutic Treatment Strategies for the Management of Periodontal Diseases. *Dent Clin North Am.* 2010;54(1): 13-33.
3. Blair FM, Chapple ILC. Prescribing for Periodontal disease. *Prim Dent J.* 2014;3(4):38-43.
4. Barça E, Çifcibaşı E, Çintan S. Adjunctive use of antibiotics in periodontal therapy. *J Istanbul Univ Fac Dent* 2015;49(3):55-62.
5. Graziani F, Karapetsa D, Alonso B, Herrera D. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease?. *Periodontol 2000.* 2017;75(1):152-188.
6. Pantlin L. Is there a role for antibiotics in periodontal treatment?. *Dent Update.* 2008;35(7): 493-496.
7. Morović M, Trošelj-Vukić B. Infekcije usne šupljine. 1st ed. Rijeka: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci; 2009.
8. Aurer A i Plančak D. Antimicrobial Treatment of Periodontal Diseases. *Acta Stomat Croat* 2004;67-72.
9. Gillam DG, Turner W. Antibiotics in the treatment of periodontal disease: a guide for the general dental practitioner. *Prim Dent J.* 2014;3(3):43-47.
10. Linčir I. Farmakologija za stomatologe. 3th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
11. Presečki V. Stomatološka mikrobiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2009
12. Heitz-Mayfield LJA. Systemic antibiotics in periodontal therapy. *Aust Dent J.* 2009;54: Suppl 1:S96-S101.

13. Feres M, Figueiredo LC, Soares GM, Faceri M. Systemic antibiotics in the treatment of periodontitis. *Periodontol 2000*. 2015;67(1):131-86
14. Prakasam A, Elavarasu SS, Natarajan RK: Antibiotics in the management of aggressive periodontitis. *J Pharm Bioallied Sci*. 2012;4(Suppl 2):S252-5.
15. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna i klinička farmakologija*. 11th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
16. Markley JL, Wencewicz TA. Tetracycline-Inactivating Enzymes. *Front. Microbiol*. 2018; 9:1058.
17. Rams TE, Keyes PH. A rationale for the management of periodontal diseases: effects of tetracycline on subgingival bacteria. *J Am Dent Assoc* 1983;107(1):37-41.
18. McCulloch CA, 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(9):616-22.
19. Müller HP, Lange DE, Müller RF. Failure of adjunctive minocycline-HCl to eliminate oral *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Clin Periodontol* 1993;20(7):498-504.
20. Gürkan A, Emingil G, Çınarcık S, Bardeli A: Post-treatment effect of subantimicrobial dose doxycycline on clinical parameters and gingival crevicular fluid transforming growth factor- $\beta_1$  in severe, generalized chronic periodontitis. *Int J Dent Hygiene*, 2008;6(2):84-92.
21. Yadav SK, Khan G, Mishra B. Advances in Patients Related to Intrapocket Technology for the Management of Periodontitis. *Recent Pat Drug Deliv Formul*. 2015;9(2):129-45.
22. halmed.hr [Internet]. Zagreb: Agencija za lijekove i medicinske proizvode; 2018 [Pristupljeno 24.3.2018.] Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Klavax-BID-875-mg-125-mg-filmom-oblozene-tablete/11414/>

23. halmed.hr [Internet]. Zagreb: Agencija za lijekove i medicinske proizvode; 2018 [Pristupljeno 24.3.2018.] Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Klavocin-bid-875-mg-125-mg-filmom-oblozene-tablete/13648/>
24. Kim GK. The Risk of Fluoroquinolone-induced Tendinopathy and Tendon Rupture. What Does The Clinician Need To Know? *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010;3(4):49-54.
25. Sánchez-Borges M, Thong B, Blanca M, Ensina LF, González-Díaz S, Greenberger PA, et al. Hypersensitivity reactions to non beta-lactam antimicrobial agents, a statement of the WAO special committee on drug allergy. *World Allergy Organ J* 2013;6(1):18.
26. Magnusson I, Low SB, McArthur WP, Marks RG, Walker CB, Marunaik J, et al. Treatment of subjects with refractory periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1994;21(9):628-37.
27. 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(8):618-27.
28. halmed.hr [Internet]. Zagreb: Agencija za lijekove i medicinske proizvode; 2018 [Pristupljeno 24.3.2018.] Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Klindamicin-MIP-300-mg-filmom-oblozene-tablete/12872/>
29. halmed.hr [Internet]. Zagreb: Agencija za lijekove i medicinske proizvode; 2018 [Pristupljeno 24.3.2018.] Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Klindamicin-MIP-600-mg-filmom-oblozene-tablete/12873/>
30. halmed.hr [Internet]. Zagreb: Agencija za lijekove i medicinske proizvode; 2018 [Pristupljeno 24.3.2018.] Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Klimicin-300-mg-tvrde-kapsule/10455/>

31. van Winkelhoff AJ, Rodenburg JP, Goené RJ, Abbas F, Winkel EG, De Graaff J. Metronidazole plus amoxicillin in the treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* associated periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1989;16(2):128-31.
32. halmed.hr [Internet]. Zagreb: Agencija za lijekove i medicinske proizvode; 2018 [Pristupljeno 27.8.2018.] Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Amoksicilin-Belupo-500-mg-filmom-oblozene-tablete/10241/>
33. halmed.hr [Internet]. Zagreb: Agencija za lijekove i medicinske proizvode; 2018 [Pristupljeno 24.3.2018.] Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Medazol-400-mg-tablete/13947/>
34. Quirynen M, Teughels W, De Soete M, van Steenberghe D. Topical antiseptics and antibiotics in the initial therapy of chronic adult periodontitis: microbiological aspects. *Periodontol 2000*, 2002;28:72-90.
35. Smiley CJ, Tracy SL, Abt E, Michalowicz BS, John MT, Gunsolley J, et al. Evidence-based clinical practice guideline by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *J An Dent Assoc*. 2015;146:525-535.
36. Jepsen K, Jepsen S. Antibiotics/ antimicrobials: systemic and local administration in the therapy of mild to moderately advanced periodontitis. *Periodontol 2000*, 2016;71(1):82-112.
37. Marquez IC. How Do I Manage a Patient with Periodontal Abscess?. *J Can Dent Assoc*. 2013;79:d8.
38. Herrera D, Alonso B, de Arriba L, Santa Cruz I, Serrano C, Sanz M. Acute periodontal lesions. *Periodontol 2000*. 2014;65(1):149-77.
39. Heller D, Varela VM, Silva-Senem MX, Torres MC, Feres-Filho EJ, Colombo AP. Impact of systemic antimicrobials combined with anti-infective mechanical debridement on the



microbiota of generalized aggressive periodontitis: a 6-month RCT. *J Clin Periodontol* 2011;38(4):355-364.

40. Varela VM, Heller D, Silva-Senem MX, Torres MC, Colombo AP, Feres-Filho EJ. Systemic antimicrobials adjunctive to a repeated mechanical and antiseptic therapy for aggressive periodontitis: a 6-month randomized controlled trial. *J Periodontol*. 2011;82(8):1121-30.

41. Aimetti M, Romano F, Guzzi N, Carnevale G. Full-mouth disinfection and systemic antimicrobial therapy in generalized aggressive periodontitis: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Periodontol*. 2012;39(3):284-94.

42. Silva MP, Feres M, Siroto TA, Soares GM, Mendes JA, Faveri M, et al. Clinical and microbiological benefits of metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2011;38(9):828-37.

43. Mombelli A, Cionca N, Almaghlouth A. Does adjunctive antimicrobial therapy reduce the perceived need for periodontal surgery? *Periodontol 2000*. 2011;55(1):205-16.

## 9. ŽIVOTOPIS

Marija Šimunović-Erpušina je rođena 4. lipnja 1992. godine u Splitu. Osnovnu školu Kamešnica upisuje 1999. godine koju završava 2007. godine. Paralelno pohađa Osnovnu glazbenu školu Jakov Gotovac Sinj, područno odjeljenje Fra Anđelko Milanović-Litre u Otoku. 2007. godine upisuje Franjevačku klasičnu gimnaziju s pravom javnosti u Sinju, klasični odjel. Nakon završene srednje škole, upisuje Studij dentalne medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci.

OIB: 78173238155